

揭阳职业技术学院  
生物工程系

# 授 课 教 案

2025 -- 2026 学年度第一学期

课程名称           药理学          

班    级           药学 241 及药学三二 251-252          

教 研 室           药学教研室          

授课教师           聂利华

# 课程信息表

## 第一部分（第一模块）：药理学总论

课节名称(教学单元)	药理学总论	教学时数	8学时
<b>教学目标及要求：</b> 1. 解释药物、药理学、药物效应动力学、药物代谢动力学、副作用、过敏反应、反跳现象、精神依赖性、躯体依赖性、极量、效能、效价强度、治疗指数、安全范围、激动剂、拮抗剂、首关消除、半衰期、生物利用度、药酶诱导剂、药酶抑制剂、肝肠循环和稳态血药浓度等概念。 2. 理解药物代谢动力学的主要参数及其意义。 3. 弄清药物不良反应的类型；药物量效曲线及意义；受体的概念和特性；受体的类型；受体的调节。 4. 说出影响药物作用的因素。 <b>5.课程思政：</b> 遵守药学行业的行为规范，培养学生服务人民健康的意识。强调生命的宝贵和医疗工作者在维护生命健康中的重要角色，从而深化学生对生命的尊重和珍视。为国家、为我党，做好新药研发、提升科技生产力。			
<b>教学重点及难点</b> 1. 药物的基本作用：作用的基本表现、作用的选择性、治疗作用和不良反应； 2. 药物剂量与效应的关系：量效曲线的理论与实际意义；效能、效价强度及治疗指数、安全范围的概念和意义； 3. 作用原理（机制）：作用于受体及其它生化过程；受体的基本概念，亲和力、内在活性与药物作用强度、效能、激动药、拮抗药和部分激动药的关系；亲和力参数 $pD_2$ 和拮抗参数 $pA_2$ 的概念；受体类型、受体的调节及第二信使在受体—效应之间的作用重点。			
<b>教学方法及手段：</b> 讲授、讨论、案例分析			
<b>思考题与作业、讨论等：</b> 药理学和毒理学有何联系和区别？ 临床药理研究在新药开发中有何意义？  试论述如何从药物的效应决定临床的用药方案。  试论述最主要的药物作用机制。  试论述药物与受体相互作用以至产生效应的诸环节。  试从药物与受体的相互作用论述激动药与拮抗药的特点。  试论述从药物的量效曲线上可以获哪些与临床用药的有关资料。			
<b>教学内容、过程及小结：</b>  <p style="text-align: center;">项目 1：绪论：</p>			

## 一、药物与药理学概念（包括药理学性质和研究内容：）

**1. 药物(drug,pharmakon):** 是指能够影响生物机体的生理功能和生化过程，用于疾病的预防、诊断和治疗的物质。

（**药物本质及用途：** 多为外源化学物，有一定的生物活性，主用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质。**作用形式：** 调节机体的功能。

**化学物理性质：** 包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

**来源：** 古代：天然物质，包括植物、动物和矿物质。

现代：天然物质中的有效成分和人工合成的化学物质。）

**2、药理学 (pharmacology)：** 是研究药物与机体(包括病原体)间相互作用的规律及其原理的一门以生理学、生物化学、病理学等为基础，为临床合理用药、防治疾病提供基本理论的基础学科。

\*药物代谢动力学 (pharmacokinetics)；\*药物效应动力学 (pharmacodynamics)；

**研究内容(范畴)：** 药物与机体（包括病原体）之间相互作用的规律及其原理。

研究药物对机体的作用规律，称药物效应动力学，简称药效学；

研究机体对药物的影响规律，称药物代谢动力学，简称药动学；

## 二、药理学的任务：

1. 阐明药物的药效、药动学：阐明药物对机体的作用及作用机制，同时也要阐明药物在机体内吸收、分布、生物转化及排泄等过程中药物效应及血药浓度随时间消长的规律；

2. 阐明生命化学过程：为阐明生物机体的生物化学及生物物理现象提供科学资料；

3. 以药理学理论指导临床合理用药；

**4.创造、寻找新药：** 为寻找新药或老药新用提供线索；

新药的临床评价分四期：

I 期 (Phase I)：初步的人体药理学及安全性评价。观察人对新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案提供依据。

II 期 (Phase II)：随机盲法对照试验。对有效性及安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量。

III 期 (Phase III)：扩大的多中心随机对照临床一试验。进一步评价有效性、安全性。

IV 期 (Phase IV)：上市后监测。在广泛使用条件下考察疗效和不良反应，注意罕见不良反应；

## 三、药物与药理学的形成和发展（发展简史：）

**1. 本草学， 远古~18 世纪：** 此时期 “药、食、毒” 同源。古人类在和疾病作斗争的长期实践中，认识了许多能治疗疾病的天然物质，并积累了大量的经验，形成了一些文明古国最早的药理学著作，如：1500 BC, 埃及, 亚伯斯古医籍 (Ebers papyrus) 1500BC, 印度草医学, 我国 2700BC, 草药方剂治病, 汉代(206BC~220)正式编撰“神农本草经” (大约公元一世纪成), 本草纲目(Compendium of Materia Medica ), 历 27 年, 明末 1578 年完成。

16 世纪初, Paracelsus, 瑞士医生, 认为药物由其有效活性成份发挥作用, 应用酞剂提取物 (鸦片酞); Johann Jakob Wepfer (1620-1695) 首次用动物实验研究药物的药理、毒理作用。被誉为“药理学之父”。

**2. 近代药理学 19 世纪~20 世纪’ 10:**

**实验药理学，植物有效成分提取+化学治疗开始，受体学说提出**

1806 年德国药剂师 Fredrick Surtturner (1783-1841) 从罂粟中分离出吗啡。纯化合物的出现使能重复定量给药，从而产生科学药理学；

Claude Bernard (1813-1878) 证实箭毒 (arrow poison, curare) 作用于神经-肌肉接头，药物作用机制的最早研究；

Rudolf Buchheim (1820-1879) : 药物作用为细胞和药物相互作用所致，“受体”理论先驱。建立第一个药理学实验室，写出第一本药理学教科书，德国第一位药理学教授。

**3. 现代药理学 20 世纪’ 20~ :**

Oswald Schmiedeberg (1838-1921) 德国药理学家，**现代药理学创始人**，提出一系列药理学概念；构效关系，药物受体，选择性毒性。

**发展简史方面的备注：**

《神农本草经》简称《本草经》或《本经》，是中国现存最早的药物学专著。《神农本草经》成书于东汉，并非出自一时一人之手，而是秦汉时期众多医学家总结、搜集、整理当时药物学经验成果的专著，是对中国中草药的第一次系统总结。书中对每一味药的产地、性质、采集时间、入药部位和主治病症都有详细记载。对各种药物怎样相互配合应用，以及简单的制剂，都做了概述。更可贵的是早在两千年前，我们的祖先通过大量的治疗实践，已经发现了许多特效药物，如麻黄可以治疗哮喘，大黄可以泻火，常山可以治疗疟疾等等。这些都已用现代科学分析的方法得到证实。

在我国古代，大部分药物是植物药，所以“本草”成了它们的代名词，这部书也以“本草经”命名。汉代托古之风盛行，人们尊古薄今，为了提高该书的地位，增强人们的信任感，它借用神农遍尝百草，发现药物这妇孺皆知的传说，将神农冠于书名之首，定名为《神农本草经》。俨然《内经》冠以黄帝一样，

都是出于托名古代圣贤的意图。（注：《黄帝内经》全面总结了秦汉以前我国的医学成就，是我国早期的一部医学论文总集，内容十分丰富。它在朴素的唯物主义观点指导下，较全面地阐述了人与自然、人体解剖、生理、病理、诊断、治疗及疾病预防、养生学等方面的内容。）《本经》依循《内经》提出的君臣佐使的组方原则，也将药物以朝中的君臣地位为例，来表明其主次关系和配伍的法则。《本经》对药物性味也有了详尽的描述，指出寒热温凉四气和酸、苦、甘、辛、咸五味是药物的基本性情，可针对疾病的寒、热、湿、燥性质的不同选择用药。寒病选热药；热病选寒药；湿病选温燥之品；燥病须凉润之流，相互配伍，并参考五行生克的关系，对药物的归经、走势、升降、浮沉都很了解，才能选药组方，配伍用药。

药物之间的相互关系也是药学一大关键，《本经》提出的“七情和合”原则在几千年的用药实践中发挥了巨大作用。药物之间，有的共同使用就能相互辅佐，发挥更大的功效，有的甚至比各自单独使用的效果强上数倍；有的两药相遇则一方会减小另一方的药性，使其难以发挥作用；有的药可以减去另一种药物的毒性，常在炮制毒性药时或者在方中制约一种药的毒性时使用；有的两种药品本身均无毒，但两药相遇则会产生很大的毒性，损害身体等等。这些都是业医者或从事药物学研究的人员必备的基本专业知识，十分重要，甚至操纵着生死之关隘，不可轻忽一分半毫。

很长一段历史时期内，《神农本草经》都是医生和药师学习中药学的教科书，或者是作为必读书，被放在了非常重要的位置上。书中对于药物性质的定位和对其功能主治的描述十分准确，其中规定的大部分药物学理论和配伍规则，到今天，也仍是中医药学的重要理论支柱。对于现代的中医临床，《神农本草经》的论述仍旧具有十分稳固的权威性，同时，它也成为了医学工作者案头必备的工具书之一。

《本草纲目》，药学著作，五十二卷，明·李时珍撰，刊于1590年。全书共190多万字，载有药物1892种，收集医方11096个，绘制精美插图1160幅，分为16部、60类。是作者在继承和总结以前本草学成就的基础上，结合作者长期学习、采访所积累的大量药学知识，经过实践和钻研，历时数十年而编成的一部巨著。书中不仅考正了过去本草学中的若干错误，综合了大量科学资料，提出了较科学的药物分类方法，溶入先进的生物进化思想，并反映了丰富的临床实践。本书也是一部具有世界性影响的博物学著作。

盖仑制剂 Galen 制剂，又称格林制剂，盖仑氏制剂。原指古罗马著名医学家盖仑(C. Galen,130-200)发明的用生药（尤其是植物药）为原料配制的各种剂型（尤其是丸剂）。目前此名词在西方被用于泛指含一种或数种有机成分的标准药房制剂，以与纯化学物质相对照。

药理学的学科地位：**桥梁学科**：1.基础医学与临床医学；

2.医学与药学；3.中医（传统医学）与西医(现代医学)；

**项目 2： 药物效应动力学**

## 第一节：药物的基本作用

### 一、概念：

**1、药物作用(drug action)或药理作用：**严格地说是指药物对机体最初最原始的影响，实际上常与它所引起机体在功能或形态上的效应互相通用。这是因为大部分药物的作用至今仍未弄清。

**2、药理效应(pharmacological effect)或药物效应：**药物作用后机体所产生的一系列继发反应。

类比：手按动开关，电风扇旋转，后又产生风。

按动开关是作用，风扇旋转及风的出现是效应。

例如去甲肾上腺素对血管的作用是激活血管平滑肌细胞的 $\alpha$ 受体，其效应是所继发的血管收缩及血压上升。又如：阿托品选择性的阻断腺素，眼，平滑肌，心脏，血管以及中枢神经系统上的M受体产生相应的药物效应。

### 一、药物作用的性质与方式

**1、药物作用的性质：**兴奋或抑制。----亢进或麻痹

兴奋：是指药物使机体功能加强。 例如：肾上腺素增加血压

抑制：是指药物使机体功能减弱。 例如：阿司匹林退热；苯巴比妥催眠

过度兴奋转为衰竭（failure），是另外一种性质的抑制。

例如精神振奋和镇静思睡分别是大脑兴奋和抑制的表现，饮茶失眠，服安定思睡。

同一药物对不同器官的作用可能引起性质相反的效应，例如吗啡抑制痛觉通路及呼吸中枢，却兴奋胃肠道、胆道及泌尿道平滑肌。

药物作用所扮演的角色：调节机体器官原有功能的水平。

药物对机体发生作用的过程中，药物是外因，机体是内因外因通过内因而发挥作用，即通过影响机体细胞所固有的生理功能而发挥作用。不能凭空产生新的作用；

### 2、药物作用的方式：

❖ 局部作用：是药物在用药局部直接发挥的作用。如：氧化锌、硫酸镁、局麻药。

❖ 全身作用：是药物在吸收后，随血液循环分布到各组织器官而发挥的作用又称吸收作用或系统作用。如口服降压药的作用。

### 三、药物作用的选择性和两重性

#### （一）选择性与特异性：

**选择性(selectivity)**是指药物对机体所能作用的范围与广度。作用范围窄，特异性强，选择性高；相

反，作用广泛则选择性低。各有优缺点。具体情况具体分析。有时不以人们的意志所转移。

**特异性 (Specificity):** 药物作用于特定的靶点 (受体)。例如: 分子大小, 形状, 电荷不同的肾上腺素类药物特异性的作用于?受体导致血管收缩, 心率加快以及血压升高。

## (二) 药物作用两重性: (药物效应的临床表现) 治疗作用和不良反应

**1: 治疗效果(作用,方式) (疗效 therapeutic effect):** 凡符合用药目的或能达到治效果的效应叫做治疗效果。

(1)对因治疗(etiological treatment) 用药目的在于消除原发致病因子的称为对因治疗, 或称治本。例如抗生素杀灭体内致病微生物。

补充治疗(supplement therapy)补充体内营养或代谢物质不足的治疗方式。也可以纠正发病原因, 但引起缺乏症的原发病灶并未除去, 因此严格地说与对因治疗还有一定差别。

(2)对症治疗(symptomatic treatment) 用药目的在于改善疾病症状叫做对症治疗, 或称治标。虽然不能消除病因, 但能解除病人痛苦, 在某些情况下甚至是必不可少的。例如休克、心力衰竭、脑水肿、惊厥、哮喘等情况就必需立即采取有效的对症治疗, 此时对症治疗比对因治疗更为迫切。

**2: 不良反应(adverse (untoward) reaction):** 不符合用药目的, 甚或给病人带来痛苦的反应统称为不良反应。在多数情况下, 这两种后果会同时出现, 这是药物作用的两重性。是由于药物的选择性低所致。

### (1) 副反应(side reaction)

副反应是药物固有的效应, 是指药物在治疗剂量下出现与治疗目的无关的作用, 对病人可能带来不适或痛苦, 一般都较轻微, 多是可以恢复的功能性变化。产生副作用的药理基础是药物作用选择性低。当某一效应被用为治疗目的时, 其它效应就成了副作用。因此副作用是随治疗目的而改变的。

例如: 阿托品在治疗为痉挛时, 因抑制唾液腺分泌引起的口干和扩张瞳孔引起的视物模糊。

(2) 毒性反应的性质各药不同。但一般是药物过量(剂量过大)时药理作用的延伸, 是可以预知的, 一般比较严重。因此企图增加剂量以增强药物的疗效是有限度的, 有时是十分危险的。毒性反应可能立即发生, 也可能在长期蓄积后逐渐产生。前者称为急性毒性(acute toxicity), 后者称为慢性毒性(chronic toxicity)。此外, 某些药物可能有(特殊毒性反应)致畸胎 (teratogenesis)、致癌(carcinogenesis)、致突变(mutagenesis)等作用, 必须警惕。

### (3) 后遗效应(residual(after) effect)

是指停药以后血浆药物浓度已降至阈浓度以下时残存的生物效应。后遗效应可能非常短暂, 例如服用巴比妥类催眠药后次晨的宿醉现象; 也可能比较持久, 例如长期应用肾上腺皮质激素, 由于对垂体前叶的负反馈作用引起肾上腺皮质萎缩, 一旦停药后肾上腺皮质功能低下, 数月内难以恢复。少数药物可以引

起永久性器质性害，例如大剂量呋喃苯胺酸、链霉素等可以引起永久性耳聋。

#### (4) 停药反应 (withdrawal reaction)

突然停药后原有原有疾病的加剧，又称回跃反应 (rebound reaction)

长期服用可乐定停药次日血压即急剧升高。

#### (5) 变态反应 (allergic reaction, allergy)

异常的免疫反应。又称过敏反应 (hypersensitive reaction)

(6) 特异质反应(idiosyncrasy): 特异质反应与遗传缺陷有关, 如红细胞内缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (Glucose- 6- phosphate dehydrogenase)的人使用伯氨喹后引起急性溶血性贫血; 例如遗传性 G-6-PD (葡萄糖 6 磷酸脱氢酶) 缺乏者服用磺胺后可致溶血。

### 第二节 受体理论 (药物与受体)

补充: 受体学说的历史:

❖ 1878 年, Langley 提出受体假设:

阿托品和匹罗卡品的抗唾液分泌实验; 箭毒和烟碱的收缩骨骼肌实验  
(receptive substance)

❖ 1913 年, Ehrlich (埃尔里赫) 根据抗体对抗原性物质具有特异性结合提出受体概论;并在研究化疗药物抗寄生虫作用时提出“锁和钥”的配体受体作用模型学说。

❖ 1933 年, Clark 在研究药物对蛙心的量效关系中,定量的阐明了药物与受体的相互作用

❖ 1948 年, Ahlquist 提出肾上腺素受体分  $\alpha$ 、 $\beta$  两种类型

❖ 1955 年选择性  $\beta$  受体拮抗剂发现, 证实上述假说。

❖ 二十世纪 70 年代已证明 N 型胆碱受体的存在, 后又分离、提纯到该受体蛋白, 并精确测定其氨基酸顺序。

❖ 1972 Sutherland 发现 cAMP 及其与 b 受体之间关系, 创立了第二信使学说。

一、受体(receptor)定义: 是指与药物或生理活性物质结合并能传递信息, 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)。

配体(ligand): 与受体结合的小分子物质。

内源性配体: 它们一般是神经递质、激素或自体活性物质, 能对相应的受体起激动作用, 并引起特定的生理效应(兴奋或抑制)。

受点(receptor site): 受体上与配体(药物) 结合的部位(亚基)。

二、受体特性:

(1) 高度立体结构特异性; (2) 高度生理活性; (3) 饱和性; (4) 化学本质——蛋白质; (5) 可逆性; (6) 数目可调节: 切除神经后对相应递质反应敏感化现象就是受体增多的现象——向上调节(Up regulation);

长期应用激动药可使相应受体数目减少, 这种现象叫做向下调节(Down regulation), 是耐受性产生的原因。

### 三、受体类型 (Receptor classes)与受体调节

#### (一) 受体类型:

根据受体存在的标准分为:

- ❖ 细胞膜受体: 位于靶细胞膜上, 如胆碱受体、肾上腺素受体、多巴胺受体、阿片受体、组胺受体、胰岛素受体等。
- ❖ 胞浆受体: 位于胞浆, 如肾上腺皮质激素受体等。
- ❖ 胞核受体: 位于胞核内, 如甲状腺素受体 (也存在于细胞质内)。

根据受体蛋白结构、信息转导过程、效应性质、受体位置特点等又分为:

- ❖ 含离子通道受体
- ❖ G 蛋白偶联受体
- ❖ 具有酪氨酸激酶活性受体
- ❖ 调节基因表达受体, 核受体

**1. ligand gated ion channels (ionotropic):** 门控离子通道型受体 (离子通道型受体、含离子通道受体):

- ❖ 它们是直接连接离子通道的受体, 起着快速的神经转导作用。
- ❖ 神经元上的离子通道:

配体门控离子通道    Ligand-gated ion channel

电压门控离子通道    Voltage-gated ion channel

N-型乙酰胆碱受体含钠离子通道

离子通道有 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>等通道

配体: N-Ach、GABA、兴奋性氨基酸 (甘氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸)

图 门控离子通道型受体

**2、G-protein-coupled receptors: G 蛋白耦联受体。**

最多, 其作用需 G-蛋白参与。

- ❖ 是通过 G 蛋白连接细胞内效应系统的受体。
- ❖ a, b, D, 5-HT, M, 阿片, 嘌呤, PG 等受体属 G 蛋白偶联受体。

**3、具酪氨酸激酶活性的受体 (Receptors with tyrosine kinase activity) :** 细胞外段, 与配体结合区; 中间段, 穿透细胞膜; 细胞内段, 酪氨酸激酶。

- ❖ 它们是结合细胞内蛋白激酶的膜受体。
- ❖ 配体: 胰岛素、胰岛素样生长因子(IGFs)、上皮生长因子 (EGF)、血小板生长因子 (PDGF)、淋巴因子等。

#### **4、细胞内受体 (调节基因表达受体) : nuclear receptors**

亲脂性的激素, 如甾体激素、甲状腺素、维甲酸(retinoic acid)、维生素 A、维生素 D 等在细胞核内有相应的受体, 称为细胞核激素受体

(二) **第二信使(Second Messengers) :** 细胞外信号如何进入细胞内, 通过膜上的信号系统, 增加细胞内第二信使的浓度而发挥作用

#### (三) **受体的调节: 维持机体内环境稳定**

受体处于不断代谢的动态平衡状态, 其数量、亲和力和反应性经常受各种生理及药理因素的影响改变。

**脱敏(desensitization) :** 长期用激动药 后反应性下降

特异性脱敏: 仅对某类激动药脱敏。机制: p 受体磷酸化; 受体内移。

非特异性脱敏: 对某类激动药脱敏后, 对其它受体激动药也反应性下降。

机制: p 受体有共同反馈调节机制。p 信号传导通路某共同环节被调节。

**增敏 (hypersensitization) :** 长期用拮抗药后反应性增强。

### **四、受体学说**

#### **(一)占领学说(occupation theory)**

- ❖ 1937 年 Clark 提出
- ❖ 要点:
  - ①药理效应的大小与药物占领受体的数量 成正比。
  - ②药物与受体的相互作用是可逆的。
  - ③药物浓度与效应服从质量作用定律。

适用于激动剂

❖ 不足：不能解释某些药物在引起最大效应时,靶器官尚有 95%-99% 的受体未被占领的事实。

## (二)备用受体学说和速率学说

### 1 备用受体学说 (50 年代)

❖ 要点:

①药物引起最大效应时,不一定占领全部受体。

②药物即具有亲和力(affinity)又具有内在活性 (intrinsic activity,  $a$ )才能引起生物效应。

③亲和力是药物与受体的结合能力

内在活性是药物引起最大生物效应的能力。

④激动剂  $a=1$  , 部分激动剂  $a<1$  ,拮抗剂  $a=0$

⑤药物引起最大效应时,未被占领的受体叫储备受体。

### 2 速率学说(1961 年)

❖ 要点:

①药理效应的大小不与药物占领受体的数量成正比,而与药物单位时间内与受体的结合速率常数( $k_1$ )和解离速率常数( $k_2$ )有关。

②激动剂的  $k_2$  值大,解离快;部分激动剂和拮抗剂的  $k_2$  值小,解离慢。

❖ 缺点:不能解释药物与受体多种类型的相互作用。

## (三)变构学说和能动受体学说

### 1 变构学说又称二态模型学说

❖ 要点:

①受体有两种状态,既静息态( $R$ )和活化态( $R^*$ ),二者可互变。

②激动剂主要与  $R^*$ 结合,拮抗剂主要与  $R$ 结合,部分激动剂与  $R^*$ 及  $R$ 均有一定的结合。

③与  $R^*$ 结合可产生效应,与  $R$ 结合则不产生效应。

### 2 能动受体学说

❖ 要点:

①受体被激动后不仅引起效应,受体本身还在配体的调节下发生数目和亲和力的变化。

②受体分子在细胞内是运动的,具有偶联、传递或信息放大功能。

## 项目 3 药效学概述

前言:药物激活受体的条件:

(1) 亲和力(affinity)——药物与受体结合的能力。

衡量亲和力大小的指标—— $pD_2$

$pD_2$  的含义：表示 50%受体与药物结合时(或效应达到最大效应的一半时)，受体-药物复合体的解离常数  $KD$  的负对数值。值越大，亲和力越大。

(2) 内在活性(intrinsic activity), 效力(efficacy)——活化受体的能力。

补充：受体与药物的相互作用：

受体结合量与效应的关系： $D+R \rightleftharpoons DR$ ；反应平衡时： $KD$  (解离常数)  $= [D][R]/[DR]$ ；受体总量  $RT = [R] + [DR]$ ，故： $DR/RT = D/KD + D$ ；受体相对结合量 ( $[DR] / RT$ ) 决定效应的相对强弱 ( $E/E_{max}$ )：  
 $E/E_{max} = DR/RT = D/KD + D$ ；

$D = 0$  效应为 0； $D \gg KD$   $DR/R = 100%$ ，达最大效应；

$DR/RT = 50%$  即  $EC_{50}$  时， $KD = D$ ， $KD$  值为  $EC_{50}$  时的药物浓度值。

亲和力 (Affinity) 与受体结合的能力 作用强度：

$KD$  反映亲和力大小； $KD$  与亲和力成反比； $pD_2$  ( $= -\log KD$ ) 与亲和力成正比；

内在活性 (Intrinsic activity,  $a$ )：激活受体的能力就是效能。

$E/E_{max} = [DR] / RT$   $100\% \geq ? \geq 0$

一、 作用于受体的药物：

❖ 亲和力是药物与受体的结合能力，内在活性是药物引起最大生物效应的能力。

(一) 激动剂和部分激动剂

1、 激动剂 (完全激动剂)：与受体既有较强的亲和力，又有较强的内在活性，与受体结合能产生最大效应 ( $E_{max}$ )。

如去甲肾上腺素与受体结合能引起血管收缩、血压升高。

2、 部分激动剂：

❖ 亲和力较强，但内在活性弱，单独应用时产生较弱的激动效应。

❖ 部分激动具激动药和拮抗药双重特性：若与激动药合用，二药浓度均很低时，部分激动药发挥激动效应，并随着浓度增大而增强，达一定浓度后，则表现出与竞争性拮抗药相似的拮抗激动药的作用，需增大浓度才能达到最大效应。

❖ 小剂量激动，大剂量拮抗作用成为药物效应的两重性。

总结：激动药(agonist)：

完全激动药：与受体有较强的亲和力，也有较强的内在活性( $a=1$ )。

部分激动药(partial agonist): 有亲和力, 但内在活性不强( $0 < \alpha < 1$ )。

单用表现激动作用, 与激动剂合用可能出现竞争性拮抗作用

## (二) 竞争性拮抗剂和非竞争性拮抗剂

### 拮抗剂

- ❖ 具有较强的亲和力而无内在活性。与受体结合后非但不产生生物效应, 反而使激动剂不能与受体结合发挥生物效应。
- ❖ 如阿托品与 M 受体结合后, 拮抗乙酰胆碱及毛果芸香碱的作用, 表现出胃肠道平滑肌松弛等。
- ❖ 拮抗剂按作用性质可分为竞争性拮抗剂与非竞争性拮抗剂。

#### 1 竞争性拮抗剂

- ❖ 拮抗剂(B)与激动剂(A)竞争相同的受体
- ❖ 竞争性拮抗剂其拮抗作用是可逆的
- ❖ 随拮抗剂浓度增加, 激动剂 A 的累积浓度效应曲线平行右移
- ❖ 斜率和最大效应不变。

#### 2 非竞争性拮抗剂

- ❖ 拮抗剂 B 与激动剂 A 争夺非同一受体, 它与受体结合后妨碍 A 与特异性受体结合。或竞争同一受体, 但共价键结合牢固, 分解慢或是不可逆的。
- ❖ 不断提高 A 药浓度也不能达到单独使用 A 药时的最大效应
- ❖ 另外, 非竞争性拮抗剂 B 也可使激动剂 A 的量效曲线右移, 斜率和最大效应降低。

**总结: 拮抗药(antagonist):** 与受体亲和力强, 但缺乏内在活性( $\alpha=0$ )。

竞争性拮抗药: 可逆性地与激动剂竞争结合同一受体。

非竞争性拮抗药: 不可逆地与激动剂竞争结合同一受体。

### (三) 激动药与拮抗药相互作用的规律:

#### 3.1. 竞争性拮抗药(competitive antagonist)和激动药相互作用的规律:

(1) 竞争性拮抗药与激动药相同的受体形成可逆性结合。

(2) 激动药的效应决定于两者的浓度与亲和力。

(3) 当有不同浓度的竞争性拮抗药存在时, 激动药的量效曲线逐渐平行右移, 最大效应不变(图 2-9A)。

描述竞争性拮抗药的作用强度指标—— $pA_2$ (拮抗参数)

$pA_2$  的含义: 在实验系统中加入一定量的拮抗药使两倍于原浓度的激动药仅仅引起原浓度时激动药的

效应，此时该拮抗药的摩尔浓度的负对数值即为  $pA_2$ 。或此时拮抗药-受体复合物的解离常数的负对数值。

$pA_2$  值越大，表示拮抗药与相应受体的亲和力越大，对相应激动药的拮抗力越强。例如阿托品在  $10^{-9}$  mol/L 浓度时能使水浴中离体兔肠的收缩高度在加入  $0.2$  ml  $10^{-6}$  mol/L 乙酰胆碱和原先  $0.1$  ml  $10^{-6}$  mol/L 乙酰胆碱所引起的收缩高度相等，则阿托品对抗乙酰胆碱的  $pA_2$  值是  $9.2$ 。

$pA_2$  的意义：

(1)比较同类拮抗剂的拮抗强度。

(2)研究受体亚型。受体分型的手段之一。

(3)判断激动剂的性质。如两个激动剂可被同一个拮抗剂所拮抗，而且两者的  $pA_2$  值相近，表明两种激动剂可能作用于同一受体。反之，如两者  $pA_2$  值不同，则提示这两种激动剂作用于不同受体。

### 3.2.激动药与部分激动药相互作用的规律：

部分激动药具有激动药和拮抗药两重特性。

(1)当激动药浓度很低时(产生的效应在部分激动剂最大效应之下时)，部分激动药发挥激动受体的作用并产生效应，二者作用协同，效应随部分激动药的浓度增而增大。

(2)当激动药浓度产生的效应到达和超过部分激动药的最大效应时，部分激动药则表现出与竞争性拮抗药相似的作用，使激动药的量效曲线平行右移。

(3)当有几种不同浓度的部分激动药时，这一组量效曲线在部分激动药最大效应处有一共同交点(图 2-9C)。

### 3.3.非竞争性拮抗药(noncompetitive antagonist) 和激动药相互作用的规律：

(1)非竞争性拮抗药不与激动药争夺相同的受体，但它与自身受体结合使效应器的反应性下降。

(2)非竞争性拮抗药与激动药的受体发生不可逆性结合。

(3)非竞争性拮抗药存在时，使激动药的量效曲线右移，而且能抑制最大效应(图 2-9 B)。

现知并非全部受体均被激动药占领后才可发挥最大效应。产生最大效应时常有  $90\sim 95\%$  的受体并未被占领，这些受体称为储备受体(spare receptor)。

二态模型学说(变构学说, two-state model theory)

含义：某些受体有两种构象状态，静息(失活)状态(R)与活化状态(R\*)，两种状态可以互变。静息时平衡趋向 R。激动药与 R\*结合，引起生理效应。拮抗药与 R 结合，不发生生理效应。当激动药与拮抗药同时存在时，二者竞争受体，至于是否引起生理效应则取决于 R\*—激动药复合物与 R-拮抗药复合物

的比例。如后者较多时，则激动药的作用被减弱或阻断。部分激动药对 R 与 R\*者有不同程度的亲和力，因此本身可以引起较弱的生理效应，也可阻断激动药的部分生理效应(图 2-12)。

## 二、药物作用机制：

**前言：**药物作用机制是指药物在何处起作用 and 如何起作用以及为什么起作用的问题。(药物发挥作用的来龙去脉)。

### 前言一：构效关系(structure activity relationship,SAR)

药物的化学结构(包括基本骨架、立体构型、活性基团及侧链长短等)在某种程度上决定其药理作用的性质及特异性之关系(从属关系而不是相互关系)叫做构效关系。表现：化学结构非常近似的药物引起相似的作用(拟似药)(仅作用强度不同而已；或相反的作用(拮抗药)(药理性质发生改变)。

**前言二. 作用机理有：**药物对机体发挥作用，都是干扰或参与机体内在的各种生理和生化过程的结果，因此各类药物的作用机制也是多种多样的。

#### 1.改变机体内环境的理化性质

抗酸药通过化学中和作用使胃液的酸度降低，以治疗溃疡病。

#### 2.参与或干扰细胞物质代谢过程：补充维生素 B6 治疗外周神经炎。

阿糖胞苷(类似胞嘧啶核苷)治疗粒细胞或单核细胞性白血病。

#### 3.影响生物物质转运

4. 对酶的抑制或促进作用： $\alpha$ -甲基多巴抑制外周多巴脱羧酶，提高左旋多巴治疗震颤麻痹的疗效。直接通过促进酶作用的药物较少。巴比妥类诱导肝微粒体酶。

#### 5. 作用于细胞膜的离子通道？ 6. 影响核酸代谢；

#### 7. 影响免疫机制 8. 非特异性作用?? 9. 作用于受体(详后)

### (一) 非特异性药物作用机制

主要与药物理化性质有关：

1 改变渗透压 如口服硫酸镁，静注甘露醇。

2 络合作用 二巯基丁二酸钠。

3 改变 pH 值 如三硅酸镁、氢氧化铝。

### (二) 特异性药物作用机制

主要与药物化学结构有关：

1 对受体的激动和拮抗

2 影响递质释放和分泌 如麻黄碱, 阿拉明促进 NA 释放; 小促进剂量碘甲状腺激素合成, 大剂量碘抑制甲状腺激素释放。

3 影响自身活性物质 如乙酰水杨酸。

4 影响酶活性 如卡托普利

5 影响离子通道 如抗心律失常药

### (三) 药物作用和信号转导

1. 配体跨膜调节胞浆基因表达

2. 配体激活跨膜的酪氨酸蛋白激酶

3. 配体门控离子通道

4. 膜受体活化经 G 蛋白转导信号到效应酶

✿ 激活腺苷酸环化酶

✿ 抑制腺苷酸环化酶

✿ 调节离子通道

✿ 激活钙和肌醇磷脂代谢

✿ 激活鸟苷酸环化酶

## 三、药物的构效关系和量效关系

### (一) 药物的构效关系

指药物的化学结构与药理作用之间的关系。

例如:去甲肾上腺素衍生物的构效关系

✿ 化学结构完全相同的物质的光学异构体, 其作用可能完全不同, 如奎宁为左旋体, 有抗疟作用; 而其右旋体奎尼丁, 则有抗心律失常作用。

✿ 多数药物的左旋体具有药理作用, 而右旋体则无作用。如左旋咪唑、左旋氯霉素、左旋多巴等。也有少数右旋体药物具有较高的药理活性, 如右旋苯丙胺对中枢具有较强的兴奋作用。

✿ 药物作用的性质虽然取决于药物的基本骨架结构, 但其侧链也常常能影响其作用强弱、快慢、长短, 如巴比妥类药物。

### (二)药物的量效关系: 既药物剂量和效应的关系。

#### 1、数个相关概念

❖ 最小有效量(浓度)(minimal effective dose, concentration)或称阈剂量(浓度) (threshold dose,

concentration): 能引起药理效应的最小剂量。

- ❖ 极量:出现疗效最大的剂量
- ❖ 最小中毒量: 是能引起药物中毒的最小剂量。
- ❖ 半数中毒量 (TD50 或 TC50): 产生毒性反应剂量的 50%。
- ❖ 半数致死量 (LD50 或 LC50): 引起死亡剂量的 50%。
- ❖ 半数有效量(ED50): 在一群动物中引起半数(50%) 动物阳性反应的剂量。
- ❖ 效能(最大效能)与作用强度: 描述药物作用强弱的指标。(以跑步的能力作类比, 速度与距离, 跑得快不一定跑得远。)

**最大效能** ( maximal effect, efficacy) 亦称效应力或效能

当效应增强到一定程度时, 再增加剂量或浓度, 效应不再增强, 此时的效应称最大效能  $E_{max}$  , 也称效能,  $E_{max}$  反映药物内在活性的强弱

此时, 若继续增加剂量, 效应不再进一步加强, 却会招致毒性反应(质变)。

**作用强度(Potency):效价强度**

达到一定效应时所需的剂量(一般采用 50%效应量), 能引起相同效应的药物, 它们的最大效应及作用强度并不一定相同。反映药物与受体的亲和力大小, 值小强度大

(药物产生相等效应时所需剂量的大小与药物的作用强度成反比。)

例如在利尿药中, 以排钠量为效应指标, 氢氯噻嗪的利尿强度较呋喃苯胺酸强, 环戊甲噻嗪又较氢氯噻嗪强 100 倍。但以最大效应比较, 则呋喃苯胺酸较高, 是高效利尿药。而氢氯噻嗪和环戊噻嗪相等(图 2-3)。

因此不区分最大效应与作用强度, 只讲某药比另药强若干倍是容易混淆的。

## 2、量反应和质反应的量效曲线:

**量反应和质反应:** 描述药理效应强弱的指标。

**(1) 量反应:**指药理效应的强度的高低或多少可用数或量的分级来表示。

- ❖ 如:心率、血压、尿量、血糖浓度等。

**(2) 质反应(all or none response, quantal response):** 药物的药理效应以阳性或阴性(全或无)表示者, 结果以反应的阳性率或阴性率作为统计量, 称为质反应。

- ❖ 如生存或死亡、惊厥或不惊厥。

**(3) 量效关系:** 是从量的角度阐明药物作用的规律性。在理论上有助于说明药物作用的性质, 在实践

上可以为临床用药提供参考数值。药物的药理效应随着剂量或浓度的增加而增加，二者间的规律性变化叫做量效关系(dose- effect relationship)。

- ❖ **量反应的量效曲线**是以效应强度为纵坐标，以剂量或浓度为横坐标，作图后可获得长尾型曲线；如将剂量或浓度改对数剂量或对数浓度表示，则成对称型的 S 型曲线。
- ❖ **质反应的量效曲线**以反应出现的频数为纵坐标，以剂量为横坐标作图，可呈常态分布曲线。如纵坐标改成累加阳性频数或百分率，则反应的量效曲线为长尾型曲线，如改用对数剂量表示，则曲线呈对称的 S 型。
- ❖ **效能**:指药物所能产生的最大效应。与药物的内在活性有关。
- ❖ 药物产生相等效应时所需剂量的大小与药物的作用强度成反比。

#### (4) 意义：量效关系及其曲线的意义：

##### 4、1：获取药物在各种剂量（浓度）下的药理效应（治疗作用+不良作用）：

临床用药剂量限制：药典规定，每种药物都有其常用的治疗量 (therapeutic dose)；剧毒药物还有极量 ( maximal dose)限制。医生用药不应超过极量，否则引起医疗事故应负法律责任。极量有一次量、一日量、疗程总量及单位时间内用药量(一般指静脉滴注速度)之分，应予区别。

##### 4、2：评价药物的效能及其效价强度（反应其内在活性与亲和力）；

##### 4、3：对药物进行安全性评价：指标如下：

**A.治疗指数(therapeutic index TI)：**表示药物安全性。

含义：LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> 的比值（差值，图 2-3）。或 TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>

应用范围：适用于治疗效应和致死效应的量效曲线相互平行、坡度相同且两曲线不重叠的药物。优点：LD<sub>50</sub> 与 ED<sub>50</sub> 容易测定且误差小。

**B.安全范围(margin of safety)：**含义：ED<sub>95</sub> 与 LD<sub>5</sub> 或 TD<sub>5</sub> 之间的距离。

应用范围：各种情况。缺点：ED<sub>95</sub> 与 LD<sub>5</sub> 不容易测定准确，误差大。因此用治疗指数与安全范围进行综合评价更好。（图 2-3）。

**C、斜率(slope)：**阈剂量与引起最大效应剂量间直线部份的坡度常用斜率表示，多数剧毒药量效曲线的斜率比较陡。

D、治疗窗(Therapeutic Window)：产生治疗效应的药物浓度范围。适应多数人，少数可有毒性或无效。

E、个体差异(individual variation) 同一剂量的药物对不同个体引起的反应不一致的现象。(以身高类比，年龄相同，高矮不一)

## 项目 4：药物代谢动力学

### 第一节 药物分子的跨膜转运（及 ADME 过程）

#### 一、生物膜的基本结构及其跨膜转运方式：

（一）**生物膜的基本结构：**生物膜主要由蛋白质与磷脂质双分子层所组成。

- ❖ 由于生物膜主要由脂质构成，故脂溶性药物易通过；
- ❖ 膜上有膜孔（直径约 8Å）及特殊转运系统。
- ❖ 由于具有膜孔，所以水及水溶性、非极性小分子药物也能通过；
- ❖ 由于有特殊的转运系统，所以水溶性大分子物质也能选择性地通过生物膜。

（二）**跨膜转运的方式主要有：**被动转运（简单扩散、滤过、易化扩散）、主动转运和膜动转运。

#### 1、被动转运（下山转运）：指药物分子只能由高浓度一侧扩散到低浓度的一侧

- ❖ 其转运速度与膜两侧的药物浓度差成正比。浓度梯度越大，扩散越容易
- ❖ 当膜两侧的药物浓度达到平衡时，转运就保持在动态稳定水平。
- ❖ 不消耗 ATP，不需要载体。

（1）\***简单扩散：**指脂溶性药物可溶于膜脂质而通过细胞膜。

特点：(1)不消耗能量，(2)不需载体，(3)无饱和及竞争抑制现象，(4)受药物分子大小、脂溶性、极性等因素影响，(5)当细胞两侧药物浓度达到平衡状态时就停止转运。

**影响药物简单扩散的最主要的理化特性就是药物的溶解性和解离性。**

- ❖ 扩散速率相关因素： $R=D \cdot A(C_1-C_2)/X$
- ❖ R：扩散速率， D：扩散常数，
- ❖  $(C_1-C_2)$ ：浓度梯度，A：膜面积， X：膜厚度
- ❖ 多数药物是弱有机酸或弱有机碱，药物在体液中可部分解离。
- ❖ 解离型（离子型）极性大，脂溶性小，难以扩散。
- ❖ 非解离型（分子型）极性小，脂溶性大，易扩散。
- ❖ 弱酸性或弱碱性药物的离子化程度由其 pKa 及其所在溶液的 pH 而定。
- ❖ pKa: 药物在溶液中 50% 离子化时的 pH
- ❖ 弱酸性药物，在酸性环境中不易解离，在碱性环境中易解离。弱碱性药物则相反。
- ❖ 在生理 pH 值变化范围内，弱酸性药物和弱碱性药物多数呈非解离型，被动扩散快。
- ❖ 强酸、强碱及极性强的季胺盐因可全部解离，故不容易透过生物膜，而难于吸收。

❖ 改变溶液的 pH 值可明显影响弱酸性和弱碱性药物的解离度，进而影响药物的跨膜转运。

(2) 滤过：

(3) 易化扩散：

**2、主动转运：**又称上山(up hill)转运，即逆浓度(或电位)梯度转运。

特点：(1) 需要载体 (2) 消耗能量 (3) 有饱和及竞争抑制现象

**药物主动转运**主要在神经元、肾小管及肝细胞中进行。使药物在体内分布不均匀并影响其消除速度，而与吸收关系较小。例如近曲小管主动分泌青霉素，这一过程受丙磺舒的竞争抑制。

**3、膜动转运：**大分子药物的胞吞(胞饮)或胞吐

**二、药物的吸收和影响因素：吸收(absorption)**

**(一)吸收概念：**是指药物自用药部位进入血液循环的过程。除直接注入血管者外，一般的给药方法都要经过细胞膜的转运。多数情况下药物以**被动转运方式**吸收。

**(二) 吸收途径：**

**1.胃肠道给药(消化道吸收)：**a, 主要为被动吸收;b, 分子量越小，脂溶性越大，越易吸收；c, 非解离型，比解离型易吸收：

❖ 胃 PH 值范围窄(0.9~1.5)，吸收面积小，药物滞留时间短，弱酸性药物可吸收

❖ 小肠是吸收的主要部位：理由：有绒毛，吸收面积大；蠕动快；血流量大；pH 范围广(4.8-8.2)；除简单扩散外，还有主动转运和易化扩散

**(1) 口服(per os)：**先要通过胃肠粘膜。虽然弱酸性药物可在胃中吸收。但大部分仍在肠中吸收。

**首关消除(first pass elimination)** 药物在通过肠粘膜及肝脏时经受灭活代谢，使得进入体循环的药量减少，这一过程叫做首过消除。

**(2) 舌下或经肛门灌肠及栓剂给药：**由于接触面小，吸收少而不规则；但由于吸收途径不经过肝门静脉，药物破坏较少，作用较快。

**2.注射给药：**(1) 皮下或肌内注射(给药只通过毛细血管壁即被吸收，而毛细血管壁的细胞间隙较大，约达 600~1200nm，一般药物都可顺利通过，吸收快速而完全。)(2) 静脉，动脉给药无吸收。

**3. 呼吸道给药：**气雾剂(aerosol) 颗粒小，直达肺部。喷雾剂(nebula) 颗粒较大，可达鼻咽部。

**4. 经皮(transdermal)给药：**促皮吸收剂氮酮(azone)

**三、药物的分布和影响因素：分布(distribution)**

(一) **分布的概念**: 药物从血液循环通过各种细胞隔膜(生物膜)向细胞间液及细胞内液转移的过程。

(二) **影响分布的因素**: 药物在体内的分布多数是不均匀的,且处于动态平衡状态中,即随药物的吸收与排泄不断变化着。决定药物在体内分布的因素很多,大致有:

**1、与血浆蛋白结合**: 药物进入血液后或多或少地(差异极大)与血浆蛋白(主要是白蛋白)结合。酸性药物一般与清蛋白结合,碱性药物多与 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白结合,少数与球蛋白结合。

**结合型药物特点**:

- ①该结合为可逆性的;
- ②暂时无生物活性,是药物在血液中的一种暂时储存形式;
- ③影响药物在体内的分布和转运速度以及作用强度和消除速率:不易穿透毛细血管壁、血脑屏障及肾小球,限制其进一步跨膜转运、不能被代谢或排泄,但不影响主动转运过程(如肝细胞摄取或肾小管分泌)
- ④结合率高,消除慢,维持时间长(延长药物作用时间)
- ⑤结合无特异性,有饱和性,有竞争性。

**血浆蛋白结合率**: 与蛋白结合的药物占药物总量的百分数(表示药物与血浆蛋白结合的程度)

❖ 两种结合率高的药物可能竞争与同一蛋白结合而发生置换现象,增加血中游离型药物浓度,毒性可增加,如:

- 保泰松 + 双香豆素 → 出血不止
- 磺胺类置换体内胆红素,使新生儿产生核黄疸
- 磺胺 → 甲苯磺丁脲 (游离型药物↑)

例如口服抗凝血药(双香豆素类),几乎全部与血浆蛋白结合(约99%),如同时合用保泰松就会排挤双香豆素与血浆蛋白结合,使血浆非结合型抗凝药物浓度增高,抗凝作用加强,以致出血不止。但对于一般药物,被排挤出来的非结合型药物将会向组织间液转移或被消除,血浆非结合型药物浓度迅速恢复原来水平,难以明显增高。只有血浆蛋白结合率高、分布容积小、消除慢以及治疗指数低的药物才有临床意义

总之,应用两种与血浆蛋白结合率很高的药物,应注意药物之间的相互作用。

❖ 药物血药浓度过高,血浆蛋白结合率达到饱和时,血浆内游离药物突然增多,可引起药效加强,甚至出现毒性反应。

**2. 局部器官的血流量与再分布**: 血流量大的器官,分布快;相反,分布慢。

(1)一般来说,药物可迅速分布到血流量大的组织器官,达到平衡。

(2)重(再分布):药物首先分布到血流丰富的组织器官,然后再向分布容积大的组织转移,称之为重分布。

(如脑的血流量约 70ml/分·100g 组织,所以静脉注射硫喷妥钠后首先大量进入脑组织发挥麻醉作用。脂肪组织血流量仅 1ml/分·100g 组织,但体内脂肪组织比脑组织多 10 倍以上,摄取硫喷妥钠的能力也大,所以硫喷妥钠又逐渐自脑向脂肪转移,以致病人迅速清醒。这称为药物在体内的再分布 (redistribution) 脂肪组织是脂溶性药物的巨大储库。)

### 3、组织的亲和力:

#### ■ 药物对某些组织细胞成分具有特殊的亲和力

■ 碘→甲状腺; 钙→骨骼; ; 氯喹→肝

#### ■ 临床意义:

■ 药物选择性; 药物储存方式之一; 产生毒性反应

### 4. 体液的 pH 与药物的理化性质:

**4.1** 在生理情况下细胞内液 pH 较低,约为 7.0,细胞外液 pH 约为 7.4。弱酸性药物在细胞外液解离多,不易进入细胞内;弱碱性药物则相反,容易进入细胞;且在细胞内解离多,不易透出,故细胞内浓度略高。(提升血液 pH 值可使弱酸性药物向细胞外液转移,使弱碱性药物向细胞内分布增多。弱酸性药物苯巴比妥中毒时,口服碳酸氢钠使血及尿碱化,脑细胞中药物减少,血浆中药量增多,并促使自尿排泄,是重要救治措施之一。

**4.2** 药物的理化特性:分子大小、脂溶性、极性、pKa、与组织的亲和力及稳定性等。

**5、体内屏障:** 细胞膜屏障: 血脑屏障(blood brain barrier)在组织学上是由血—脑、 血—脑脊液及脑脊液—脑三种屏障组成。

胎盘屏障: 是由胎盘将母亲与胎儿血液隔开的屏障, 它的穿透性和一般细胞膜没有明显区别。

### 四、药物的代谢(生物转化):

药物起效快慢取决于药物的吸收与分布,作用的中止则取决于药物的消除。药物消除方式主要靠体内生物转化(biotransformation) 及最后的排泄。

(一) **定义:** 机体使药物发生化学结构的改变

(二) **药物代谢的意义:** 药物代谢是体内药物消除的重要途径,代谢后一般作用降低或消失,但也有作用和毒性增强的

**灭活(inactivation):** 由活性药物转化为无活性或活性较低的代谢物。

**活化 (activation)：**由无活性或活性较低的药物转化为有活性或活性较高的代谢物。

**(三) 药物代谢的部位及其步骤：**部位多位于肝脏，主为两步。

1、第一步骤包括氧化、还原或水解过程，产物多数是灭活的代谢物，也有不少药物变为活性或毒性代谢物，因此不能简单地把药物在体内的生物转化叫做解毒作用。 2、第二步骤为结合过程，与体内的某种代谢物结合的产物一般极性较高，水溶性加大，药理活性减少或消失，药物本身及其作用均趋消除。

例如有毒药苯经氧化为苯酚，再与葡萄糖醛酸结合解毒。

**(四) 药物代谢的酶：药酶**

药物生物转化要靠酶的促进，主要是肝脏微粒体混合功能酶系统（又称肝药酶）。存在于内织网中。内含多种酶。

**肝药酶的特点：**(1)专一性低。能对许多脂溶性高的药物发挥生物转化作用。其中主要的氧化酶是细胞色素 P-450，它与一氧化碳结合后吸收光谱主峰在 450nm，故名。(2)活性有限(饱和现象)。(3)存在竞争性抑制现象。(4)个体差异很大。(5)可诱导性、可抑制性。

诱导药：巴比妥类、苯妥英、酒精(饮酒)、利福平

抑制药：氯霉素、异烟肼、别嘌呤醇、奎尼丁

参与药物生物转化的酶还有许多存在于细胞内(如线粒体内的单胺氧化酶)及细胞外(如血浆中的胆碱酯酶)。

**补充：(1) 酶的诱导：**有些药物可使肝药酶合成加速或降解减慢。

①常见诱导剂：苯巴比妥、水合氯醛、甲丙氨脂、苯妥英、利福平等。

②意义：可加速自身代谢和其他药物代谢。长期服用可产生耐受性。

③例如：苯巴比妥，合并应用双香豆素时，则因肝药酶活性增强，加速了对双香豆素的灭活，从而使双香豆素作用减（或疗效降低）。

**(2) 酶的抑制：**某些化学物质能抑制肝微粒体药物代谢酶的活性，减慢其他药物的代谢速率，使药物效应增强此现象称酶的抑制。

①常见抑制剂：氯霉素、对氨水杨酸、异烟肼、保泰松。

②意义：可减慢自身代谢和其他药物代谢。

长期应用可产生积蓄中毒。

③例如：肝药酶抑制剂氯霉素与苯妥英钠合用，则因肝药酶活性降低，使苯妥英钠的代谢作用减弱，

使苯妥英钠疗效增强或出现毒性反应。

## 五、药物的排泄：

(一) 定义：**排泄(excretion)**：药物本身及其代谢产物从体内通过某些器官向体外转移的过程。

(二) 途径：**尿液、粪便(胆道、肠道)、肺部气体呼出、汗液、乳汁**

1. 肾排泄：肾脏是最重要的排泄器官。肾小管毛细血管膜的通透性较大，除了血浆蛋白结合的药物外，游离的药物及其代谢物都能通过肾小球过滤进入肾小管。随着原尿水分在肾小管内被动扩散再吸收进入血液循环以后。那些极性高、水溶性大、不易透入肾小管细胞的药物能顺利通过肾小管而排泄。脂溶性大的药物在肾小管内易被再吸收，排泄变慢。

在近曲小管分泌的药物一般排泄较快，有主动转运弱酸性与弱碱性两个转运系统，前者如青霉素、丙磺舒等，后者如苯丙胺、奎宁等。分别由两种载体主动转运。因为转运能力有限，同类药物相互间有竞争抑制作用。例如丙磺舒抑制青霉素排泄可延长并增强其药效。

尿液 pH 在 4.5~7.5 间，碱化尿液有利于弱酸性药物的排泄。酸化尿液有利于弱碱性药物的排泄。

2. 胆汁排泄：某些药物经肝生物转化成为极性高的水溶性代谢物后向胆管转运。胆汁排泄多的抗菌药物如利福平、四环素、红霉素等有利肝胆系统感染的治疗。自胆汁排进十二指肠的结合型药物在肠中经水解后再吸收，形成肝肠循环，并使药物作用明显延长。胆道引流病人，这些有肝肠循环的药物的作用时间将明显缩短。

**有肝肠循环的药物作用时间延长，中毒时可采用洗胃，导泻等方法，促进排泄。**

**3、乳汁：**(1) 属被动转运 (2) 乳汁偏酸，有利于弱碱的排出。

(3) 有乳汁排泄的药物，应考虑对乳儿的影响：

由于乳汁偏酸，碱性药物如吗啡、奎宁等较易进入乳腺管内，达到比血浆高数倍的浓度。

4. 其它排泄途径：**肠液，唾液，泪液和汗液；呼吸道可排出挥发性药物和气体**

**肺**是气体或挥发性药物的排泄器官，饮酒后呼出气体的酒味是尽人皆知的现象。胃内呈强酸性，pKa 大于 5 的碱性药在胃中几乎全部解离，不仅不吸收，还会自血浆向胃中转运，因此吗啡(pKa=8)中毒时，不管是内服或注射，都应反复洗胃以清除残留胃中及向胃转运的吗啡。

**唾液**排泄，其浓度与血浆浓度相平衡，可用于临床监测。

**粪**中排泄主要是口服后未被吸收的药物。

**汗腺**也能排泄某些药物，如 Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>自汗排泄可引起皮炎。

## 第二节 药代动力学药时曲线与动力学速率过程（包括基本概念与参数）

## 一、药时曲线：（血药浓度-时间曲线）：血药浓度随时间而变化

在研究药代动力学的规律时，时间是一个重要因素。药物在体内的浓度随时间而变化，表现为药效的显现与消逝过程。

**\*时量关系**(time-concentration relationship)：血药浓度随时间变化的关系。

**时效关系** (time-response relationship)：药理效应随时间变化的关系。

（注：时效曲线的形态与分期与药时曲线基本相似）

### \*（一）非静脉给药药时曲线：（血管外给药药时曲线）

#### 1、分为潜伏期、持续期、残留期

- ❖ 潜伏期：用药到开始出现药效的一段时间，主要反映药物的吸收及分布过程。静脉给药无潜伏期。
- ❖ 持续期（有效期）：药物维持有效浓度的时间，与药物的吸收及消除速率有关。
- ❖ 残留期：残留期是指体内药物已降到有效浓度以下，但又未从体内完全消除。残留期长短与药物排泄有关，残留期长易产生蓄积中毒。残留期长表明药物在体内已形成储存库。

**时量曲线的升段**反映药物吸收及分布的快慢，吸收快的升段坡度陡；吸收慢的升段坡度平坦。**时量曲线的高度**反映药物吸收量，同一药物剂量大时，峰值较高，反之较低。**时量曲线的降段**反映药物消除的快慢，消除快的下降较快，反之较平坦。药物在体内的吸收与消除是同时进行的，时量曲线实际上是吸收、分布与消除之间相互消长的综合反映。

#### 2、相关概念：

**达峰时间**(peak time,  $T_{peak}$ )：从给药到达到最大浓度并显现最大效应的时间，此时吸收速度与消除速度相等。

**血药峰值浓度**( $C_{max}$ )：给药后能达到的最高血药浓度，按全血、血浆或血清计算浓度。其高度除与剂量及吸收百分率有关外，吸收快的  $C_{max}$  高，吸收慢的  $C_{max}$  低，这就是生物利用度的速度因素。

**蓄积中毒**(cumulative intoxication)：反复用药时，残留期药物不断在体内积累，当再次使用常用量的药物时，体内药物浓度超过正常浓度而造成中毒的现象。

### （二）给药途径与药-时曲线

#### 1.不同给药途径的潜伏期、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、药效持续时间均可有明显差别。

- ❖ 潜伏期：静注后通常可立即见效，无潜伏期，作用维持时间相应较短
- ❖ 药一时曲线上升段的斜率：吸收快时，斜率大；吸收慢时，斜率小

- ❖ 降段的坡度：消除快的药物，下降坡度大；消除慢的药物，则较平坦
- ❖  $C_{max}$  的高低和  $T_{max}$  的长短，可比较直观地反映药物吸收程度的大小和吸收速度的快慢

## 2. 给药剂量的大小和分布情况，亦可影响药一时曲线的形态

### (三) 药时曲线下的相关参数：

#### 1、曲线下面积 **AUC: area under the curve**

血药浓度(g/L)-时间(h)曲线下面积( $g \cdot h \cdot L^{-1}$ )。表示在服用某一剂量后一定时间内吸收入血的药物相对量。能够被吸收的药物，给药剂量与 AUC 成比例。如果服用同一剂量的两种不同剂型的药物后得出的 AUC 不同，则表示两者吸收率不同。

- 定义：指 c-t 曲线下面积，与剂量有关
- 单位：浓度×时间，如： $mg \cdot h \cdot L^{-1}$
- 意义：①表示药物吸收入血循环的重要指标，测定生物利用度；  
②求参数，如 CL 和 F，则  $CL = F \times D / AUC$ ;

**2、生物利用度(bioavailability):** 指不同剂型的药物能吸收并经首关消除过程后进入体循环的相对份量及速度，它与药物作用的强度与速度有关。一般是以口服吸收百分率(%)表示，即：

$$F(\text{生物利用度}) = \frac{A(\text{进入循环药物量})}{D(\text{给药量})} \times 100\%$$

$$F(\text{生物利用度}) = \frac{\text{口服后 AUC}}{\text{静注后 AUC}} \times 100\%$$

- ❖ 影响因素：①药物制剂 ②首过消除。

#### 生物利用度分成：

- ❖ **相对生物利用度：**在同一给药途径下，对不同制剂进行 AUC 比较：  
 $F = \frac{AUC_{\text{受试制剂}} \cdot D_{\text{标准制剂}}}{AUC_{\text{标准制剂}} \cdot D_{\text{受试制剂}}} \times 100\%$
- ❖ **绝对生物利用度：**将静脉注射和血管外途径给药时的 AUC 值进行比较：  
 $F = \frac{\text{口服后 AUC}}{\text{静注后 AUC}} \cdot \frac{D_{\text{静注}}}{D_{\text{口服}}} \times 100\%$

#### 生物利用度的速度：

- 用  $k_a$ ,  $T_{pk}$ (峰药时间)、 $C_{max}$  (峰药浓度) 表示

- 制药工艺、颗粒大小，赋形剂、崩解度等明显影响生物利用度、药时曲线形状、疗效快慢、强弱、久暂、毒性

### 3、表观分布容积 (Vd)：是药物在体内分布达到动态平衡时，体内药量与血药浓度的比值。

$Vd = D \text{ (mg/kg)} / C_0 \text{ (mg/L)}$  D 为快速静注药量，C0 为 0 时血药浓度。

- ❖ 表观分布容积不代表药物在体内的真正容积，不具有生理学和解剖学意义。
- ❖ 药理意义：表观分布容积的大小可以反映药物在体内的分布情况，表示药物在组织中的分布范围、结合程度

#### 临床意义

##### 1. 表明药物分布广窄程度

Vd 小，C0 大，进入组织少，分布窄

Vd 大，C0 小，进入组织多，分布广

$Vd = 3L$  血浆容积， $Vd = 3 \sim 40L$  向组织分布

$Vd = 40L$  分布全身， $Vd > 40L$  组织大量分布

2. 给药方案：剂量与 Vd 成正比，给药间隔时间与 Vd 成反比

#### 二、药代动力学速率过程与相关药理学参数：（药物消除动力学）

**药物消除动力学：**血药浓度随时间不断下降的规律。血药浓度的衰减规律可用最简单的数学公式表示：

$$dC/dt = -k_e C^n$$

**n = 0: 零级动力学**

**n = 1: 一级动力学**

C 表示血药浓度，t 指时间，k 为常数，当 n=1 时即一级动力学（first-order kinetics）过程，n=0 时即零级动力学(zero-order kinetics)过程。

**消除速率常数(elimination rate constant)** 一级动力学消除药物的消除比例常数，有固定值(即 ke 值)。(瞬时消除的百分率)。与药物的消除速度成正比。它与 t1/2 的关系是：

$$k_e (h^{-1}) = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

**消除速率(rate of elimination, RE)：**单位时间内被消除的药量，常用单位是 g/h。零级动力学消除时，药物有固定的 RE 值（即 K 值）。

#### (一)一级消除动力学：

**1、定义：**是单位时间内转运或消除恒定比例的药物，半衰期是定值。转运速率与膜两侧的浓度差成正比，指数曲线。

## **2、特点：**

(1)进入体内药量较少，机体代谢或排泄能力有余(未被饱和),体内药物按一定百分比(恒比)衰减。

**消除速度（单位时间消除药量）与当时药量（浓度）一次方成正比**

(2)时量关系用普通坐标表示时为曲线，纵坐标改为对数时则为直线，后者斜率为 $-k/2.303$ 。

**C-t 为指数衰减曲线，logC-t 为直线**

(3)药物  $t_{1/2}$  恒定，不因血药浓度高低而变化，也不受给药途径影响，一次用药约经 5 个  $t_{1/2}$  体内药量消除 96%以上，恒速(定时定量)给药时，经 5 个  $t_{1/2}$  后血药浓度达到稳态浓度( $C_{ss}$ )。

(4)当多次用药时，增加剂量能相应增加血药浓度，并按时量曲线下面积(AUC)按比例增加，但不能缩短达到新的  $C_{ss}$  的时间，也不能按比例地延长药物消除完毕的时间。因此不要企图用增加剂量来延长药物效应。

## **(二)零级消除动力学：**

**1、定义：**是单位时间内吸收或消除等量的药物，也称恒量吸收或消除动力学。

## **2、特点：**

(1)体内药物过多，超过机体的最大消除能力，体内药物以最大消除速率衰减，即恒量衰减。即**定量消除且消除速度与药浓无关**

(2)时量曲线用普通坐标时为直线，其斜率为 $-K$ 。

(3)药物血浆  $t_{1/2}$  不是恒定数值，它随药物血浆浓度高低而变化。当血药浓度降至最大消除能力以下时，则转变为一级动力学衰减。

(4)多次用药时增加剂量可以超比例地升高血药浓度，理论上没有  $C_{ss}$ （稳态血药浓度），消除时间大大延长，易致蓄积中毒。

## **(三)非线性动力学**

1) 主动转运（胺泵）

2) 易化扩散（葡萄糖，甲氨蝶呤通透酶）

3) 酶降解（影响酶活性药）

4) 有饱和现象，过程复杂。

**5) 低浓度时，呈一级动力学消除，高浓度时呈零级动力学消除。**

#### (四)相关参数:

(1) 消除半衰期 (elimination half-life time, 或 half life,  $t_{1/2}$ ): 指血浆药物浓度下降一半所需的时间。绝大多数药物是按一级动力学规律消除, 因此其  $t_{1/2}$  有固定的数值, 不因血浆浓度高低而改变。

一级动力学:

- $t_{1/2} = 0.693/k_e$
- $t_{1/2}$  恒定不变, 不受药物初始浓度和给药量的影响。

零级动力学:  $t_{1/2}$  与药物初始浓度成正比

半衰期的意义:

- 反映药物消除快慢,  $t_{1/2}$  长, 消除慢
- 确定给药间隔时间
- ❖ 预测达到稳态血药浓度的时间: 4~5 个半衰期
- ❖ 预测药物从体内消除所需要的时间: 一次给药后 4~5 个半衰期
- 作为药物分类的依据

因为:  $t_{1/2}$  与药物消除和重复用药关系为:

- 一次用药后经 5 个  $t_{1/2}$  体内药量基本消除。
- 每隔 1 个  $t_{1/2}$  用药一次, 则经 5 个  $t_{1/2}$  血药浓度达稳态水平

给药方案: 给药间隔与  $t_{1/2}$  成正比, 剂量与  $t_{1/2}$  成反比

注意:  $t_{1/2}$  有生理变异, 个体差异, 肝肾功能不良可明显延长

#### (2) (血浆)清除率: (CL, Clearance)

血浆清除率(plasma clearance, CL): 对整体动物, 血浆药物清除率是指每单位时间内能将多少升血中的某药全部清除干净, 用 L/h 为单位表示, 也按体重计算, 即 L/kg·h 比较准确。一级动力学消除的药物有其不受血药浓度影响的恒定 CL 数值。

- 有肾清除率 (CL<sub>r</sub>) 和肝清除率 (CL<sub>h</sub>) 之分。CL = CL<sub>r</sub> + CL<sub>h</sub> + 其它;
- CL = V<sub>d</sub> · K<sub>e</sub> 或  $0.693 \cdot V_d / t_{1/2}$
- 一个器官的清除率常小于该器官的血流量。
- CL 反映药物消除, 肝肾功 ↓ 时, CL ↓
- 肝清除率大, 首关消除多, 生物利用度小,
- 肝清除率小, 首关消除少, 生物利用度大,
- 易受肝功、酶促、酶抑影响

● 自肾排泄多的药物易受肾功能影响；自肾排泄少的药物易受肝功能影响

**(3) 多次给药的稳态血浆浓度：**

多次给药时，体内总药量逐步增多，直至消除量=进入量时，体内总药量不再增加而达到稳定状态，此时的血药浓度即为  $C_{ss}$ 。（它与给药间隔时间和单位时间内给药量有关。如果每隔一个血浆  $t_{1/2}$  给药一次，则连续给药的  $C_{max}$  为首次(或单次)给药  $C_{max}$  的两倍。）

**补充：连续恒速给药的药物消除动力学特点：**

**1.按一级动力学消除的药物特点：**

(1)恒速静脉滴注药物溶液时，药物血浆浓度没有波动地逐渐上升，约经 5 个  $t_{1/2}$  达到相对稳定，此后继续滴注并不能明显提升血药浓度，因为此时滴注速度与消除速度达到平衡，故称为稳定状态。此时体内药量( $A_{ss}$ )为血浆稳态浓度( $C_{ss}$ )与表观分布容积的乘积。

血浆稳态浓度( $C_{ss}$ )与静脉滴注速度( $R$ )及药物血浆半衰期( $t_{1/2}$ )成正比，与分布容积( $V_d$ )成反比。

(2)分次注射给药，即每隔一定时间静脉注射一定剂量的药物时，也必须经过 5 个半衰期才能达到稳定状态，但血药浓度有波动，其峰值( $C_{max}$ )与谷值( $C_{min}$ )之比与给药间隔( $T$ )有关。

(3)不论恒速静滴还是分次注射，在到达  $C_{ss}$  后，如中途改变给药速度，则需再经过 5 个  $t_{1/2}$  才能达到新的  $C_{ss}$ 。

(4)负荷剂量(**loading dose,DL**)是指首剂增大的剂量，能使血药浓度迅速达到所希望的  $C_{ss}$ 。即立即使体内药物达到所希望的稳态浓度所需的剂量。

如为静脉滴注时，由于  $A_{ss}=1.44 t_{1/2} \cdot RA$ ，则第一个半衰期内的静滴药量的 1.44 倍，即为负荷剂量。

把负荷剂量静脉推注后立即达到预期的稳态浓度。

当每隔一个血浆  $t_{1/2}$  给药一次时，采用首次剂量加倍法，可使血浆浓度迅速达到预期的稳态浓度( $C_{ss}$ )。

**2.按零级动力学消除的药物：**按零级动力学衰减的药物在连续给药时，其  $C_{ss}$  随剂量增加而超比例地增高，到达  $C_{ss}$  时间也无限延长，易致蓄积中毒。停药后的消除时间也相应地延长，血药浓度越高，则消除时间越长。多数药物需要长期维持比较恒定的有效血药浓度，除了少数半衰期特短或特长的药物外，一般采用每隔一个半衰期给予半个有效剂量，由此反复给药可达到比较安全而有效的目的。

**三、房室模型 compartment model :**

**房室模型：**生理学将体液分为血浆、细胞外液及细胞内液等几个部分(房室)，药代动力学的房室概念与此不同，它是一种抽象的数学概念，其划分取决于药物在体内转运速率。当药物在体内转运速率高，体内分布迅速达到平衡时，可将机体看成单一房室模型。如果药物在体内不同器官的转运速率有差异时，

则血流丰富并迅速与血液中药达到平衡的器官被认为是中央室。血流量少而穿透率慢的器官，不能立即与血液中药达到平衡，被认为是周边室，因此可把机体设想为二室或多室模型。大多数药物在体内的转运和分布符合二室模型，但经过一段时间(分布相)体内药物分布达到平衡后，其消除率恒定时，此时两室可视为一室。

**定义：** 根据药物的体内过程及分布速度，将机体划为若干具有动力学“均一”性的“房室”

**开放模型：** 既有药物进入模型又有药物被排出模型，大多数药物均符合开放模型

**单室模型：（single compartment model）**

- 某些药物进入体内后，能够迅速均匀分布到全身各组织，器官和体液，然后被代谢或排泄消除
- 该模型把整个机体看作药物转运动态平衡的一个隔室
- 药物吸收后血浆中药物浓度的变化，基本上只受消除速度常数的支配

**双室模型：（two compartment model）**

- 药物进入体内后，首先快速进入机体的某些部位，然后通过一段时间进一步分布到其它组织
- 故将机体划分为药物分布速度不同的两个独立系统
  - 中央室——血流丰富，能瞬时分布的组织器官，如心，肝，脾，肺，肾等
  - 周边室——血液分布少，血流缓慢的组织器官，如骨骼，脂肪，肌肉等

**多室模型：（multicompartment model）**

- 若周边室还有一部分组织，器官及细胞内药物分布特别慢，即可划分出多个周边室
- 分布稍快的称“浅外室”，分布较慢的称“深外室”
- 由此形成多室模型（一般为三室）

#### 四、多次用药和给药方案：

**(1) 多次给药的稳态血浆浓度（Css）与平均稳态血药浓度：**

Css 为用药量与消除量达到平衡时的血浆药物浓度。

$$C_{ss}(\text{平均}) = FD / K V_d \tau = t_{1/2} FD / 0.693 V_d \tau = 1.433 t_{1/2} FD / V_d \tau$$

临床治疗中多数药物是通过重复给药来达到有效治疗浓度，并维持在一定水平。

**(2) 临床的几种给药方案：**

**A, 等量多次用药（等剂量等间隔多次给药）：**

- ①Css 高低与剂量成正比
- ②Css 波幅与给药剂量或每日用药总量成正比

③约 4-5 个  $t_{1/2}$  达 95% 坪浓度。

**B, 负荷量与维持量方案:**

负荷量加倍可迅速产生药效

在一个  $t_{1/2}$  内达到坪浓度; 然后再改用维持量

**C, 间歇用药与冲击疗法:** 给药时间间隔大于  $t_{1/2}$  而不改变给药剂量, 时量曲线呈脉冲式变化, 药物浓度无累积现象.

**D, 给药方案个体化:**

- ◇ 每个病人的病情和体质各不相同, 选择最佳给药方案称为给药方案个体化。
- ◇ 这种治疗尽可能作到安全、有效、合理用药, 使病人获得最好的疗效而减少不良反应。

**个体化治疗**

- ◇ 知道所用药物的 F、CL、Vss、 $t_{1/2}$  (或  $K_e$ )
- ◇ 根据可能引起这些参数改变的病人情况调整剂量。

**补充: 药物剂量的设计和优化**

**一、维持量 (maintenance dose)**

给药速度 =  $CL \times C_{ss}$  或靶浓度 / F

- 维持量: 用于维持有效  $C_{ss}$  的药量
- 给药速度: 给药量和给药间隔时间之比

**二、负荷量 (loading dose)**

- 负荷量: 可立即达到有效  $C_{ss}$  的药量
- 方法: 首次剂量加大, 然后再给予维持量
- 计算公式: 负荷量 = 靶浓度 ( $C_p$ )  $\times$  Vss / F
- 优点: 使  $C_{ss}$  提前产生
- 缺点: 可能产生毒性

**单次给药 (举例):**

某镇痛药  $t_{1/2}$  为 2h, 当体内药量 < 10mg 时痛觉恢复, 要求 6h 不痛, 求 IV 剂量

$$(A_t = 10 \text{ mg}, t = 6 \text{ h}, t_{1/2} = 2 \text{ h})$$

$$A_t = A_0 e^{-k_e t}$$

$$A_0 = A_t e^{k_e t} = 10 \times e^{0.693 \times 6 / 2} = 80 \text{ mg}$$

## 项目 5：影响药物效应的因素及合理用药原则

### 第一节 机体方面的因素

一、**年龄**：小儿功能尚未发育完全，老人功能开始衰退：

#### 1、婴幼儿

- ❖ 血浆蛋白少、肝肾功能不完善、血脑屏障功能差、机体含水多
- ❖ 氯霉素——灰婴综合征（代谢）妊娠期，尤其是妊娠末期和临产的 24 小时内孕母使用氯霉素，可致使出生的新生儿出现呕吐、呼吸急促或不规则、皮肤发灰、低体温、软弱无力等症状，甚至造成死亡。
- ❖ 吗啡——呼吸中枢抑制（BBB）

#### 2、老人：

- ❖ 肝肾功能减退，血浆蛋白少，动脉硬化，高血压
- ❖ 对心血管药物、非甾体抗炎药等敏感
- ❖ 吸收下降、消除能力减弱
- ❖ 血浆蛋白结合率降低
- ❖ 用药剂量一般为成人的 3/4

二、**性别** 女性月经期和怀孕期：

- ❖ 妇女受月经、妊娠、分娩、哺乳期等影响，选择药物要注意。
- ❖ 如在妊娠的最初三个月内，禁用抗代谢药、激素等能引起致畸的药物；
- ❖ 临产前禁用吗啡等镇痛药，因可抑制胎儿的呼吸。
- ❖ 哺乳期用药避免用影响婴儿的药物。因有些药物可进入乳汁。

三、**病理情况**： 肾功能：神经功能抑制时耐受兴奋药的剂量大。

如：肝脏疾病：影响 PK：肝实质损伤 -? 酶活性降低；

肾脏疾病：影响 PK。降低肾脏血流量/GFR，减少肾排泄。

四、**心理因素**：

**精神状态与疗效关系**：乐观主义可以增加对疾病的抗病能力，有利疾病的治愈和恢复。相反，忧郁、悲观而不愿配合治疗，将会影响药物疗效，对某些药物反应也较严重，如氯丙嗪、肾上腺皮质激素在忧郁病人可能出现悲观厌世倾向，必须引起警惕。

**安慰剂(placebo):** 不含活性药物的制剂。

安慰剂对许多慢性疾病, 对如高血压、心绞痛、神经官能症等, 能取得接近或超过 30~50%的疗效足以说明精神状态对药物疗效的影响。任何有效治疗药物都能产生安慰剂效应, 要充分予以利用。

**五、遗传异常 (genetic polymorphism):** 以往所说的特异质体 (idiosyncrasy):

**六. 机体对药物反应的变化 (特殊现象):**

1. 致敏反应 (sensitization): 产生变态反应。

2. 快速耐受性(tachyphylaxis) 在短期内连续注射药物数次后药效递减直至消失。如, 麻黄碱及脑垂体后叶素等。

3. 耐受性(tolerance): 连续用药后疗效下降, 必须逐渐增加药物剂量才能保持药效不减的现象。

4. 习惯性(habituation): 连续用药一段时间后, 病人精神上对药物产生依赖性。中断药物时会出现主观不适感觉, 渴望再次用药。

5. 成瘾性(addiction): 连续用药一段时间后, 病人躯体上对药物产生依耐性。一旦停药则会出现戒断现象 (abstinence syndrome)。用药后有欣快感(euphoria)。例如吗啡成瘾后, 突然停药就会出现流涎流泪、呵欠思睡、吐泻腹痛、周身不适, 严重者可致休克。

6. 依赖性(dependence): 习惯性和成瘾性的统称。

7. 麻醉药品(narcotics): 产生成瘾性的药物。

麻(醉)药 (anaesthetics): 外科用药。

8. 耐药性(resistance): 病原微生物对化疗药物产生耐受。

依药性 (dependence)

## 第二节 药物方面的影响

**一. 药物剂型:**

不同给药途径 (不同剂型):

一般情况: 静脉注射>(快于)吸入>肌肉注射>皮下注射>口服>贴皮

相同剂型(给药途径不同的不同剂型): 制药工艺不一样, 剂量相同, 吸收率不一样。

药剂当量: (pharmaceutical equivalence) 药物的实际含量比。

生物当量: (bioequivalence) 达到相同血药浓度所需的剂量比。

缓释剂型: (slow release preparation) 利用无药理活性的基质或包衣阻止药物迅速溶出以达到比较稳定而持久的疗效。

控释制剂: (controlled release preparation) 可以控制药物按零级动力学释放, 恒速吸收。

## 二. 联合用药及药物相互作用:

协同作用(synergism): 联合用药后药物原有作用增加。

拮抗作用(antagonism): 药物原有作用的减弱。

### 1、体外相互作用:

配伍禁忌 (incompatibility) 药物在体外配伍直接发生物理性的或化学性的相互作用而影响药物疗效或产生毒性反应从而不宜配伍的情况。

### 2、影响药动学的相互作用:

(1)吸收: 空腹服药吸收较快, 饭后服药吸收较平稳。

促进胃排空药如甲氧氯普胺能加速药物吸收, 抑制胃排空药如抗 M 胆碱药能延缓药物吸收。对于吸收缓慢的灰黄霉素加快胃排空反而减少其吸收, 而在胃中易被破坏的左旋多巴减慢胃排空反而使吸收减少。

药物之间的相互作用: 四环素与  $Fe^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ;

(2) 血浆蛋白结合: (3) 肝脏生物转化: (4) 肾排泄

### 3、影响药效学的相互作用:

(1)生理性拮抗或协同: (2)受体水平的拮抗或协同: (3)干扰神经递质的转运

## 第三节 合理用药原则(自学)

1.明确诊断; 2.根据药理学特点选药: 3.了解并掌握各种影响药效的因素:

4.祛邪扶正并举: 5.对病人始终负责:

附:

**医源性疾病(iatrogenic disease):** 是指由医生的诊疗活动所引起的与病人原有疾病无关的疾病。外科手术切除了病变组织可能合病人造成该脏器的功能不足。放射诊断后可能引起放射性损伤。

**药源性疾病 (drug induced disease):** 由于服用药物造成的新的疾病可以叫做药源性疾病。

## 模块二：传出神经系统药物药理

课节名称(教学单元)	传出神经系统药物	教学时数	10 学时
<p><b>教学目标及要求：</b></p> <p>1.说出传出神经受体的类型、分布及效应。</p> <p>2.解释毛果芸香碱、阿托品、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、酚妥拉明和 <math>\beta</math> 受体阻断药的药理作用、临床应用、主要不良反应及其应用注意事项。</p> <p>3.简述新斯的明、山莨菪碱、东莨菪碱、多巴胺、麻黄碱的特点及应用。</p> <p>4.说出传出神经药的作用方式和分类。</p> <p><b>5.课程思政：</b> 时间就是生命、救死扶伤与爱岗敬业、淡泊名利、甘于贡献</p>			
<p><b>教学重点及难点：</b> 1. 传出神经按递质的分类及其生理功能，效应器对传出神经冲动的反应。包括突触传递、递质的生物合成、贮存、释放和灭活过程。</p> <p>2. 传出神经系统的受体分类：<math>\alpha</math>及<math>\beta</math>肾上腺素受体，M 及 N 胆碱受体。</p> <p>3. 传出神经系统受体的分布、双重受体支配的优势现象，递质与受体结合 产生的效应。</p> <p>4. 传出神经系统受体按信息转导机制的分类，离子通道型受体与 G 蛋白偶联受体的各型受体激动后产生的生物效应。</p> <p>5. 传出神经系统药物的分类及作用机制。</p>			
<p><b>教学方法及手段：</b> 讲授、讨论、病例分析法、仿真与 VR 处方分析法。</p>			
<p><b>项目 1 传出神经系统的分类</b></p>			
<p><b>一、按解剖学分类：</b></p> <p>1. <b>自主神经系统（植物神经）：</b> 包括交感神经和副交感神经。它们自中枢神经系统发出后，都要经过神经节中的突触更换神经元，然后才到达所支配的器官（效应器）。因此，植物神经有节前纤维和节后纤维神经之分）。</p> <p style="padding-left: 20px;">交感神经自丘脑下部下行→直达脊髓的胸腰段，在脊髓侧角换神经元后→进入交感神经节（多数交感神经节位于交感神经链），在神经节中更换神经元后，发出节后纤维到达效应器。</p> <p style="padding-left: 20px;">副交感神经起源于脑干和脊髓骶部，在副交感神经节（效应器附近或效应器）交换神经元，发出节后纤维到达效应器。</p> <p>2. <b>运动神经系统：</b> 自中枢神经发出后，中途不更换神经元，直接到达所支配的骨骼肌， 所以运动神经无节前和节后分纤维之分。</p>			

## 二、传出神经系统的递质:

问题: 传出神经系统的信号传递是依赖化学物质还是通过电的传递?

(一)化学传递学说的发展 :1921 德国科学家 Loewi, 用离体双蛙心灌流实验证明, 用电刺激迷走神经时, 迷走神经释放了一种能抑制心脏的物质(见图 5-2), 1926 证明迷走神经释放的是乙酰胆碱 (Acetylcholine, 简写 ACh), 1946 Von Euler 证明拟交感胺物质为去甲肾上腺素 (Norepinephrine, 简写 NE or Noradrenaline, 简写 NA)

神经冲动的传递是一种突触传递, 依靠化学传递物, 即递质 (Transmitter, 或 Mediator) 传递.

### (二) 传出神经按神经末梢释放的递质分类:

#### 1. 胆碱能神经包括:

- 1) 副交感神经节前、节后纤维;
- 2) 交感神经节前纤维, 以及小部分交感神经节后纤维 (支配汗腺的分泌神经及骨骼肌血管舒张神经);
- 3) 运动神经;
- 4) 支配肾上腺髓质的交感神经节前纤维;

#### 2. 肾上腺素能神经: 几乎全部交感神经节后纤维

## 项目 2 胆碱能神经传递 Cholinergic Neurotransmission

### 一、传出神经突触的超微结构:

#### (一) 突触连接:

- ①神经元之间的衔接处即突触 (Sinapse);
- ②神经末梢与效应器细胞之间的衔接处称接点 (Junction), 也可称突触 (Sinapse); ③运动神经与骨骼肌的连接叫神经肌肉接头 (neuromuscular Junction); (

#### (二) 突触结构包括三部:

- ①突触前膜: 是邻近间隙的神经末梢的细胞膜;
- ②突触后膜: 是邻近间隙的次一级神经元或效应器细胞上的膜, 骨骼肌细胞的突触后膜也称终板膜 (endplate membrane);
- ③突触间隙: 是神经末梢与次一级神经元或效应器细胞之间存在的间隙 (synaptic cleft) (15-1000nm) 15~1000nm

### 二、ACh 的生物合成、储存、释放、和消除 (见图 5-6)

#### 1. 乙酰胆碱的生物合成:

2. ACh 的储存: ACh 合成后, 进入囊泡 (vesicle), 与 ATP 和囊泡蛋白共同贮存于囊泡中。

3. ACh 的释放: 当神经冲动传到神经末梢时, 神经末梢膜去极化, 细胞膜钙通道开放,  $Ca^{2+}$  内流, 胞浆内  $Ca^{2+}$  ↑, 囊泡向突触前膜滚动, 与突触前膜融合形成裂孔, 囊泡中的递质及内容物外排 (exocytosis)。一次胞裂外排可排出 200~300 个以上囊泡同时伴 ACh 释放。囊泡释放 ACh 呈量子式, 每一个囊泡的一次 ACh 释放量就是一个量子。

4. ACh 的消除: 由乙酰胆碱酯酶 (Acetylcholinesterase, AchE) 分解为乙酸和胆碱, 一个分子的 AchE 可水解  $6 \times 10^5$  个 ACh 分子/min。

### 三、胆碱受体分类及效应机制:

#### (一) M 型胆碱受体 (M 受体):

1. M 受体的分布: 主要分布于胆碱能神经节后纤维所支配的效应器, 如心脏、胃肠平滑肌、膀胱逼尿肌、瞳孔括约肌和各种腺体。M 受体家族可分为 5 种亚型, 较为公认的是 M1、M2、M3 三种亚型, 在组织的分别见下表。

2. 三种亚型 M 受体的效应信号转导机制 (见图 5-7)。

M 受体属于与鸟苷酸结合调节蛋白 (G 蛋白) 耦联的超家族受体, M 受体激动后与 G 蛋白耦联, 进而激活 **磷脂酶 C (PLC)**, 增加第二信使 IP 和 DAG 的形成, 产生一系列效应 (见图 5-7)。

M 胆碱受体激动后与 G 蛋白耦联也可 **抑制腺苷酸环化酶、或激活  $K^+$  通道和抑制  $Ca^{2+}$  通道**, 产生生物效应 (见图 5-8)。

#### (二) N 胆碱受体 (N 受体):

1. N 受体的分布: N 受体根据分布不同, 分为 NM (nicotinic muscle, 或称 N2 受体) 受体和 NN (nicotinic neur, 或称 N1 受体) 受体。NM (N2) 受体分布于神经肌肉接头 (骨骼肌细胞膜), NN 受体分布于神经节。

2. N 受体的信号传导通路: NM 受体和 NN 受体均属配体 **门控型离子通道型受体**, 当 ACh 与 N 受体结合后, N 受体发生构象改变, 离子通道开放, 调节  $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{2+}$  跨膜电位, 细胞产生局部去极化, 即终板电位。具有 NM 受体的骨骼肌细胞表现为细胞外钙内流和细胞内钙释放, 肌肉收缩; 具有 NN 受体的神经节次一级神经元表现为兴奋的继续传递。

## 项目 3 去甲肾上腺素能神经传递 Noradrenergic Neurotransmission

### 一、去甲肾上腺素的生物合成、释放、贮存、作用终止的方式: (见图 5-9)

1. 交感神经的超微结构: 交感神经末梢有许多细微的神经分支, 分布于平滑肌细胞之间。其分支都有连

续的膨胀并呈稀疏串珠状，称为膨提（varicosity）。

2. 去甲肾上腺素生物合成：主要在神经末梢部位合成，其前体为酪氨酸(tyrosine)，在**酪氨酸羟化酶** (Tyrosine hydroxylase, TH)催化下生成多巴(L-dopa)，再经多巴脱羧酶(ALAAD)催化生成多巴胺(dopamine, DA)，上述步骤在胞浆中进行。多巴胺进入囊泡，再经多巴胺 b-羟化酶 (DbH) 催化，生成去甲肾上腺素 NE。

酪氨酸羟化酶特点：为合成 NE 的限速酶，①活性低，反应速度慢。②对底物要求专一，③受胞浆中的 DA 或 NA 的反馈抑制。

3. 去甲肾上腺素的贮存：NA 与 ATP 和嗜铬颗粒蛋白结合，**贮存于囊泡**。

4. 传出神经递质的释放：1) 胞裂外排：(exocytosis)；2) 量子化释放；3) 某些物质可促进 NA 释放：如麻黄碱、间羟胺；

5. NE 作用终止方式：通过再摄取 1 (uptake 1) 和再摄取 2 (uptake 2) 两种方式再摄取 1 (75~95%) 为储存型；进入囊泡贮存，以供再次释放，在囊泡外的 NE 被单胺氧化酶(MAO)代谢。再摄取 2 (uptake 2) 为代谢型，被非神经组织如心肌、平滑肌等摄取，

## 二、肾上腺素受体分类及效应机制：

1. 肾上腺素受体分类：能与肾上腺素或去甲肾上腺素结合的受体称为肾上腺素型受体，分为  $\alpha$ ， $\beta$  两型。 $\alpha$  受体又分为  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$ 。在突触前膜的  $\alpha_2$  兴奋时，抑制递质释放(负反馈)， $\beta$  受体又分为  $\beta_1$  和  $\beta_2$  在突触前膜的  $\beta_2$  兴奋时，促进递质释放(正反馈)。

2.  $\alpha$  受体亚型： $\alpha$  和  $\alpha$  受体又可分为多种亚型

3.  $\alpha$  受体激动效应的信号转导

## 项目 4 传出神经系统药物的作用环节与药物分类

### 一、传出神经系统药物的作用环节：

(一) 直接作用于受体：

1. 激动药(agonist)——针对受体

2. 阻断药(blocker)——针对受体(或拮抗药(antagonist)——针对递质或药物)

(二) 影响递质：

1. 影响递质释放：↑释放：麻黄碱、间羟胺 ↑ NE 释放、氨甲酰胆碱 ↑ ACh 释放

↓释放：可乐定、碳酸锂 — ↓ NE 释放；

2. 影响递质转运、贮存：利舍平、可卡因、去甲丙米嗪；

3. 影响递质转化：胆碱酯酶抑制剂；

## 二、传出神经系统药物分类：

### 项目 5 胆碱受体激动药和胆碱受体阻断药

#### 第一节 胆碱受体激动药 Cholinoceptor Agonists

##### 一、MN 胆碱受体激动剂：

(一) 胆碱酯类：

##### 乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh)

[ 药理作用 ]：

##### 1. M 样作用：

1) 心血管系统：

(1) 舒张血管 (小剂量)：兴奋 M<sub>3</sub>-R，→ EDRF 释放 → 平滑肌松弛

(2) 负性频率作用：兴奋 M<sub>2</sub>-R，使舒张期自动除极化延缓，使窦性心率减慢；

(3) 负性传导作用：延长房室结和普肯野纤维不应期，减慢传导；

(4) 负性肌力作用：① ACh 作用于心房肌，↓收缩性；

② ACh 兴奋交感神经突触前膜 M 受体 抑制 NE 释放；

(5) 缩短心房不应期：

2) 平滑肌：

(1) 胃肠道作用：↑收缩和频率、↑分泌→恶心，呕吐，嗝气，腹痛，排便↑。

(2) 泌尿道：逼尿肌收缩、括约肌舒张，→ 膀胱排空↑；

(3) 眼：瞳孔缩小、调节痉挛 (近视)；

(4) 腺体：分泌增加。

##### 2. N 样作用：

1) 兴奋神经节的 NN-R：引起植物神经都兴奋的效应，结果通常由占支配地位的神经决定。

**问题：给犬注射 M-R 阻滞剂 (阿托品) 后，再注射大剂量 ACh，犬的血压、心率将有何改变？**

答：阿托品阻断了 ACh 对心脏的抑制效应和扩张血管效应，故注射阿托品后，只表现交感神经节后纤维兴奋的效应，而心肌和小血管以去甲肾上腺素能神经占优势，使小血管收缩，ACh 还兴奋肾上腺髓质嗜铬细胞的 NN 受体，可引起肾上腺素释放↑，故引起血压升高。

2) 兴奋神经肌肉接头处的 NM 受体，引起骨骼肌收缩。

问题：有机磷酸酯类中毒时（抑制胆碱酯酶），病人为什么会出现肌震颤和肌痛？

**噻甲胆碱 (Methacholine)**：属全拟胆碱药，不易被胆碱酯酶水解，作用时间较长，选择性兴奋 M 受体，同样作用很弱。

临床应用：治疗口腔黏膜干燥症。

禁用于支气管哮喘、甲状腺功能亢进、冠状动脉缺血和溃疡病患者。

**卡巴胆碱 (carbachol, 又名氨甲酰胆碱)**：

性质：属全拟胆碱药，不易被胆碱酯酶水解，作用时间比乙酰胆碱长，对膀胱和肠道选择高。

用途：1. 皮下注射用于术后肠胀气和尿潴留。

2. 局部滴眼—可治疗青光眼。

**氯贝胆碱 (bethanechol chloride, 乌拉胆碱, urecholine)**：

性质：比 ACh 稳定，不易被胆碱酯酶水解，选择性作用于膀胱和肠道平滑肌，

可口服或皮下注射，不作肌肉或静脉注射。

用途：治疗手术后肠胀气和尿潴留。

## 二、M 胆碱受体激动药：

**毛果芸香碱 (Pilocarpine)**，又名匹鲁卡品：

[药理作用]：

1. (+) M 受体：临床主要用于治疗青光眼；

青光眼特征：眼内压↑。

眼内压↑的原因有二：房水生成增加，或流通受阻。

减少房水生成、降低眼内压的方法：疏通房水；

房水由睫状肌分泌：抑制房水生成的药物有：乙酰唑胺和 $\beta$ -受体阻滞剂。

房水流向：从前房角间隙 → 巩膜静脉窦 → 体循环。

毛果芸香碱对眼的作用有三：

(1) 缩小瞳孔：兴奋 M 受体，瞳孔括约肌收缩，瞳孔缩小(见图 6-2, 6-3)。

(2) 降低眼内压：虹膜拉向中央，虹膜根部变薄，前房间隙扩大，↑房水流通(见图 6-2, 6-3)。

(3) 调节痉挛：视远物模糊，视近物清晰。

**何谓眼调节作用？** 通过晶状体聚焦，使物体成像于视网膜上，看清物体的作用称作调节

毛果芸香碱兴奋 M-受体，→收缩睫状（环状）肌 →悬韧带放松→ 晶状体变凸（变厚）→屈光度增加，  
→远目标影象映在视网膜前，只能视近物，这一作用称为调节痉挛。

2. ↑汗腺：唾液腺分泌增加。

[临床应用]：1. 治疗青光眼：

(1) 闭角性青光眼： 2% 毛果芸香碱治疗；

(2) 开角型或单纯性青光眼，早期有效。

2. 治疗虹膜炎：与扩瞳药交替使用，防止虹膜与晶状体粘连。

注意事项：滴眼时应压迫内眦，避免药物吸收。

不良反应：过量可出现 M 受体过度兴奋症状，可用阿托品对症处理。

**三、N 胆碱受体激动药：**烟碱（Nicotine） 尼古丁，由烟草中提取。

作用：N 样作用，具毒理意义。

1. 兴奋神经节受体，先兴奋，后抑制。

2. 兴奋神经肌肉接头 N 受体。

## 第二节 胆碱受体阻断剂（Cholinceptor Blocking Drugs）

一、 M 胆碱受体阻断剂：

（一）阿托品和阿托品类生物碱

天然生物碱为左旋莨菪碱（不稳定），提取过程中得到消旋莨菪碱— 阿托品

**阿托品（Atropine）：**

定义：和 M 受体结合，竞争性拮抗 ACh 或 M 受体激动药的作用。对 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 都有阻断作用，大剂量对 N 受体也有阻断作用。

[不良反应]：口干、视力模糊、心率加快、瞳孔扩大、皮肤潮红、中枢症状

1 阿托品作用广泛，应用其中一种作用时，其他作用则成为副作用。

2 阿托品类植物：番茄果、曼陀罗果、洋金花、莨菪根茎，也可出现类似阿托品的中毒反应。阿托品的最低致死量，成人为：80~130 mg，儿童为 100 mg。

3 阿托品中毒的解救：对症处理：洗胃、导泻。

毒扁豆碱 1~4 mg（儿童 0.5 mg）缓慢静脉注射，对抗阿托品中毒（包括 瞻妄与昏迷），因为毒扁豆碱作用维持时间短，需反复给药。地西洋可解救中枢兴奋症状，但不宜用吩噻嗪？

禁忌：青光眼，前列腺肥大（加重排尿困难）。

**东莨菪碱 scopolamine:**特点：口服易吸收，可通过血脑屏障及胎盘屏障，对中枢神经系统及腺体分泌有较强抑制作用；

1. 中枢抑制作用：小剂量镇静，较大剂量催眠，剂量更大甚至引起意识消失，进入浅麻醉状态，但对呼吸中枢有兴奋作用；

2. 抑制腺体分泌：减少唾液腺和支气管腺体分泌的作用；

3. 中枢抗胆碱作用：有较强的抗晕动病和帕金森病作用；

4. 外周作用小于阿托品：

用途：1 麻醉前给药：优于阿托品（镇静、抑制腺体分泌）

2 抗晕动病：预防给药效果好，也可和苯海拉明合用。

3 治疗呕吐：妊娠及放射性呕吐

4 帕金森氏病：减少流涎、震颤、肌肉强直（与中枢抗胆碱作用有关）

**山莨菪碱 anisodamine:**来源：唐古特莨菪中提取的生物碱，也称 654，人工合成品为 654-2。与阿托品相比，其特点如下：

1. 不易通过血脑屏障，中枢兴奋作用弱

2. 扩瞳作用弱

3. 抑制唾液分泌作用弱，仅为阿托品的  $1/20 \sim 1/10$ 。

4. 选择性解除血管痉挛

5. 选择性解除平滑肌痉挛；

用途：1. 感染中毒性休克；2. 内脏平滑肌绞痛

不良反应，禁忌症同阿托品

**（二）合成扩瞳药：**常用合成扩瞳药有：后马阿托品（homatropine）、托吡卡胺（tropicamide）、环喷托酯（cyclopentolate）、尤卡托品（eucatropine）。

**（三）成解痉药：**

1. 季胺类：溴丙胺太林（propantheline bromide，普鲁本辛）

作用：选择性作用于胃肠平滑肌，抑制胃液分泌

用途：（1）胃、十二指肠溃疡、胃肠痉挛、消化性溃疡辅助药；

（2）遗尿症；（3）妊娠呕吐

2. 叔胺类：有贝那替嗪（benactyzine）、双环维林（dicyclomine）、羟苾利明（oxyphencyclimin）等。

**贝那替嗪（胃复康）**：口服易吸收，抑制胃肠平滑肌痉挛，  
抑制胃液分泌，安定作用；

用途：（1）适用于兼有焦虑症的溃疡病人；（2）肠蠕动亢进；（3）膀胱刺激症；

3. 季胺类：奥芬溴胺、格隆溴胺、戊沙溴胺、地泊溴胺、喷噻溴胺；

4. 选择性 M 受体亚型阻断药：

**哌仑西平（pirenzepine）替仑西平（telenzepine）**：

结构：三环类与丙米嗪相似；

作用：选择性阻断 M1 受体，抑制胃酸及胃蛋白分泌；

优点：少口干，少视力模糊，无中枢兴奋作用。

用途：①消化性溃疡；②支气管阻塞性疾病（拮抗迷走 N 功能）；

注意事项：青光眼及前列腺肥大患者慎用，妊娠期内禁用。

### 第三节 N 胆碱受体阻断药（N-cholinoceptor Blocking Drugs）

#### 一、NN 胆碱受体阻断药-神经节阻断药：

该类药物选择性低，对交感神经节和副交感神经节均有阻断作用，主要用于治疗高血压，对副交感神经节的阻断作用成为其副作用，因副作用多，降压作用维持时间短等缺点，目前主要用于麻醉时的控制性降压，以减少手术区出血。常用药物有：美卡拉明（mecamylamine，美加明）、樟磺咪芬（trimetaphan camsilate）等。用途：1. 麻醉时控制性降压；2. 主动脉手术时，减少交感神经反射；

#### NM 胆碱受体阻断药（NM-cholinoceptor blocking drugs）—骨骼肌松弛药

概念：作用于神经肌肉接头后膜 N 受体，产生神经肌肉阻滞作用。

**（一）除极化型肌松药**：以琥珀胆碱为代表的除极化型肌松药能和神经肌肉接头后膜 N 受体结合，产生与 ACh 相似的持久除极化，使后膜的 N 胆碱受体不能对 ACh 引起反应，而引起骨骼肌松弛。

**琥珀胆碱（suxamethonium succinylcholine 司可林）**：

化构：由琥珀酸和二分子的胆碱组成，或由二分子 ACh 耦联在一起组成的化合物。[药理作用]：松弛骨骼肌的顺序：颈部 → 肩胛 → 腹部 → 四肢。以颈部和四肢肌肉最明显，面、舌、咽喉、咀嚼肌 次之，对呼吸肌麻痹作用不明显。

[作用机理]：1 相阻断：琥珀胆碱与 N 受体结合并激活 NM 受体 → 离子通道开放 → Na<sup>+</sup>内流 → 终板膜去极

化。此期降低琥珀胆碱浓度可恢复对 ACh 的敏感性，强的电刺激可使肌肉收缩。

II 相阻断：琥珀胆碱代谢慢，持续去极化未及时复极，动作电位不能扩布。虽然 N 受体对 ACh 具有亲和力，但 ACh 不能使离子通道打开，此期称为去敏感阻滞，高频电刺激也不引起肌肉收缩其表现类似，其表现类似非去极化药物引起的作用（如筒箭毒碱）。

特点：① 起效快，维持短，iv. 10~30mg 后，1 min 肌肉松弛 2min 达高峰，5 min 作用消失。为延长作用时间可采用静脉滴注法。

#### ② 先有短期肌束颤动，而后肌肉麻痹（肌肉瘫痪）：为什么？

因为琥珀胆碱分布不均，不能使运动终板膜同步去极化，其电位变化也不能同步。故病人应先用硫喷妥钠麻醉后才用琥珀胆碱。

③ 快速耐受性；

④ 抗 AChE 药，如新斯的明，不能拮抗其作用，即中毒时不能用新斯的明解救。？琥珀胆碱由假性 AChE 水解，该 AChE 分布广，但在接头处浓度低，代谢慢（水解 1 个琥珀胆碱分子需 0.1-2min），而 ACh 由 AChE 水解，水解 1 个 ACh 分子需 100 μ 秒，因新斯的明也抑制假性 AChE，将使琥珀胆碱浓度更升高，加重中毒。

④ 治疗剂量无神经节阻断作用。

[体内过程]：假性 ACh E ↓ 琥珀胆碱 → 琥珀单胆碱 → 胆碱 + 琥珀酸。

约 2% 原型肾排泄。

[临床应用]：？ 内窥镜检查：气管内插管、气管镜、食道镜检查；

？ 静脉滴注用于较长时间手术。

[不良反应及注意事项]：

- 1 窒息 应准备人工呼吸机，多见于遗传性缺少假性 chE。
- 2 肌束颤动 肩胛、胸部肌肉疼痛，3~5 天可自愈。
- 3 血钾升高 持续去极化，释放 K<sup>+</sup>入血。
- 4 其他：腺体分泌增加，组胺增加，恶性高热（特异质反应）

[药物相互作用]：

- 1 在碱性溶液中易分解，不宜和硫喷妥钠混合配制；
- 2 环磷酰胺、氮芥、普鲁卡因、可卡因 等降低假性 chE 活性，可增强琥珀胆碱作用。3 卡那霉素、多粘菌素 B 可致肌肉松弛，不宜合用。

(二) **非除极化型肌松药**: 该类药物为竞争性骨骼肌松弛药, 与 ACh 竞争 N 受体(用下图阐明两类肌松药的作用机制). 所以, ChE 抑制剂可拮抗其肌松作用. 近年合成了许多新的药物。

按化学结构可分为: **异喹啉类, 如筒箭毒碱, 固醇铵类, 如泮库铵。**

本类药物中经典的药物为筒箭毒碱, 因其应用较早, 以它为代表, 阐明其药理作用。**筒箭毒碱 (d-tubocurarine)**: [来源] 箭毒是南美印地安人用数种植物制成的浸膏, 涂于箭头, 使中箭动物四肢麻痹不能动弹。因用竹筒装, 故称筒箭毒, 筒箭毒的主要成分为筒箭毒碱。药用筒箭毒碱系植物的流浸膏提取的生物碱, 其右旋体具有活性。

[性质]: 属于季铵类化合物, 口服不吸收, 主要经静脉给药。2 分起效, 5 分达高峰, 40 分恢复正常。

? 肌松顺序: 眼 → 头部 → 颈 → 四肢 → 躯干 → 膈肌

药物作用消失后, 其恢复顺序相反, 膈肌首先恢复, 若剂量加大, 可引起肋间肌松弛, 膈肌麻痹, 病人呼吸停止。

? 肌松以外的作用:

促进体内组胺释放 \ 神经阻滞作用 → 二者均可导致血压下降 ↓

**【临床应用】** 全麻辅助用药, 适用于胸腹部手术及气管插管等。

**【不良反应】** 心率加快、血压下降、支气管痉挛、↑ 唾液分泌, 过量可致呼吸肌麻痹。可用新斯的明解救并进行人工呼吸。

注意事项: 重症肌无力、严重休克、呼吸肌功能不良或肺部疾患者, 有过敏史者慎用或禁忌。

课后问题:

1. 给犬静脉阿托品后, 再注射大剂量乙酰胆碱, 犬的血压将有何改变?
2. 琥珀胆碱中毒时为何不能用新斯的明解救?

## 第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药

[目的要求] 1. 了解胆碱酯酶水解乙酰胆碱的意义;

2. 重点掌握新斯的明对骨骼肌、胃肠道和心血管的作用、用途、不良反应和禁忌证; 毒扁豆碱的临床应用。3. 掌握有机磷酸酯的中毒机制, 阿托品和碘解磷定 (氯解磷定) 的解毒机制。

[讲授重点]: 1. 新斯的明的临床用途; 2. 毒扁豆碱的作用机制及临床用途;

3. 有机磷酸酯类中毒的机制及其解救药

[讲授难点]: 1. 新斯的明的作用机制; 2. 胆碱酯酶复活药碘解磷定、氯解磷定等的作用机制;

### 第一节 胆碱酯酶 (Cholinesterase ChE)

**乙酰胆碱酯酶**(Acetylcholinesterase, ChE, 真性胆碱酯酶): 为糖蛋白, 存在于胆碱能神经末梢突触间隙及效应器接头, 活性高, 1 个酶分子在 1 分钟可水解  $6 \times 10^5$  分子 ACh 分子。ChE 酶分子表面有两个能与 ACh 结合的活性部位, 阴离子部位(带负电)含谷 AA 残基, 羧基构成。酯解部位由丝氨酸残基上的羟基构成的酸性作用点, 由组氨酸残基上的咪唑基构成碱性作用, 两者通过氢键结合, 增强了丝氨酸羟基的亲核活性, 使之易与 ACh 结合。

ChE 通过三个步骤水解 ACh:

- ①ACh 季铵阳离子头, 以静电引力与酶的阴离子部位结合, 酶酯解部位丝氨酸羟基与 ACh 羰基碳结合;
- ②ACh 与 ChE 复合物裂解, 释放胆碱和乙酰化 ChE;
- ③乙酰化 ChE 迅速水解, 分离出乙酸, 恢复酶活性。

**假性胆碱酯酶** (Pseudocholinesterase PChE): 存在于神经胶质细胞、血浆、肝、肾、肠及神经胶质细胞中, 对 ACh 特异性低, 水解 ACh 的作用较弱。也可水解其他胆碱酯类, 如琥珀胆碱, 先天性缺少 PChE 的人琥珀胆碱易中毒。

## 第二节 抗胆碱酯酶药 (Anticholinesterase Drugs)

定义: 能与 AChE 牢固结合, 使 AChE 活性受到抑制, 从而使胆碱能神经末梢释放的 ACh 增多或堆积, 产生拟胆碱作用, 分为两类。

易逆性抗 ChE 药: 毒扁豆碱、新斯的明等;

难逆性抗 ChE 药: 有机磷酸酯类。

### 一、易逆性抗 AchE 药: 毒扁豆碱、新斯的明等

[药理作用]:

- 1 眼: 缩瞳、调节痉挛、降低眼内压。
- 2 胃、肠:  $\uparrow$ 胃、肠平滑肌收缩,  $\uparrow$ 肠蠕动, 促进肠内容物排出。
- 3  $\uparrow$ 腺体分泌增加 (支气管、泪腺、汗腺、唾液腺、胃腺、小肠、胰腺等)。
- 4 收缩支气管; 5 泌尿系统: 输尿管、逼尿肌收缩, 膀胱括约肌松弛, 增加排尿。
- 6 心血管系统, 拟胆碱作用, 减慢心室频率。
- 7 骨骼肌神经肌肉接头: ①ACh  $\uparrow$  ② 直接兴奋骨骼肌 (新斯的明)
- 8 高剂量可引起中枢抑制或麻痹。

[临床应用]: 1. 重症肌无力: 新斯的明、吡斯的明、安贝氯铵;

2. 腹腹胀和尿潴留: 新斯的明 (手术后或其他原因引起的);

3. 青光眼：毒扁豆碱、地美溴铵；

4. 竞争性神经肌肉阻滞药过量时解毒：新斯的明、依酚氯铵；

### 常用易逆性抗 AchE 药：

#### 新斯的明 (neostigmine)：

特点：1. 选择性高，对骨骼肌，胃肠平滑肌作用强，对腺体、眼、心血管、支气管作用弱。2. 属季铵化合物，口服吸收不规则，不易进入中枢和眼前房，对青光眼无效。用途：1. 治疗重症肌无力：口服、皮下或肌肉注射。

何谓重症肌无力？〔属自身免疫性疾病，病人体内有抗 ACh 受体的抗体，(ACh 受体的数目减少 70 - 90%) ；

机理：①  $\nearrow$  (-)AChE；②  $\rightarrow$  直接 (+)NM-R；③  $\rightarrow$  促进运动 N 末梢释放 ACh。2. 减轻腹胀；3. 减轻术后尿潴留；4. 治疗阵发性、室上性心动过速。

5. 解救非除极化肌松药中毒 如 筒箭毒碱；

禁忌症：机械性肠梗阻、尿路闭塞、支气管哮喘等；

不良反应：主要为胆碱能神经过度兴奋。

**毒扁豆碱 (physostigmine) 依色林 (eserine)：**来源：原产于非洲，为毒扁豆中提取的生物碱，现为人工合成。

## 二、 难逆性抗胆碱酯酶药—有机磷酸酯类(7-3, 7-4, 碘解磷定)：

(一) 难逆性抗胆碱酯酶药中毒机制：难逆性抗胆碱酯酶药主要为有机磷酸酯类 (organophosphates)，包括杀虫剂甲拌磷、对硫磷、内吸磷、乐果、敌敌畏以及化学毒气塔崩、沙林、梭曼等。它们与 ChE 结合后难以水解，使 ChE 长时间受到抑制而出现 ACh 大量堆积引起的毒性反应。若不及时抢救，磷酰化胆碱酯酶的磷酰化基团上的一个烷基或烷氧断裂，生成更加稳定的单烷基磷酰化胆碱酯酶或单烷氧基酰化胆碱酯酶，这种现象称为“老化”，此时即使再用胆碱酯酶复活药，也不能恢复酶的活性，需待新生成 AChE 才能水解 ACh。由于 AChE 在几分钟或几小时内就会“老化”，因此解救有机磷酸酯类中毒，必须争分夺秒。

(二) 有机磷酸酯类的急性中毒表现：

(三) 有机磷酸酯类的慢性中毒表现：慢性中毒症状：神经衰弱综合征、腹胀、多汗、偶有肌束颤动及瞳孔缩小。

(四) 中毒防治：

1. 预防：有机磷酸酯类大多剧毒，在生产和使用过程中要严格管理，加强生产人员及使用人员的劳动保护措施及安全知识教育，预防中毒。

2. 急性中毒的治疗：(1) 清除毒物避免继续吸收：将患者移出有毒场所。对经皮肤吸收中毒者，应用温水或肥皂水清洗染毒皮肤；对经口中毒者，可用 2% 碳酸氢钠或 0.9% 生理盐水反复洗胃，直至洗出液不再有农药的特殊气味为止，然后再用硫酸镁导泻。敌百虫口服中毒时，不能用碱性溶液洗胃，因敌百虫在碱性溶液中可变成毒性更强的敌敌畏。对硫磷中毒者忌用高锰酸钾洗胃，否则氧化成毒性更强的对氧磷。(2) 对症治疗减轻中毒症状：吸氧、人工呼吸、补液等；(3) 肌肉注射或静脉注射阿托品：1 次 1~2mg，每半小时至 2 小时一次。至 M 样中毒症状缓解出现轻度阿托品化，如散瞳、颜面潮红、心率加快、口干、轻度躁动不安等。

阿托品为有机磷酸酯类急性中毒的特异性、高效能解毒药，能迅速解除有机磷酸酯类中毒的 M 样症状。阿托品也能部分解除中枢神经系统中毒症状，使患者苏醒。此外，大剂量阿托品还能阻断神经节的 NN 受体，对抗有机磷酸酯类的神经节兴奋作用。

(3)胆碱酯酶复活药：一碘解磷定、氯解磷定

### 第三节 胆碱酯酶复活药 Cholinesterase Reactivator

**[作用机制]**：1. 恢复胆碱酯酶活性：解磷定是一类含有带正电荷的季铵氮和肟基 (=N-OH) 的化合物，如下图所示，正电荷的季铵氮与磷酸化 AChE 的阴离子部位以静电引力结合，进而其肟基 (=N-OH) 与磷酸化 AChE 的磷酰基形成共价键，生成磷酸化 AChE 和碘解磷定的复合物，后者进一步裂解成磷酸化碘解磷定由尿排出，同时使 AChE 游离出来，恢复其活性。

2. 与游离的有机磷酸酯类直接结合：碘解磷定能与体内游离的有机磷酸酯类直接结合，形成无毒的磷酸化解磷定经肾排泄，阻止游离有机磷酸酯类进一步与 AChE 结合，避免继续中毒。

**[药理作用特点]**：1. 迅速解除肌束颤动；2. 对 M 样症状作用较弱。

3. 对中枢神经系统的中毒症状有一定改善作用，可使昏迷病人迅速苏醒，停止抽搐。**【临床应用特点】**：解磷定使酶复活的效果因有机磷酸酯类不同而异，对内吸磷、马拉硫磷和对硫磷中毒的疗效较好，对美曲膦酯、敌敌畏中毒的疗效稍差，对乐果中毒则无效。故抢救乐果中毒应以阿托品为主。由于解磷定不能直接对抗体内积聚的 ACh 的作用，故应与阿托品合用及早用药。

**碘解磷定 ( Pralidoxime Iodide) :**

**[体内过程]** 轻度中毒者，0.5~1g，缓慢静脉注射。中度中毒者，1~2g，缓慢静脉注射，可根据患者中毒情况反复给药。重度中毒者，2~3g，缓慢静脉注射，0.5~1 小时后可酌情重复注射 1~1.5g 药物。静

脉注射后在肝、肾、脾、心等组织的含量较高，血、骨骼肌、肺中次之，仅有少量进入中枢神经系统。本药主要经肾排泄， $t_{1/2} < 1$  小时，故需重复用药。

[不良反应]：1. 剂量超过 2g 或静脉注射速度过快（每分钟超过 500mg 时），可产生轻度乏力、视力模糊、眩晕，有时出现恶心、呕吐和心动过速等症状。

2. 此外，由于本药含碘，可引起口苦、咽痛及其他碘反应。

**氯解磷定 (Pralidoxime Chloride)**：氯解磷定 (PAM-Cl) 的药理作用、临床用途与碘解磷定相似，但复活 AChE 的作用较强，约为碘解磷定的 1.5 倍。其水溶性高，溶液较稳定，可肌肉注射或静脉给药，肌肉注射 1~2 分钟即可生效，特别适用于农村基层使用和初步急救。

[不良反应]：较碘解磷定小，偶见轻度头痛、头晕、恶心、呕吐和视力模糊。因本药给药方便，不良反应较碘解磷定轻，且价格低廉，因此已成为胆碱酯酶复活药中的首选药。

**双复磷 (Obidoxime)**：

[特点]：1. 双复磷含有两个胍基，作用较前两药强而持久；

2. 易透过血脑屏障，对中枢中毒症状均有一定疗效；

3. 兼有阿托品样作用，可同时减轻有机磷酸酯类中毒的 M 样、N 样症状。

[不良反应]：1. 口周、四肢及全身发麻、恶心、呕吐、颜面潮红、心率加快及血压波动等。2. 剂量过大可出现神经肌肉传导阻滞。3. 可引起室性期前收缩和传导阻滞，甚至心室纤颤。4. 偶可引起中毒性黄疸。

**思考题：**

1. 双眼去动眼神经的兔，左眼滴毛果芸香碱，右眼滴毒扁豆碱，你认为哪只眼的瞳孔会缩小？请说明理由。

2. 阿托品解救有机磷酸酯类中毒的机制是什麽？最先解除哪些症状？

3. 胆碱酯酶复活药解救的机制是什麽，哪些症状的解除最明显，对哪些症状的解除比较弱？

4. 碘解磷定、氯解磷定、双复磷的药代动力学和临床应用各有何特点？

## 项目六： 肾上腺素受体激动药 ADRENOCEPTOR AGONISTS

[目的要求]：1. 了解该类药物的化学结构特点，构效关系，化学结构与体内过程的关系及其分类。2. 掌握肾上腺素受体激动药对受体的选择性、体内过程、临床应用、不良反应。3. 掌握肾上腺受体激动药在休克治疗中的应用原则。

[讲授重点]：1. 去甲肾上腺素、肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺对受体的选择性及对血流动力学的影响，临床应用与不良反应。

2. 人工合成的拟肾上腺素药麻黄碱、间羟胺、去氧肾上腺素、多巴酚丁胺等的药理作用、对血流动力的影响、临床用途与不良反应。3. 拟肾上腺素药治疗低血压及休克的机理及临床应用原则与注意事项。

[讲授难点]: 1. 拟肾上腺素药对心血管的影响及临床用途;

2. 肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺等治疗休克的机理及临床应用原则。

## 第一节 肾上腺素受体激动药 (Adrenoceptor Agonists (Adr))

概述: 1 Adr 受体激动药; 2 拟交感胺类

### 一、构效关系和分类:

(一) 按化学结构分为儿茶酚与非儿茶酚: 苯环上 3, 4 位有羟基, 属于儿茶酚。

1. 儿茶酚: ①作用维持时间短, 易被 COMT 灭活; ②不易通过血脑屏障。

2. 非儿茶酚: 苯环上少 1 个羟基, 外周作用减弱, 作用时间延长, 如间羟胺, 少 2 个羟基, 外周作用减弱, 中枢作用增加。如: 麻黄碱;

3. 乙胺上的  $\alpha$  位-H 被-CH<sub>3</sub> 取代: 易被摄取 1 摄取, 不易被 MAO 氧化, 在囊泡储存时间长, 有促进 NE 释放作用, 如: 间羟胺、麻黄碱;

4. 氨基 (-NH-) 上的氢原子被不同基团取代的, 其取代基团从甲基到叔丁基, 对  $\alpha$  作用减弱, 对  $\beta$  受体作用。

(二) 按对 Adr 受体 d 的选择性分为三大类:

1. 选择性作用于  $\alpha$  受体: 如去甲肾上腺素;

2. 选择性作用于  $\beta$  受体: 如异丙肾上腺素;

3. 对  $\alpha$ 、 $\beta$  都有作用: 肾上腺素。

### 二、 $\alpha$ 受体激动药:

(一)  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体激动药:

**去甲肾上腺素 (Noradrenaline NA, or Norepinephrine NE):** 体内来源: 去甲肾上腺素能神经末梢、肾上腺髓质释放。药用品, 人工合成。

性质: 不稳定, 遇光或碱、氧化变成粉红色, 药用品为重酒石酸盐。

[体内过程]:

1、给药方法: 只宜静脉滴注法给药, 为什么?

① 口服收缩胃黏膜, 在碱性肠液易分解。

② 皮下注射收缩血管, 发生组织坏死。

③ 静脉推滴，引起 BP 急剧升高，心律失常；

2、 分布：心、肾上腺髓质、血管等；

3、 代谢： 经 COMT、MAO 转化，最后的代谢产物为 3-甲氧-4-羟扁桃酸（VMA，90%），或间甲去甲肾上腺素和间甲肾上腺素。统称为儿茶酚胺的代谢产物。

4、排泄：尿中以 VMA 为主（90%）。少量原形 NA 4%~16%，结合型间甲 NA 和间甲 NA。

#### [药理作用]：

1. 心血管作用：① 血管与血压：

② 血管：皮肤、粘膜、内脏的血管收缩的小动脉和小静脉收缩；

皮肤、黏膜 > 肾血管 > 脑、肝、肠系膜血管 > 骨骼肌血管。

③ 血压↑：血管收缩，外周阻力加大。

冠脉流量↑：直接作用： 兴奋  $\beta_2$  → 冠状血管舒张 → 灌注压增加；

间接作用：心脏兴奋 → 腺苷增加 → 冠脉扩张 → 冠脉流量↑；

血压↑ → 灌注压↑ → 冠脉流量↑；

④ 心脏：离体心脏：兴奋  $\beta_1$  受体，→ 心率↑，传导加快↑，心输出量↑？；

(+)  $\beta_1$  受体 → 窦房结兴奋，传导加快，心率加快。

(+)  $\beta_1$  受体 → 心收缩力增加，心输出量增加。

整体心脏：心率↓？；减压反射作用；

2. 代谢：大剂量时使血糖↑（兴奋  $\alpha_1$ 、）；

[临床应用]：1. 急性低血压症状：由嗜铬细胞瘤切除术、交感神经切除术、败血症、药物反应等引起的。

应用原则：① 早期、小剂量短期使用。

补足血容量后，血压仍不能回升者。目的：维持血压，保证心、脑、肾血流供应。为什么强调早期用和短期用？

早期用？：收缩血管 → 增加外周阻力 → BP 增加；兴奋心脏 → 心输出量减少 → BP 增加

不能久用？：收缩内脏血管，加重微循环障碍，特别是肾血管，加重肾小管坏死，导致少尿和无尿。注意尿量必须 > 25ml/小时；

主张用：NA+酚妥拉明合用？降低  $\alpha$  效应，保留  $\beta$  效应。

2. 药物中毒性低血压：NA 静滴，如氯丙嗪中毒。

3. 心脏骤停的辅助用药:心脏复苏过程中, 静脉注射去甲肾上腺素, 以恢复和维持适当的血压。

4. 上消化道出血, 1~3mg 稀释后口服, 3 次/日。

[不良反应]: 1. 局部组织缺血坏死: 处理: 普鲁卡因+酚妥拉明;

2. 急性肾衰: 肾血管收缩, 少尿、无尿、肾实质损害, 保持尿量>25ml/小时;

[禁忌症] 高血压, 动脉硬化, 器质性心脏病, 少尿、无尿、微循环障碍等。

**间羟胺 (metaraminol, 阿拉明 aramine):**

特点: 非儿茶酚胺, 性质稳定, 维持久, 不被 MAO 破坏。

作用: ① 直接作用: 以  $\alpha_1$  受体为主, 对  $\beta$  受体作用弱。

② 间接作用: 通过再摄取 1 进入囊泡  $\rightarrow$  NA 释放。

临床应用: 1. 替代 NA 用于休克早期; 2. 手术后或脊椎麻醉后的休克;

**去氧肾上腺素 [( 苯肾上腺素, phenylephrine), 又名新福林 (neosynephrine) ]:** 化构: 非儿茶酚胺类; 作用: 选择性兴奋  $\alpha_1$  受体。

用途: 1. 低血压状况, 麻醉、或药物引起, 同间羟胺, 静脉或肌注;

2. 阵发性室上性心动过速; 3. 扩瞳, 检查眼底 1%-2.5% 滴眼 优点: 作用弱于阿托品, 维持短, 少眼内压升高和调节麻痹。用显示虹膜的眼图作解释。

**三  $\alpha$ 、 $\beta$  受体激动药 : 肾上腺素 (Adrenaline , 简写 Adr epinephrine) :**

体内: 肾上腺髓质嗜铬细胞, 去甲肾上腺素能, 经苯乙胺-N-甲基转移酶作用, 生成肾上腺素; 药用品: 家畜肾上腺提取或人工合成。体内过程: 基本同 NA, 可皮下, 肌肉注射。

[药理作用]: 1. 心脏: 兴奋  $\beta_1 \rightarrow$  心率增加  $\uparrow$ , 传导加快  $\uparrow$ , 兴奋性增加  $\uparrow$ , 心收缩增  $\rightarrow$  心输出量  $\uparrow$ ;

2. 血管: 小 A, 毛细血管前扩约肌, 皮肤、粘膜、内脏以收缩为主。

冠状血管扩张: (+)  $\beta_2 \rightarrow$  舒张冠脉  $\rightarrow$  灌脉流量  $\uparrow$ ;  $\rightarrow$  心作功  $\rightarrow$  腺苷增加  $\rightarrow$  冠状血管扩张; 骨骼肌血管: 以  $\beta_2$  为主, 扩张; 肝血管 (+)  $\beta_2$ , 扩张; 肾小球近球旁器细胞  $\beta_1$  受体兴奋  $\rightarrow$  肾素分泌  $\uparrow$ 。

3. 血压: 收缩压增加, 舒张压下降, 脉压差加大 (接图 10-2);

4. 平滑肌: a 支气管扩张 ( $\beta_2$ ); b 胃肠平滑肌松弛 (+)  $\beta_1 \rightarrow$  自发收缩频率和幅度下降; 子宫: (+)  $\beta_2$  子宫平滑肌舒张 (妊娠和非妊娠); 膀胱: 逼尿肌舒张, (+)  $\beta_2$ , 三角肌与扩约肌收缩 (+)  $\alpha_1$ ;  $\rightarrow$  排尿困难, 尿潴留。

5. 代谢: 血糖  $\uparrow$ , FFA  $\uparrow$ ; 肝和肌糖原分解 (兴奋  $\beta_2$ )  $\uparrow$  肝糖原分解和异生 (同 NE); 脂肪分解  $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_3$  FFA  $\uparrow$ ;

**[临床应用]**：1. 心脏骤停：心室内注射 Adr, 配合人工呼吸，心脏挤压。

① 溺水、麻醉意外、药物中毒、传染病等。

② 电击：应先除颤，再用肾上腺素，

2. 过敏性休克：**为什么肾上腺素是抢救过敏性休克的首选药物？**

？优点：① 收缩血管，血压上升；② (+) 心脏，扩张冠脉，改善心功能；

③ 扩张支气管，收缩支气管黏膜血管，增加通器；

2. 支气管哮喘：

4. 与局麻药配伍：① 减慢吸收 → 延长局麻时间；② 减少吸收 → 减少中毒反应；

③ 止血：用法，1: 25 万，一次用量不超过 0.3mg；

5. 鼻黏膜与齿龈出血：将浸有盐酸肾上腺素的纱布 (1:1000) 填塞出血处。

**[不良反应]**：剂量过大：血压升高，烦躁、头痛、甚至脑出血；心悸、心律失常、甚至心室纤颤；

**[禁忌症]** 高血压、脑动脉硬化、器质性心脏病、糖尿病、甲亢等。

**麻黄碱 (ephedrine)**：系中药麻黄中提取的生物碱，药用品人工合成。2000 多年以前《神农本草经》有“止咳逆上气”记载。

特点：① 非儿茶酚胺，性质稳定，可口服；② 对受体的选择性：类似肾上腺素（激动  $\alpha$ ,  $\beta$  受体）。

③ 间接作用：促进交感神经末梢释放 NA；④ 中枢兴奋作用显著；⑤ 易产生快速耐受性；

**[药理作用]**：

1. 心血管：① 心脏：(+)  $\beta_1$  受体 → 心率 ↑，收缩力增加、心排出量增加、心率反射性 ↓ 两者抵消，心率变化不明显。

② ↑ 血压： 升压作用缓慢而持久，内脏血流减少，冠脉、脑、骨骼肌血流量增加

2. 支气管： 比肾上腺素弱，缓慢而持久；

3. 兴奋 CNS： (+) 大脑皮层下中枢，引起不安、失眠等副作用；

4. 快速耐受性： 机理：受体饱和、递质耗竭、亲和力下降；

[体内过程] 口服易吸收、易通过血脑屏障、大部分原形肾排。

**[临床应用]**：1. 支气管哮喘：预防用药、轻症，口服、肌肉、皮下；

2. 鼻塞：用 0.5%-1% 的浓度；3. 防治低血压状态：麻醉引起；

4. 荨麻疹或血管神经性水肿；

[不良反应] 不安、失眠、可用镇静催眠药对抗。

[禁忌症] 高血压、脑动脉硬化、心脏病、糖尿病、甲亢。

**多巴胺 (dopamine, DA)**：为合成 NA 的前体物，药用品为人工合成。

体内过程：口服肝代谢，体内经 MAO、COMT 代谢，只 iv 滴注，不通过血脑屏障。

**[药理作用]**：

1. 心血管作用：剂量从小→大，可选择性激动 [ (+) ] D<sub>1</sub>、b<sub>1</sub> 受体、α 受体；

① 小剂量可激动分布于血管床的 D<sub>1</sub> 受体，→血管扩张（肾、肠系膜、冠状血管）；② 较高浓度能激动心脏 b<sub>1</sub> 受体，增加心肌收缩力。

③ 大剂量多巴胺则激动 α<sub>1</sub> 受体，使血管收缩，肾血流量和尿量减少。促进神经末梢释放去甲肾上腺素。

2. 肾脏：(+) D<sub>1</sub> 受体，扩张肾血管→滤过率↑→肾血流量↑→排 Na<sup>+</sup>↑，利尿。

**[临床应用]**：1 各种休克：感染中毒性、心源性、出血性休克；

2 急性肾功能衰竭（与利尿药合用增加疗效）；

3 嗜铬细胞瘤手术后引起的低血压。

**[不良反应]**：过量可出现恶心、呕吐、心动过速、心绞痛、心律失常、头痛、高血压等症。治疗休克时注意补充血容量。

#### 第四节 β 受体激动药

**异丙肾上腺素 (isoprenaline)**：属于儿茶酚胺类。为人工合成品。(+) β<sub>1</sub>β<sub>2</sub>，[体内过程]：

[给药方法] 气雾剂、舌下含服？

①口服在肠黏膜与硫酸结合而失效，

②代谢：COMT，较少被 MAO 代谢；

**[药理作用]**：1 心脏兴奋：(+) β<sub>1</sub> 收缩力增加、传导加快、心率增加；

2 血管扩张：骨骼肌、肾、肠系膜、冠脉扩张；

3. 血压：收缩压↑，舒张压稍微↓，冠脉流量不增加，因为冠脉灌注压降低。

4. 支气管平滑肌扩张：(+) β<sub>2</sub>；抑制组胺释放；

5. 血糖↑；FAA↑，通过(+) β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>。

**[临床应用]**：1 支气管哮喘：控制症状、舌下含服或喷雾法。

2 心脏骤停：异丙肾上腺素+NE 或异丙肾上腺素+间羟胺 心室内注射；

3. 缓慢型心律失常：高度房室传导阻滞或窦房结功能下降，房室传导阻滞：II、III度，舌下含服或静脉滴注；

4. 感染中毒性休克：低排高阻型（中心静脉压高，心输出量低），需补足血容量；[不良反应]：心率加快、心悸、头痛。剂量过大，心肌耗氧量↑，心律失常，甚至心室颤动。

[禁忌症] 冠心病、心肌炎、甲亢。

**多巴酚丁胺 (Dobutamine)**：特点：为选择性  $\beta_1$  受体激动剂

临床应用：用于心外科手术后、充血性心衰、急性心肌梗死伴心脏失代偿时增加心输出量和搏出量。

不良反应：少数病人可有恶心、头痛、心悸、血压增高、心绞痛等症状。

**思考题：**

- 1、试说明肾上腺素治疗过敏性休克的优点？
- 2、氯丙嗪引起的低血压用什麼药物治疗，为什么不宜用肾上腺素？
- 3、肾上腺素、异丙肾上腺素、麻黄碱治疗支气管哮喘的临床特点是什麼？
- 4、肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺治疗休克的临床特点？

## 项目七 肾上腺素受体阻断药 ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS

[目的要求]：1. 熟悉  $\alpha$  受体阻断药及  $\beta$  受体阻断药的分类、及药动学特点。

2. 掌握  $\alpha$  受体阻断药、 $\beta$  受体阻断药对血流动力学的影响、作用机制、临床用途与不良反应。

[讲授重点]：1. 酚妥拉明、妥拉唑啉、酚苄明、哌唑嗪、特拉唑嗪等对  $\alpha$  受体的选择性、阻断特点、药理作用、对血流动力学的影响、临床用途与不良反应。

2. 普萘洛尔、阿替洛尔、拉贝洛尔等选择性阻断  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  等受体的特点、对血管、心脏、肾素活性、支气管的影响，内在拟交感活性，临床用途与不良反应。

[讲授难点]：1. 不同受体组织剂对心血管的影响；

2. 临床应用特点与原则及注意事项。

### 第一节 $\alpha$ 肾上腺素受体阻断药 $\alpha$ -Adrenoceptor Antagonists

抗肾上腺素药按对受体的选择性分为： $\alpha$  受体、 $\beta$  受体、 $\alpha\beta$  受体阻断药；

按作用时间：分长效和短效类；

#### 一、短效类

**酚妥拉明和妥拉唑啉 (phentolamine, tolazoline)**：两药对  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  均有竞争性拮抗作用(见图 9-1)；

[药理作用]：1 血管：抑制  $\alpha_1$  受体和直接扩血管作用。对静脉和小静脉作用大于小动脉，肺动脉和外周血管阻力降低。

2 心脏：兴奋心脏，收缩力增加、心率增加、心输出量增加（见图 9-3）

① 血压下降→反射性激动心脏；

② 阻断神经末梢突触前膜  $\alpha_2$  受体→ NA 释放增加 → (+) 心脏  $\beta_1$  受体（见图 9-2）；③抑制  $K^+$  通道；

3 其他：① 拟胆碱作用 → (+) 胃肠平滑肌；

② 组胺样作用→胃酸分泌增加、皮肤潮红；③唾液腺和汗腺分泌增加；

[体内过程]：生物利用度低，口服效果仅为注射给药的 20%，口服后半小时达血浓度高峰。维持 3-6 小时。肌注维持 30~40 分钟，大多以无活性的代谢产物形式从尿中排泄。

**妥拉唑啉 (tolazoline)**：口服吸收缓慢，排泄快，以注射给药为主。

[临床应用]：1 外周血管痉挛性疾病：如，肢端动脉痉挛性病；

2 去甲肾上腺素外漏；3 肾上腺嗜铬细胞瘤：诊断、高血压危象、术前准备；

4 抗休克：扩张血管作用，改善内脏血液灌注，改善微循环，增加心输出量；

适用于感染中毒性休克、心源性、神经性休克。应注意补充血容量，也主张和 NA 合用。5 急性心肌梗死、充血性心衰：降低后负荷、降低左室舒张末期压，降低肺动脉压，心输出量增加。

[不良反应]：低血压、腹痛、腹泻、呕吐、诱发溃疡（拟胆碱作用）。Iv 时，可使心率增加，诱发心律失常、心绞痛。

注意事项：1 缓慢注射或滴注；2 胃炎、胃、十二指肠溃疡、冠心病慎用。

## 二、长效类：酚苄明 (phenoxybenzamine) 又名苯苄胺 (dibenzylamine)

特点：? 与  $\alpha$  受体呈共价键结合，属非竞争拮抗（见图 9-1）；

? **起效慢**，因为氯乙胺基转变为乙撑亚胺基才能与  $\alpha$  受体结合。

? **维持久**：一次用药，维持 3-4 天，①排泄慢，②脂溶性高，可积蓄脂肪组织，然后缓慢释放；

作用：1. 扩张血管，→ 降低血压，主要使舒张压降低；↑ 心率增加：①血压下降→ 反射性心率增加；阻断  $\alpha_2$  受体，降低了突触前面的负反馈作用→ 增加 NA 释放。②抑制摄取 1 和摄取 2，使突触间隙 NA 增加。

2. 抗组胺和抗 5-HT 作用。

[体内过程]：口服吸收 20%-30%，局部刺激性，只做静脉注射，脂溶性高，可积蓄脂肪组织，然后缓慢释放，一周后尚有少量药物存溜体内。

[临床应用]：1 外周血管痉挛性疾病；2 抗休克：出血性、创伤性、感染性休克特别见于补充血容量后，

BP 不回升的病人；3 嗜铬细胞瘤：不宜手术或恶性嗜铬细胞瘤患者可持续应用，嗜铬细胞瘤术前准备；4 前列腺增生引起的阻塞性排尿困难，改善症状，阻断前列腺和膀胱底部的  $\alpha$  受体，作用缓慢。

[不良反应]：体位性低血压、反射性心动过速、心律失常、鼻塞。口服可出现恶心、呕吐、疲乏。

## 第二节 $\beta$ 受体阻断药

[概述]

[分类] 1. 按对受体的选择性分为 对  $\beta_1$  受体有选择性和无选择性。

2. 按有无内在活性：有内在拟交感活性；无内在拟交感活性。

[体内过程]：脂溶性：**普萘洛尔**，脂溶性高，首过消除大，生物利用度低。**纳多洛尔**，脂溶性小，首过消除为零，口服生物利用度低，原形肾排，所以对肝、肾功能不全者慎用。对普萘洛尔应注意剂量个体化，因为口服普萘洛尔的病人，其血浆浓度相差 4-25 倍。

[药理作用]：1、 $\beta$  受体阻断作用：(1)心脏：心率下降，收缩力下降，心输出量下降，耗氧量下降，血压下降，延缓房室传导，P-R 间期延长。(2)血管：骨骼肌血管收缩，心输出量下降反射性激活交感神经  $\rightarrow$  血管收缩  $\rightarrow$  外周阻力升高  $\rightarrow$  肝、肾、骨骼肌血流量下降。(3)支气管平滑肌：无选择的药物普萘洛尔 阻滞  $\beta_2$  受体  $\rightarrow$  支气管收缩。对支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病可诱发或加重哮喘。(4)代谢： $\beta_1\beta_3$  受体 (+) 脂肪分解， $\alpha_1\beta_2$  受体 (+) 糖原分解，普萘洛尔可加重和掩盖胰岛素引起的低血糖反应。① 阻滞  $\beta_1$  受体  $\rightarrow$  抑制了低血糖反应引起的心率加快，抑制心悸。②  $\beta_1$  阻滞  $\beta$  受体，抑制糖原分解。(5)甲亢辅助用药：对抗甲亢对儿茶酚胺敏感性增高。(6)肾素：抑制肾小球近球旁器细胞  $\beta_1$  受体，抑制肾素释放。

2、内在拟交感活性： $\beta$  受体部分激动作用：对心率、支气管影响多一些。

3、膜稳定作用：降低细胞膜对离子的通透性，称为膜稳定作用，即奎尼丁样作用和局麻作用。这种作用，仅在高临床有效浓度几十倍时才显示出来，对无膜稳定作用的  $\beta$  受体阻断药对心律失常仍然有效。

4. 其他：(1) 抗血小板聚集 (2) 降低眼内压；

[临床应用]：1 心律失常：窦性心动过速，麻醉药或拟肾上腺素药引起的心律失常。2 心绞痛、心肌梗塞；3 高血压；4 心衰早期；

5 其他：甲亢危象：控制心悸、心律失常、激动不安等现象。嗜铬细胞瘤：肥厚性心肌病。偏头痛；肌震颤；肝硬化引起的上消化道出血；噻吗洛尔 青光眼。

[不良反应]：一般反应；消化道反应、皮疹、血小板减少；

1 心血管反应：① 加重房室传导阻滞，心动过缓，与维拉帕米合用应注意。② 雷诺氏现象；2 诱发

或加剧支气管哮喘 对支气管哮喘应选择具有内在拟交感活性药。3 反跳现象：长期应用， $\beta$ 受体上调，突然停药，使原病加重；

4. 其他：眼-皮肤黏膜综合征、幻觉、失眠、抑郁症状、低血糖反应：加重和掩盖降糖药引起的低血糖反应。

禁忌：左室心功能不全、窦性心动过缓、重度房室传导阻滞、支气管哮喘、心肌梗死、肝功能不良。

**非选择性 $\beta$ 受体阻断药：普萘洛尔 (propranolol)**

[体内过程]：口服 90%吸收，首过消除 60%~70%，生物利用度 30%，高峰浓度 1~3 h，半衰期 2~5 h，肝功能降低者，半衰期延长，血浆蛋白结合率 大于 90%。易通过血脑和胎盘屏障，也可分泌至乳汁，代谢产物 90%从肾脏排泄。个体差异大、相差 25 倍，与肝药酶有关，强调剂量个体化，从小剂量开始，属于无内在活性，无选择性的 $\beta$ 受体阻断药。

[临床应用] 高血压、心绞痛、心律失常、甲亢等。

**纳多洛尔 (nadolol)：**治疗偏头痛；

**噻吗洛尔 (timolol)：**青光眼（原发性、继发性、无晶体青光眼）；

肝硬化上消化道出血：普萘洛尔、纳多洛尔可减少内脏和肝血循环，增强肾上腺素缩血管作用，降低门静脉高压约 25%对冠脉流量的影响：冠脉近端和远端都存在 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体，大的冠脉以 $\beta_1$ 受体占优势和 $\beta_2$ 受体的比例为 1.5: 1，小的阻力血管主要为 $\beta_2$ 受体，影响冠脉流量的途径有：①继发于心肌需氧量减少；②通过冠状血管 $\alpha$ 受体，引起收缩；③与 $\beta$ 受体无关的直接作用

**思考题：**

1. 请解释给酚妥拉明后再给同样剂量的肾上腺素为什么犬血压会降低？
2. 请从受体的角度证明某一未知升血压药可能与兴奋肾上腺素受体有关。

### 模块三：中枢神经系统药物药理

<b>课节名称(教学单元)</b>	<b>中枢神经系统药物药理</b>	<b>教学时数</b>	<b>14 学时</b>
<b>教学目标及要求：</b>			
<p>1. 解释苯二氮卓类药物地西洋、抗精神病药氯丙嗪、镇痛药吗啡和哌替啶的药理作用、临床应用、主要的不良反应和禁忌证。</p> <p>2. 弄清巴比妥类药物的作用特点；硫酸镁的作用；各类癫痫治疗用药的选择：苯妥英钠、苯巴比妥、酰胺咪嗪和乙琥胺的作用特点；左旋多巴，苯海索的作用、应用及不良反应，镇痛新的作用特点，对乙酰氨基酚、吲哚美辛和布洛芬的作用、应用和不良反应，咖啡因，尼可刹米，洛贝林，多沙普仑的作用特点。</p> <p>3. 理解解热镇痛抗炎药的共性、共同作用机制，阿司匹林的药理作用与剂量关系、临床应用、不良反应和用药注意事项。</p> <p><b>4.课程思政：</b>抢救病人，与时间赛跑，甘于奉献是医药从业人员的道德准绳；规范科学严谨用药；做好安全用药的第一责任人。</p>			
<b>教学重点及难点</b> 1、地西洋的作用、作用机理、用途、主要不良反应、禁忌症；2、地西洋催眠与巴比妥类不同之处；2、苯妥英钠的作用、用途、主要不良反应及防治			
<b>教学方法及手段：</b> 讲授、讨论、问题解决式、仿真与VR处方分析			
<b>教学内容与过程及本章小结、作业、讨论等：</b>			
<b>项目 1 镇静催眠药(和抗惊厥药)</b>			
<b>【思考题】</b> 试述苯二氮卓类的作用机制。			
<b>镇静催眠药：</b>			
镇静药(sedatives)：能缓和激动，消除躁动，恢复安静情绪的药物。			
催眠药(hypnotics)：能促进和维持近似生理睡眠的药物。			
觉醒-----网状结构上行激动系统(ascending reticular activating system)；			
睡眠-----上行抑制系统(ascending inhibitory system)			
传统----剂量由小至大一 镇静、催眠、嗜睡、抗惊厥和麻醉、呼麻死亡。			
1960 ‘S----发现苯二氮卓类，安全范围大，很少至麻醉死亡。			
补充：生理睡眠：1期(快波)睡眠(fast wave sleep):促进精力恢复,做梦；			
2期(慢波)睡眠(slow wave sleep):促进生长和体力恢复.			
<b>苯二氮卓类</b>			

**苯二氮卓类(benzodiazepines):** 1,4-苯并二氮卓的衍生物。

**体内过程:** 1、口服吸收良好。2、蛋白结合率高,地西洋 99%。3、脂溶性高一通过生物膜屏障。4、肝中代谢:肝功能。5、大多代谢产物,具母体相似活性。

**药理作用:**

作用机制: GABA 受体=苯二氮卓受体= $Cl^-$  通道大分子复合体;

GABA+GABA 受体---  $Cl^-$  通道开放---超极化抑制;

苯二氮卓+苯二氮卓受体 --- $Cl^-$  通道不开放;

(+)GABA 与 GABA 受体结合  $Cl^-$  通道开放频率增加 ? 超极化抑制;

具体作用:

抗焦虑: 持续性—长效类 间断性—中, 短效类;

镇静催眠: 缩短睡眠诱导时间, 延长睡眠持续时间; 延长 2 期睡眠和缩短 1 期睡眠的近似生理睡眠; 停药代偿补偿—梦魇增加—依赖成瘾。

**临床应用:** 惊厥(eclampsia): 中枢神经过度兴奋的一种症状。

用于辅助治疗破伤风、子痫、小儿高热惊厥和药物中毒性惊厥。

中枢性肌肉松弛作用: 缓解脑损伤所致肌肉僵直。

**不良反应:** 治疗量: 头昏、嗜睡、乏力。大剂量: 偶致共济失调。过量: 可致昏迷和呼吸抑制, 少见。孕妇和哺乳妇女忌用。久服, 可发生依赖性和成瘾, 但反跳与戒断症状较巴比妥类发生迟, 且轻。

### 巴比妥类:

巴比妥类(barbiturates): 巴比土酸在 C5 位上进行取代而得的一组中枢抑制药。

作用机制: 延长氯通道开放时间— $Cl^-$  内流增加—超极化。安全性不及苯二氮卓类, 且较易发生依赖性, 很少用于镇静催眠。

其他镇静催眠药: 水合氯醛(chloral hydrate); 甲丙氨酯(meprobamate); 格鲁米特(glutethimide); 甲喹酮(methaqualone)

**本章讲授内容总结:**

上次课内容回顾 (3min)

镇静催眠药 (75min)

概述:

定义 生理性睡眠和药物性睡眠 分类

地西洋: 作用 作用机理 用途 不良反应 禁忌症

巴比妥类：作用 主要用途 不良反应 中毒的解救

地西洋催眠与巴比妥类不同之处

其他类

**教学后记：**《药理学》重在药物，剖析一章一节的代表性药物时，主要讲清药物的作用，由作用引出用途，推理不良反应，思考用药监护。这犹如以线穿珠，环环相连，形成思维通路和信息摄取的主线。日后启动一点，则可激发一线，有利于信息的贮存、提取。

## 项目 2 抗癫痫药和抗惊厥药

**【目的要求】：**掌握苯妥英钠的作用、用途、主要不良反应及防治；熟悉苯巴比妥、卡马西平、丙戊酸钠、乙琥胺的作用与应用。

**【时数】：**1 学时

**【教学内容】：**癫痫的临床类型及其相应症候群、癫痫的发病机制与抗癫痫药的作用方式。苯妥英钠的药代力学特点及其临床意义，药理作用及临床适应证，主要不良反应及防治措施。乙琥胺、苯二氮卓类、卡马西平、丙戊酸钠的作用特点与临床用途。

**【教学重难点】**苯妥英钠的作用、用途、主要不良反应及防治

**【思考题】**抗癫痫药物的作用机制。

### 抗 癫 痫 药：

癫痫 (epilepsy)：一类慢性、反复性、突然发作性大脑机能失调，其特征为脑神经元突发性异常高频率放电并向周围扩散。大发作连续发生，患者持续昏迷称癫痫持续状态，为危重急症。

抗癫痫药的作用机制：

- 1、抑制病灶神经元过度放电。
- 2、作用于病灶周围正常神经组织，遏制异常放电的扩散。

**苯妥英钠：**苯妥英钠 (phenytoin sodium)：二苯乙内酰脲的钠盐。常用抗癫痫药。

**作用机制：**1、膜稳定作用：阻滞  $\text{Na}^+$ 通道，减少  $\text{Na}^+$ 内流。

- 2、抑制  $\text{Ca}^{2+}$ 通道，抑制  $\text{Ca}^{2+}$ 内流；
- 3、抑制  $\text{K}^+$ 外流，延长动作电位时程和不应期。

**临床应用：**1、癫痫：治疗大发作和部分性发作的首选药。

2、疗疼痛综合征：与癫痫有相似发作机制。

3、抗心率失常：专节讨论。

体内过程：1、吸收慢而不规则，明显的个体差异，用药需个体化。

2、肝药酶诱导剂。

不良反应：1、轻症：眩晕、共济失调、头痛和眼球震颤。

2、长期用药：牙龈增生、巨幼细胞性贫血、粒细胞缺乏、血小板减少、再障、偶见肝损害。3、定期血常规和肝功能检查。

**卡马西平 (carbamazepine)**：又称酰胺咪嗪，精神运动性发作，首选。

**苯巴比妥和扑米酮 (primidone, 扑痫酮)**：

扑米酮：体内代谢成苯巴比妥和苯乙基丙二酰胺。中枢抑制作用明显，临床少用。**乙琥胺(ethosuximide)**：失神小发作，首选，副作用少。

**丙戊酸钠 (sodium valproate)**：各种类型都有效。对失神小发作疗效优于乙琥胺。但肝毒性严重可致肝衰竭死亡，临床人仍选用乙琥胺。

**苯二氮卓类**：地西洋：控制癫痫持续状态的首选药。

**教学后记**：本学期继续开通网络课堂，实现了全部学生网上做作业，教师网上批改作业，师生在网上实现沟通交流。从理论教学到实验教学广泛采用现代化教学技术和教学手段，使教学形式生动活泼，教学内容形象直观，有利于调动学生学习的积极性和主动性，激发学生的创造性思维。

### 项目 3 抗惊厥药和抗中枢退行性疾病药

**【目的要求】**：掌握左旋多巴和苯海索治疗帕金森病作用原理、特点及主要不良反应。掌握抗痴呆药的分类和可能机制。了解卡比多巴、金刚烷胺、溴隐亭、司来吉兰、他克林等的作用特点。了解抗惊厥药。

**【时数】** 1 学时

**【教学内容】** 震颤麻痹症的发病机制与抗震颤麻痹药的作用机制。左旋多巴的体内过程、药理作用及其特点、临床应用与主要不良反应、药物相互作用。卡比多巴、金刚烷胺、溴隐亭作用机制与特点。硫酸镁的作用机制。他克林的作用机制及临床应用。

**【教学重点】** 左旋多巴治疗帕金森病作用原理, 抗痴呆药的分类。

**【教学难点】** 抗痴呆药的可能机制和震颤麻痹症的发病机制。

**【思考题】** 1. 硫酸镁抗惊厥的机制是什么？ 2、简述抗痴呆药物分类及可能机制。

#### 抗惊厥药

惊厥 (eclampsia)：各种原因引起的中枢神经过度兴奋的一种症状，表现为全身骨骼肌不自主的强烈收缩。

巴比妥类、水合氯醛、地西洋。

**硫酸镁:** Mg<sup>2+</sup> 特异地竞争 Ca<sup>2+</sup>受点,拮抗 Ca<sup>2+</sup>的作用,使肌肉松弛。过量?呼吸抑制、血压骤降?死亡。静注氯化钙—拮抗 Mg<sup>2+</sup>作用

抗帕金森病药: 帕金森病(Parkinson disease, PD)又称震颤麻痹。临床表现为进行性运动徐缓、肌强直、震颤和共济失调。? 目前认为,病变在黑质-纹状体多巴胺能神经通路。

**拟多巴胺类药:左旋多巴** (levodopa, L-dopa)

体内过程: 口服吸收, T<sub>1/2</sub> 1~3 小时。? 肝、肠、心、肾中被脱羧生成多巴胺。

多巴胺不易通过血脑屏障,左旋多巴(1%进入中枢)。

**药理作用及应用:**

1、抗帕金森病:

作用特点: (1) 轻症及年轻患者疗效好。(2) 对肌肉僵直,及运动困难疗效好。(3) 作用慢、持久、随用药时间延长,疗效。对抗精神病药引起的无效。

2、治疗肝昏迷:

不良反应:1、胃肠道反应: 偶见溃疡出血或穿孔。2、心血管反应: 体位低压、心动过速、心率失常。3、不自主运动,长期用药引起,适当减量。4、精神障碍,停药。

**药物相互作用:**1、维生素 B<sub>6</sub>: 多巴脱羧酶辅基; 外周副作用。

2、抗精神病药: 对抗左旋多巴作用; 卡比多巴(Carbidopa);

不易通过血脑屏障。? 芳香氨基酸脱羧酶抑制剂。? 提高左旋多巴疗效,减轻外周副作用。? 单独基本无作用。

**金刚烷胺(amantadine):** 抗病毒药。? 抗帕金森病见效快而持效短。

与左旋多巴合用有协同作用。

**作用机制:** 1、(+)多巴胺释放; 2、(-)多巴胺再摄取; 3、(+)多巴胺受体;

4、(-)胆碱作用;

**司来吉兰(selegiline):** 选择性单胺氧化酶?抑制剂。

**溴隐亭(bromocriptine):** 多巴胺受体激动药。胆碱受体阻断药;

疗效不如左旋多巴。

**临床应用:** 1、轻症患者; 2、不能耐受左旋多巴或禁用的患者; 3、与左旋多巴合用,50%进一步改善症状; 4、抗精神病药引起帕金森病;

常用中枢性胆碱受体阻断药：苯海索（trihexyphenidyl）、丙环定（procyclidine）

#### 项目 4 抗精神失常药

**【目的要求】** 1. 了解抗精神病药的分类及其特点，掌握氯丙嗪的药理作用、作用机理、临床应用及常见不良反应。2. 了解其他抗精神失常药的作用特点及用途

**【讲授重点】** 1. 抗精神病药常见药物分类 2. 氯丙嗪药理作用、临床用途及常见不良反应 3. 碳酸锂的作用及原理，适应证及注意事项 4. 三环类抗抑郁症药的作用及原理，药物相互作用。

**【讲授难点】** 1. 氯丙嗪抗精神病作用机制。2. 多巴胺受体的分布及功能意义 3. 氯丙嗪通过多巴胺受体的作用而产生广泛药理作用的机制。4. 氯丙嗪对中枢神经系统、植物神经系统及内分泌系统的影响 5. 碳酸锂抗躁狂作用机制。

**【教案正文】：**

##### 一. 概述：

（一）精神失常是由多种原因引起的精神活动障碍的一类疾病，包括精神分裂症、躁狂症、忧郁症和焦虑症。其中，最常见的是精神分裂症，其次为情感障碍，包括双相情感障碍、单相抑郁症和躁狂症等。

##### （二）抗精神失常药分类：

抗精神病药（antipsychotic drugs）；抗躁狂药物（antimanic drugs）；

抗抑郁药物（antidepressants）；抗焦虑药物（anxiolytics）

##### （三）抗精神失常药发展简史：

##### 二. 抗精神病药：

抗精神分裂症药主要用于治疗精神分裂症，由于对其他精神病的躁狂症状也有效，故亦称为抗精神病药，这类药物大多是多巴胺受体拮抗剂。

##### （一）精神分裂症：

##### 1. 精神分裂症的流行病学调查资料简介。

1993 年全国流调资料显示精神分裂症的终生患病率为 6.55%。

##### 2. 精神分裂症定义，I 型、II 型特点。

##### 3. 精神分裂症的病因学说。

##### 4. 脑内多巴胺系统功能亢进学说：

##### （二）抗精神病药分类

##### （三）吩噻嗪类：

1. 化学结构：由硫、氮联结着两个苯环的一种三环结构，其 2，10 位被不同基团取代则获得不同的吩噻嗪类抗精神病药物；

2. **氯丙嗪**：（chlorpromazine）又称冬眠灵（wintermin），主要阻断脑内多巴胺（dopamine, DA）受体，这是其抗精神病作用的机理，也是其长期应用产生锥体外系反应等严重不良反应的基础。

(1). 氯丙嗪阻断受体的种类及产生的相应作用：

DA 受体；M 胆碱受体；肾上腺素  $\alpha$  受体；H1 受体；5HT 受体。

(2). 脑内多巴胺能神经通路的分布及主要功能：黑质-纹状体系统：该通路所含有的 DA 占全脑含量的 70%以上，是锥体外系运动功能的高级中枢，主要调控锥体外系运动功能。

中脑-边缘系统： 调控情绪和感情表达活动；

中脑-皮层系统： 调节认知、思想、感觉、理解和推理能力；

结节-漏斗系统： 调控垂体激素的分泌和体温调节；

延髓化学感受区： 调控呕吐反应；

中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统主要调控人类的精神活动。精神分裂症（尤其是 I 型）是由于中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统的 D2 样受体功能亢进所致。

(3). **氯丙嗪药理作用**：

**I 对中枢神经系统的作用**：

①神经安定作用：即抗精神病作用；

机理：主要通过阻断中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统的 D2 受体而发挥抗精神病作用

氯丙嗪对中枢神经系统有较强的抑制作用，称为神经安定作用。氯丙嗪与中枢抑制药合用时，后者应当减量。

②镇吐作用：特点：除对晕动性呕吐（前庭刺激所致）无效外，对诸如妊娠、中毒、化学物质和疾病引起的呕吐均有效。

机理：小剂量抑制催吐化学感受区，大剂量直接抑制呕吐中枢部位的 D2 受体

③对体温调节的作用：

特点：不但可以降温，在环境温度高的情况下可使机体温度升高。在外界温度低时，不仅降低发热者体温还使正常人体温下降。

机理：抑制下丘脑体温调节中枢，使体温调节失灵，机体随环境温度变化而升降。对体温调节的作用注意与解热镇痛药比较。

④对锥体外系的作用：氯丙嗪在发挥抗精神病作用时，会引起锥体外系反应，这是由于阻断黑质-纹状体系统的 D2 样受体所致。

**II 对植物神经系统的作用：**①阻断  $\alpha$  受体：血管扩张、血压下降；

②阻断 M 胆碱受体：引起口干、便秘、视力模糊等副作用；

**III 对内分泌系统的影响：**结节-漏斗系统中的 D2 亚型受体可调控下丘脑分泌多种激素。氯丙嗪阻断该系统的 D2 亚型受体，可抑制多种激素的分泌。

**(4) 氯丙嗪体内过程：**吸收：口服吸收慢而不规则、肌注吸收迅速。分布：90% 以上与血浆蛋白结合。高亲脂性，脑内浓度可达血浆浓度的十倍。代谢：肝脏代谢；排泄：经肾排泄。脂溶性高，易蓄积于脂肪组织，停药后数周乃至半年后，尿中仍可检出其代谢物，不同个体口服相同剂量的氯丙嗪后血药浓度可差 10 倍以上，故给药剂量应个体化。

**(5) 氯丙嗪临床应用：**

①治疗精神病：主要用于 I 型精神分裂症（精神运动性兴奋和幻觉妄想为主）的治疗，尤其对急性患者效果显著不能根治，需长期用药，甚至终生治疗；

慢性精神分裂症患者疗效较差，对 II 型精神分裂症患者无效甚至加重病情。

②治疗神经官能症：小剂量对焦虑、紧张、不安、失眠有效，剂量过大反而会加重病情。

③呕吐和顽固性呃逆：氯丙嗪对多种药物（如洋地黄、吗啡四环素等）和疾病（如尿毒症和恶性肿瘤）引起的呕吐具有显著的镇吐作用。对顽固性呃逆也有显著疗效。氯丙嗪对晕动症所致呕吐无效。晕动症（晕车晕船所致的呕吐）由前庭刺激引起，应用抗组胺药止呕。

④人工冬眠：定义：氯丙嗪与其他中枢抑制药（度冷丁、异丙嗪）合用，则可使患者深睡，体温、基础代谢及组织耗氧量均降低，增强患者对缺氧的耐受力，减轻机体对伤害性刺激的反应，并可使植物神经传导阻滞及中枢神经系统反应性降低，机体处于这种状态，称为“人工冬眠”，有利于机体度过危险的缺氧缺能阶段。为进行其他有效的对因治疗争得时间。

**冬眠合剂组成：氯丙嗪+异丙嗪+度冷丁**

适应证：严重创伤、感染性休克、高热惊厥、中枢性高热及甲状腺危象等病症的辅助治疗

**(6) 氯丙嗪不良反应：**

① 常见不良反应：中枢抑制症状：嗜睡、淡漠、无力；

植物神经系统：M 受体阻断症状（视力模糊、口干、无汗、便秘、眼压升高等）；

?受体阻断症状（鼻塞、血压下降、体位性低血压及反射性心悸等）；内分泌系统：乳

房肿大、闭经、生长减慢；

②锥体外系反应：帕金森综合征（Parkinsonism）；静坐不能（akathisia）；

急性肌张力障碍（acute dystonia）；以上三种反应是由于氯丙嗪阻断了黑质-纹状体通路的 D2 样受体，使纹状体中的 DA 功能减弱、ACh 的功能增强而引起的，可用减少药量、停药来减轻或消除，也可用抗胆碱药以缓解。

**迟发性运动障碍（tardive dyskinesia）**：表现为口-面部不自主的刻板运动，广泛性舞蹈样手足徐动症，停药后仍长期不消失。

机理：可能是因 DA 受体长期被阻断、受体敏感性增加或反馈性促进突触前膜 DA 释放增加所致。此反应难以治疗，用抗胆碱药反使症状加重，抗 DA 药使此反应减轻。

③药源性精神异常；④惊厥与癫痫；⑤过敏反应；⑥急性中毒

### 3. 其它吩噻嗪类抗精神病药：

**（四）硫杂蒯类**：基本结构与吩噻嗪类相似，但在吩噻嗪环上第 10 位的氮原子被碳原子取代。所以此类药物的基本药理作用与吩噻嗪类也十分相似。

**氯普噻吨（chlorprothixene）**：又名泰尔登（tardan），结构与三环类抗抑郁药相似，故有较弱的抗抑郁作用。

特点：调整情绪、控制焦虑抑郁的作用较氯丙嗪强；抗幻觉妄想作用不如氯丙嗪；抗肾上腺素与抗胆碱作用较弱，故不良反应较轻；锥体外系症状也较少。

适用于：带有强迫状态或焦虑抑郁情绪的精神分裂症患者；焦虑性神经官能症；更年期抑郁症。

**（五）丁酰苯类**：氟哌啶醇（haloperidol）；

机理：能选择性阻断 D2 样受体，有很强的抗精神病作用；

特点：有明显控制各种精神运动兴奋的作用，同时对慢性症状有较好疗效；

不良反应：锥体外系副作用发生率高、程度严重，对心血管系统的副作用较轻、对肝功能影响小。

**（六）其他抗精神病药物：**

1. 五氟利多（penfluridol）：是较好的口服长效抗精神分裂症药（贮存于脂肪组织，缓慢释放入血）；五氟利多能阻断 D2 受体，有较强的抗精神病作用；锥体外系副反应最常见。

2. 舒必利（sulpiride）：机理：苯甲酰胺类，选择性地阻断中脑-边缘系统 D2 受体；特点：紧张型精神分裂症疗效高，奏效也较快，有药物电休克之称；

不良反应：锥体外系不良反应较少（对中脑-边缘系统的 D2 受体有高度亲和力，对纹状体的亲和力较

低)。

3. 氯氮平 (clozapine): 苯二氮卓类新型抗精神病药。机理: 特异性阻断中脑-皮质, 中脑-边缘系统的 5-HT、DA 受体。协调 5HT 与 DA 系统的相互作用和平衡。特点: 对精神分裂症的疗效与氯丙嗪接近, 见效快, 多在一周内见效。也可用于长期给予氯丙嗪等抗精神病药物引起的迟发运动障碍, 可获明显改善, 原有精神疾病也得到控制。

优点: 抗精神病作用强而几无锥体外系反应。

不良反应: 粒细胞缺乏 (应用时应检测血象)

4. 利培酮 (risperidone): 特点: 对精神分裂症病人的认知功能障碍和继发性抑郁亦具治疗作用。用药方便、见效快, 锥外系统反应轻, 且抗胆碱样作用及镇静作用小, 易被病人耐受, 治疗依从性优于其他抗精神病药。

### 三. 抗躁狂抑郁症药:

(一) 概述: 躁狂抑郁症又称情感抑郁障碍, 是一种以情感病态变化为主要症状的精神病。躁狂抑郁症表现为躁狂或抑郁两者之一的反复发作 (单相型), 或两者交替发作的 (双相型)。病因可能与脑内单胺类功能失衡有关。如下图所示单胺学说。

(二) 抗抑郁药: 能消除抑郁症病人的情绪低落, 并防止复发, 却不会使正常人兴奋。但可诱发双相情感障碍病人出现躁狂发作。

1. 抗抑郁药发展史: 1950s 年代末始应用, 此前, 主要电抽搐治疗:

1960s~80 年代末, 主要应用三环类抗抑郁药 (TCAs) 抑郁症;

1970s 年代出现四环类抗抑郁药; 1990s 年代选择性 5-HT 再摄取抑制药 (SSRIs)。

2. 抗抑郁药分类: 非选择性单胺再摄取抑制药 (三环类): 米帕明、氯米帕明、阿米替林 NA 再摄取抑制药: 地昔帕明、马普替林、去甲替林、阿莫沙平。

5-HT 再摄取抑制药: 氟西汀、帕罗西汀; 单胺氧化酶抑制药 (MAOIs): 苯乙肼、吗氯贝胺; 其他抗抑郁症药: 曲唑酮、米安色林。

3. 三环类抗抑郁药 (TCAs):

(1). 化学结构: 都有 2 个苯环和 1 个杂环, 故统称为三环类 (TCAs) 抗抑郁药;

(2). 作用机理: 主要阻断去甲肾上腺素和 5-羟色胺递质的再摄取, 从而增加突触间隙这二种递质的浓度而发挥抗抑郁作用。

(3). TCAs 阻断不同的受体可能产生的不良反应:

M受体阻断：口干、便秘、眼压升高、排尿困难、认知功能受损；

$\alpha 1$ 受体阻断：体位性低血压、头昏、嗜睡； $\alpha 2$ 受体阻断：对抗可乐啶的降压作用；H1受体阻断：镇静、体重增加。

#### (4). 米帕明 (imipramine, 丙咪嗪) 药理作用：

I 对中枢神经系统的作用：抗抑郁作用：机理：抑制 NA、5-HT 再摄取，从而使突触间隙的递质浓度增高，促进突触传递功能而发挥抗抑郁作用。

II 对植物神经系统的作用：明显阻断 M 受体：视力模糊、口干、便秘和尿潴留等。III 对心血管系统的影响：降低血压，致心律失常，其心动过速较常见。心电图可出现 T 波倒置或低平；对心肌有奎尼丁样直接抑制效应。（阻断单胺类再摄取而引起心肌中 NA 浓度增高有关。

(5). 丙米嗪临床应用：I 治疗抑郁症；II 治疗遗尿症；III 焦虑和恐怖症

(6). 丙米嗪不良反应：

I 常见阿托品样作用：口干扩瞳视力模糊、便秘；乏力、肌肉震颤；

II 肝功能异常；III 粒细胞缺乏；IV 从抑制转为躁狂状态。

(7) TCAs 药物相互作用：增强中枢抑制药的作用；对抗可乐定，胍乙啶的降压作用；与苯海索或抗精神病药合用时，会加强抗胆碱效应；与单胺氧化酶抑制药合用，NA 增高致血压升高等不良反应。

(8). 阿米替林 (amitriptyline, 依拉维) 与丙米嗪相比，阿米替林对 5-HT 再摄取的抑制作用明显强于对 NA 再摄取的抑制；镇静作用和抗胆碱作用也较明显。

(9). 氯米帕明 (clomipramine, 氯丙咪嗪)：药理作用和应用类似于丙咪嗪，但对 5-HT 再摄取有有较强的抑制作用，而其活性代谢物去甲氯丙米嗪则对 NA 再摄取有相对强的抑制作用。

4. NA 再摄取抑制药：地昔帕明 (desipramine 去甲丙米嗪)：

是一强效 NA 再摄取抑制剂，其效率为抑制 5-HT 再摄取的 100 倍以上；应用于轻中度抑郁症，脑内 NA 缺乏为主的抑郁症。

5. 选择性 5-HT 再摄取抑制药：氟西汀 (amitriptyline, 百忧解)：

是一种强效选择性 5-HT 摄取抑制剂，比抑制 NA 摄取作用强 200 倍。对抑郁症的疗效与 TCAs 相当，耐受性与超量安全性优于 TCAs。此外该药对强迫症、贪食症亦有疗效。

氟西汀与 MAO 抑制剂合用时须警惕“5-羟色胺综合征”的发生。

名词：5-羟色胺综合征：通常是氟西汀与 MAO 抑制剂合用时发生，初期阶段主要表现为不安、激越、恶心、呕吐或腹泻，随后高热、强直、肌阵挛或震颤、植物神经功能紊乱、心动过速、高血压、意识障碍，

最后可引起痉挛和昏迷，严重者可致死，应引起临床重视。

#### 6. 单胺氧化酶抑制药 (MAOIs) 苯乙肼 (phenelzine) 非选择性 MAO 抑制剂:

机理: 不可逆性抑制 MAO (A 型和 B 型), 并在一定程度上抑制单胺摄取。用药后单胺神经末梢突触间隙释放的单胺明显增多;

适应证: 轻、中度抑郁症, 包括抑郁性神经症, 尤其适用于伴有焦虑的抑郁症;

作为非选择性 MAO 抑制剂, 不良反应较多。

#### 吗氯贝胺 (moclobemide) 选择性 MAO-A 抑制剂:

其不良反应明显低于其他 MAO 抑制剂:

7. 其他抗抑郁症药曲唑酮 (trazodone): 抗抑郁作用机制目前还不清楚, 可能与抑制 5-HT 摄取有关; 用于治疗抑郁症, 具有镇静作用, 适于夜间给药。

#### 米安色林 (mianserin): 一种四环类抗抑郁药。

机理: 对突触前 $\alpha_2$  肾上腺素受体有阻断作用, 是通过抑制负反馈而使突触前 NA 释放增多。疗效与 TCAs 相当。

不良反应: 较少抗胆碱能样副作用。常见头晕、嗜睡。有引起粒细胞缺乏症和再障性贫血的报告, 须进行血常规监测。

### (三) 抗躁狂药:

抗躁狂药 (antimania drug) 又称心境稳定剂 (mood stabilizer) 不是简单的抗躁狂, 有调整情绪稳定作用, 防止双相情感障碍的复发。治疗躁狂发作时, 不会导致情感的逆转, 即转向抑郁。目前临床最常用的药物是碳酸锂 (lithium carbonate)。

1. 碳酸锂应用史: 1817 年发现。原先用于治疗痛风。1949 年, Cade 发现锂的镇静作用, 首先应用于躁狂病人。1960s 年代, 有了血锂浓度的测定后, 其价值重新得到肯定, 至今仍是双相情感障碍躁狂发作和预防复发的首选药物。

#### 2. 碳酸锂药理作用及可能机制:

药理作用: 主要是锂离子发挥药理作用

可能机制: 抑制 NA、DA 从神经末梢的释放, 并促其再摄取, 使突触间隙 NA 含量减少, 干扰脑内磷脂酰肌醇系统的代谢 (抑制肌醇的生成, 减少 PIP<sub>2</sub> 的含量), 影响 Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup> 的分布, 影响葡萄糖的代谢。

3. 碳酸锂体内过程: 口服吸收快而完全。在体内无代谢变化。经肾脏排泄, 在近曲小管与钠竞争重吸

收，增加钠盐可促锂排出。

4. 碳酸锂临床应用：治疗躁狂症及精神分裂症的躁狂兴奋。

治疗躁狂抑郁症（manic-depressive psychosis），该病的特点是躁狂和抑郁的双向循环发生。碳酸锂主要用于抗躁狂，但有时对抑郁症也有效。

5. 碳酸锂不良反应：

(1). 胃肠道反应：恶心、呕吐、腹泻等（与锂盐刺激粘膜有关）；

(2). 锂盐中毒：锂盐安全范围较窄，易出现中毒症状；

临床表现：恶心、呕吐、腹痛、腹泻和细微震颤。较严重的毒性反应涉及神经系统，包括精神紊乱、反射亢进、明显震颤、发音困难、惊厥、直至昏迷与死亡。

抢救措施：立即停药，洗胃导泻补充生理盐水，促锂盐排出。必要时进行血液透析。(3). 锂盐中毒预防：每日进行血锂浓度监测，并调整剂量。用药期间保持钠的摄入量，避免使用排钠利尿剂；

安全范围：0.8-1.2mmol/L（治疗浓度）；

>1.5mmol/L 出现中毒；>2.0mmol/L 严重中毒。

#### 【思考题】：

1. 多巴胺受体的分布及功能意义，氯丙嗪的药理作用和多巴胺受体的关系。
2. 比较氯丙嗪与解热镇痛药对体温调节的特点机制及临床应用的不同；
3. 试述躁狂发作和抑郁发作的治疗。
4. 碳酸锂的适应证及临床应用时的注意事项。

### 项目五 镇痛药

【目的要求】1. 掌握吗啡、哌替定的药理作用，用途及不良反应。2. 掌握喷他佐辛的作用特点及临床用途。熟悉其他镇痛药的应用。3. 理解阿片受体拮抗药的临床意义。4. 了解阿片受体分型及意义。

【讲授重点】1. 吗啡的作用及原理，阿片受体分型及意义，临床应用及不良反应，中毒抢救及禁忌证。2. 人工合成镇痛药哌替定、安那度、芬太尼、美沙酮、喷他佐辛。的作用特点、临床应用及成瘾性。3. 曲马朵、布桂嗪、二氢埃托啡、布托啡诺的特点及应用。4. 阿片受体拮抗药：纳洛酮、纳屈酮的作用。

【讲授难点】1. 阿片受体分型及意义，吗啡的作用、原理，临床应用。2. 吗啡成瘾性原理及治疗。3. 人工合成镇痛药的作用特点、临床应用及成瘾性。4. 阿片受体拮抗药：纳洛酮、纳屈酮的作用。

#### 【教案】镇痛药(analgesics)：

镇痛药：

一、定义：是一类选择性作用于中枢神经系统特定部位，能消除或减轻疼痛的药物。

二、疼痛分类：

快痛（剧痛）：尖锐而定位清楚的刺痛，刺激时立即发生，刺激消除后立即消失。

慢痛（钝痛）：定位不明确的“烧灼痛”，发生较慢，持续时间长。

镇痛药—主要作用于中枢神经系统，镇痛作用较强。选择性的消除或缓解痛觉，减轻由疼痛引起的紧张、焦虑等情绪。不影响意识。

解热镇痛药—抑制体内前列腺素的生物合成，镇痛作用较弱，同时兼有解热、抗炎作用。

三、解热镇痛药来源及构效关系：

根据来源及构效关系分类：阿片（opium）——罂粟浆汁的干燥物；

人工合成——哌替啶、美沙酮；

**罂粟 *Papaver somniferum***：用于镇痛、止咳、止泻、抗焦虑和催眠。1806年，首次提纯吗啡。

**阿片 生物碱分类**：菲类：吗啡和可待因，是主要镇痛成分。

异喹啉类：罂粟碱，无镇痛作用，有松弛平滑肌、舒张血管的作用；

**吗啡**的基本的化学结构：

吗啡（morphine）A、B、C环构成基本骨架，-N-甲基哌啶环与环B稠合，环A上的酚羟基被甲基取代，成为可待因；叔胺氮上的甲基被烯丙基取代，成为拮抗药-纳络酮。

体内过程：口服给药，首关消除大，生物利用度低，皮下和肌肉注射吸收较好。肝脏代谢：主要代谢物吗啡-6-葡萄糖苷酸的生物活性比吗啡强。可通过胎盘屏障，血脑屏障通过率较低，经肾脏、乳汁及胆汁排出。

**药理作用**：

1. 中枢作用：镇痛、镇静、欣快；抑制呼吸；其他：缩瞳、镇咳、呕吐等。
2. 外周作用：消化系统；心血管系统；其他：免疫作用。

**作用机制**：

阿片受体：分布广泛，与情绪和精神活动有关的边缘系统和蓝斑核阿片受体密度最高。与痛觉的整合和感受有关的丘脑内侧、脑室和导水管周围灰质阿片受体密度高。镇痛作用与 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  3种阿片受体有关。

阿片受体激动剂：吗啡（morphine）：阿片样物质与受体结合，抑制腺苷酸环化酶，神经末梢递质释放减少（如P物质）——阻断神经冲动传递——镇痛等效应。

## 中枢神经系统:

- (1) 镇痛: 皮下注射 5-10mg 显著减轻疼痛, 作用持续 6 小时。  
用于各种疼痛。对慢性钝痛>急性锐痛。作用强, 选择性高。作用在脑室及导水管周围灰质和脊髓胶质区的阿片受体, 意识清楚。有镇静和欣快症状。
- (2) 镇静和欣快: 一激动边缘系统和蓝斑核的阿片受体; 消除疼痛引起的焦虑、紧张、恐惧, 提高对疼痛的耐受力。出现嗜睡、精神朦胧、理智障碍等。安静时易诱导入睡, 但易唤醒。
- (3) 抑制呼吸: 降低呼吸中枢对 CO<sub>2</sub> 的敏感性, 抑制脑桥呼吸调整中枢。  
治疗量: 呼吸频率减慢, 潮气量降低, 通气量减少。  
急性中毒: 呼吸频率可降至 3 ~ 4 次/分。可用中枢兴奋剂拮抗。  
呼吸抑制是吗啡急性中毒致死的主要原因。
- (4) 镇咳: 作用延脑孤束核的阿片受体—抑制咳嗽中枢
- (5) 其他: 兴奋支配瞳孔的副交感神经—缩瞳; 针尖样瞳孔 (中毒表现)
- (6) 兴奋脑干催吐化学感受区—恶心、呕吐;
- (7) 抑制促性腺释放激素和促肾上腺皮质释放激素的释放。抑制抗利尿激素释放。

## 外周作用:

- (1) 消化系统: A. 便秘: 延缓肠内容物通过; 胃窦张力增加——胃排空速度减慢; 小肠静息张力增加——推进性蠕动减慢; 结肠张力增加——推进性蠕动减慢或消失; 中枢抑制—便意迟钝。  
B. 抑制胆汁、胰液和肠液的分泌。  
C. 兴奋胆道 Oddi 括约肌: 胆道和胆囊内压增加 —— 胆绞痛。
  - (2) 心血管系统: A. 体位性低血压; 扩张血管, 外周阻力↓, 抑制压力感受器反射; 促进组胺释放。  
B. 抑制呼吸: CO<sub>2</sub> 积蓄—脑血管扩张 — 颅内压增高。
  - (3) 其他: A. 排尿困难、尿潴留; 输尿管张力和收缩幅度↑; 抑制膀胱排空反射; 膀胱外括约肌张力和膀胱容积↑; B. 哮喘: 支气管平滑肌兴奋性↑。  
C. 降低分娩子宫张力—产程延长免疫系统。
- 免疫抑制: 一次给药后早期出现短暂的 IL-1、IL-2、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ ; 和 IL-10 增加, 随后出现持久下降, 直到给药后 48 小时才恢复。
- 抑制 NK 细胞活性、抑制刀豆素 A 刺激 T 细胞增殖、抑制巨噬细胞吞噬功能。

## 临床应用:

1. 镇痛：用于各种原因的疼痛，特别是对其他镇痛药无效的疼痛。胆绞痛和肾绞痛：加用 M 受体阻断药如阿托品。心肌梗死性心前区剧痛—镇静和扩血管心源性哮喘辅助治疗。

2. 心源性哮喘：急性左心衰竭引起肺水肿，导致呼吸困难。需强心、利尿、扩血管等综合治疗。

应用吗啡：镇静和欣快，减轻病人的烦躁和恐惧；

抑制中枢对 CO<sub>2</sub> 敏感性 ———— 呼吸由浅快变深慢；

扩血管，减少回心血量，减轻心脏负荷。

3. 止咳：止咳作用强大，但因成瘾性强，一般不用。

4. 止泻：使推进性胃肠蠕动减慢；用于严重单纯性腹泻，对急、慢性腹泻均有效。

不良反应：

治疗量—恶心、呕吐、呼吸抑制、嗜睡、眩晕、便秘、排尿困难、胆绞痛、；

体位性低血压和免疫抑制等。

连续多次给药机体易产生耐受性和成瘾性。

耐受性：药物反复使用后，机体对药物反应强度递减。表现为使用剂量逐渐增大和用药间隔时间缩短。

可能原因：1. 受体下调 2. 受体磷酸化；3. 受体下陷 4. G 蛋白脱偶联；5. 激活腺苷酸环化酶上调 ；6.

瓜啡肽生成增加 ———— 对抗阿片类药物作用。

成瘾性：表现为躯体依赖性和精神依赖性，停药后出现戒断症状，甚至意识丧失，病人精神出现变态，有明显强迫性觅药行为等。

戒断症状： 停药后出现兴奋、失眠、流泪、流涕、出汗、震颤、呕吐、腹泻、甚至虚脱、意识丧失等，造成很大痛苦。

成瘾的治疗：替代疗法

美沙酮或二氢埃托啡 单独或联合治疗， 6 - 7 天可基本脱瘾。

联合应用，治疗期间情绪稳定，不出现戒断症状，且不易出现美沙酮或二氢埃托啡的依赖性。

急性中毒：原因：用量过大。

表现：昏迷、针尖样瞳孔、呼吸抑制、血压下降、紫绀、少尿、体温下降，甚至呼吸麻痹。

抢救：人工呼吸，给氧。呼吸抑制—用纳洛酮治疗。

禁忌证：禁用于分娩止痛和哺乳妇女止痛，支气管哮喘及肺心病患者，颅高压患者。

可待因（甲基吗啡）

体内过程：口服易吸收，血浆蛋白结合率 70%。脂溶性高。肝脏代谢，10%脱甲基成吗啡，镇痛为吗啡

的 1/12，镇咳为吗啡的 1/4。无明显镇静作用。

可待因：用于中枢性镇咳和中度疼痛镇痛。

### **哌替啶 (pethidine)，度冷丁(dolantin)：**

体内过程：口服生物利用度 40-60%，一般注射给药。血浆蛋白结合率 40%，半衰期 3 小时。经肝代谢为哌替啶酸和去甲哌替啶。后者有明显中枢兴奋作用。

### **药理作用：**

#### **1. 中枢神经系统：**

(1) 镇痛效力约为吗啡的 1/7—1/10。成瘾较慢，戒断症状持续时间较短。

(2) 消除紧张、焦虑、烦躁不安等反应。

(3) 抑制呼吸：较弱。降低呼吸中枢对 CO<sub>2</sub> 的敏感性。(4) 兴奋延脑催吐化学感受区—恶心呕吐；(5) 增加前庭器官的敏感性—眩晕。

2. 平滑肌：(1) 提高胃肠道平滑肌、括约肌张力，减少推进性蠕动。因作用时间短—不引起便秘。(2) 引起胆道括约肌痉挛，作用弱于吗啡；(3) 大剂量收缩支气管平滑肌。

#### **3. 心血管系统：**

(1) 体位性低血压：扩张血管，外周阻力↓，抑制压力感受器反射，促进组胺释放。(2) 抑制呼吸——CO<sub>2</sub> 积蓄——脑血管扩张——颅内压增高。

### **临床应用：**

1. 镇痛：对各种疼痛有效。绞痛患者需合用解痉药（阿托品）；镇痛作用、成瘾性弱于吗啡，能通过胎盘。产妇临产前 2-4 小时内不宜使用。

2. 麻醉前给药及人工冬眠：镇静，消除术前紧张，减少麻醉药用量。与氯丙嗪、异丙嗪合用—冬眠合剂。

3. 心源性哮喘：镇静和欣快，减轻病人的烦躁和恐惧；

抑制中枢对 CO<sub>2</sub> 敏感性——呼吸由浅快变深慢；

扩血管，减少回心血量，减轻心脏负荷。

不良反应：恶心、呕吐、眩晕、心悸、体位性低血压等。大剂量可明显抑制呼吸。偶可致震颤、肌肉痉挛、反射亢进甚至惊厥。久用可成瘾。

**禁忌证：**禁用于分娩止痛和哺乳妇女止痛，支气管哮喘及肺心病患者，颅脑外伤和颅高压患者。

**药物相互作用：**曾用单胺氧化酶抑制剂病人，用哌替啶可致严重呼吸抑制、中枢兴奋、谵妄、高热和惊

厥。氯丙嗪和三环类抗抑郁药可增强本药的呼吸抑制作用。

**美沙酮 (methadone)：**镇痛作用与吗啡相当。

口服生物利用度 92%，血浆蛋白结合率 90%，半衰期 15-40 小时。反复使用有一定蓄积性。镇痛、镇咳、呼吸抑制、胃肠和胆道压力影响与吗啡相似。

欣快症状弱于吗啡，成瘾性产生较慢，程度较轻。

临床用于各种剧痛，及吗啡和海洛因的脱毒治疗。

**喷他佐辛 (pentazocine, 镇痛新)：**为  $\kappa$  受体激动剂和  $\mu$  受体阻断剂。

用于各种慢性剧痛，为非限制性镇痛药。

体内过程：口服给药吸收良好。口服首过消除显著，半衰期 4-5 小时。肌注 0.25-1 小时达峰值。肝代肾排，代谢速率个体差异较大；—— 镇痛效果个体差异明显。

**药理作用：**喷他佐辛镇痛的效价强度为吗啡的 1/3，呼吸抑制的效价强度为吗啡的 1/2，且抑制程度不随剂量增加而增强。

大剂量 60-90mg，可产生烦躁、焦虑、幻觉等精神症状，大剂量纳洛酮可对抗。

心血管系统作用不同于吗啡。大剂量或静脉给药使心率加快，血压升高。冠心病患者静脉注射，升高平均动脉压、左室舒张末压，使心脏做功量增加。提高血浆中去甲肾上腺素水平。拮抗  $\mu$  受体—— 成瘾性小。

**不良反应：**镇静、眩晕、恶心、出汗。

大剂量可引起呼吸抑制、血压升高、心率增快，还可引起焦虑、幻觉等。

纳洛酮可对抗其呼吸抑制的毒性。

**芬太尼 (fentanyl)：**激动  $\mu$  受体，镇痛作用是吗啡的 80 倍，15 分钟起效，维持 2 小时。可产生欣快、呼吸抑制和成瘾性，大剂量产生肌肉僵直（纳洛酮对抗）。

用于各种疼痛。与氟哌利多合用，有安定镇痛作用。用于帮助完成一些小手术或医疗检查，如烧伤换药、内窥镜检查等。静脉注射过速易呼吸抑制。

禁用于支气管哮喘、颅脑肿瘤或颅脑外伤引起昏迷的患者及二岁以下小儿。

**二氢埃托啡 (dihydroetorphine)：**我国生产的强镇痛药。镇痛作用强于吗啡。用量小，镇痛作用短暂（2 小时左右）。小剂量间断用药不易产生耐药性。用于哌替啶、吗啡镇痛无效时。

**曲马朵 (tramadol)：**阿片受体激动药，镇痛作用强度和喷他佐辛相似。

口服易吸收，生物利用度 90%，半衰期 6 小时。用于中重度急慢性疼痛及外科手术。

不良反应：多汗、头晕、恶心、呕吐、口干等。可成瘾。

**布桂嗪 (bucinnazine, 强痛定 fortanodyn, AP-273)**：镇痛作用为吗啡的 1/3。多用于偏头疼、三叉神经痛、炎症性及外伤性疼痛、关节痛、痛经及癌症引起的疼痛。

不良反应：偶有恶心、头晕、困倦等神经系统反应，停药后即消失。可成瘾。

阿片受体拮抗剂。

**纳洛酮 (naloxone)**：叔氮上以烯丙基取代甲基，6 位羟基变酮基。口服生物利用度低于 2%，一般注射给药。本身无明显药理效应及毒性。对各型阿片受体有拮抗作用。吗啡中毒：能迅速翻转吗啡的作用，消除呼吸抑制和血压下降等。吗啡成瘾者：与吗啡竞争阿片受体，迅速诱发戒断症状。对各种应激状态下内源性阿片系统激活所产生的休克、呼吸抑制、循环衰竭等症状有明显逆转作用。

**临床应用：**

用于吗啡类镇痛药急性中毒的解救，消除呼吸抑制和其他中枢抑制症状。

用于对吸毒成瘾者的诊断。

试用于各种休克、乙醇中毒等。

**纳曲酮 (naltrexone)**：对  $\delta$ 、 $\kappa$ 、 $\mu$  受体有竞争性拮抗作用。作用于纳洛酮相同，半衰期约 4 小时，作用维持时间较长。纳美芬—阿片受体阻断药

烯丙吗啡—阿片受体部分激动药

**【思考题】：**

1. 吗啡成瘾性原理及治疗；
2. 人工合成镇痛药的药理作用、临床应用是什么？
3. 阿片受体拮抗药纳洛酮有什么临床意义？
4. 吗啡或哌替啶治疗心源性哮喘的原理？
5. 吗啡镇痛的原理与阿司匹林有何不同？
6. 吗啡、强心苷、利尿药、氯化钾合用治疗心源性哮喘各起什么作用？

## 项目六 解热镇痛抗炎药

**目的要求：**1. 掌握解热镇痛抗炎药的共同作用及原理。2. 掌握阿司匹林的作用特点、用途及常见不良反应。3. 了解其他类别的解热镇痛抗炎药的作用特点、用途及不良反应。

**讲授重点：**1. 解热、镇痛、抗炎的作用原理。2. 水杨酸类：乙酰水杨酸的吸收与代谢特点，临床用途，常见不良反应及预防措施。3. 其它类：对乙酰氨基酚作用特点及应用注意；保泰松的代谢、作用

特点及适应证，不良反应与禁忌证；吲哚美辛的适应证及禁忌证；布洛芬、萘普生及吡罗昔康的特点及适应证。

### 讲授难点：

1. 解热镇痛抗炎药的共同作用及原理；
2. 环氧酶同工酶 COX2 的发现与作用；
3. 乙酰水杨酸的吸收与代谢特点。

**教案正文：** 解热镇痛抗炎药（antipyretic-analgesic and anti-inflammatory drugs）是一类具有解热、镇痛，而且大多数还有抗炎、抗风湿作用的药物。它们在化学结构上虽属不同类别，但都可抑制体内前列腺素（prostaglandin ,PG）的生物合成，目前认为这是它们共同作用的基础。由于其特殊的抗炎作用，故本类药物又称为非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID）。乙酰水杨酸是这类药物的代表，因此有人将这类药物称为乙酰水杨酸类药物。

**一、发展简史：** 100 多年来，非甾体类抗炎药物（non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs）被用来治疗风湿性疾病和解热镇痛。但直至今日，我们对其作用机制和临床适应证的认识仍在不断深化。百年中，从单一品种迅速发展成为六大类近百十个品种非甾体抗炎药（NSAIDs）。据估计世界上每天约有 3-4 千万人使用 NSAIDs，年销售总额超过 20 亿美元。在我国 NSAIDs 生产仅次于抗生素类，屈居第二位。阿斯匹林是经典药物之一，1899 年德国 Bayer 药厂的 Hoffmann 合成了乙酰水杨酸（aspirin），开创了 NSAIDs 发展的先河。以后有了水杨酰胺、二氟尼柳、贝诺酯和甲氯灭酸钠等（6 种）。1860 年用化学方法合成了水杨酸（salicylic acid）；1899 年 Bayer 药厂合成 aspirin, 开创了 NSAIDs 发展的先河；20 世纪 50 年代合成了吡唑酮类；20 世纪 60 年代合成了吲哚乙酸类；20 世纪 70 年代后又相继合成了丙酸类、苯乙酸类。

### 二、解热镇痛抗炎药的共同作用机制：

1、基本作用机制：本类药物的基本作用机制是抑制体内前列腺素的生物合成。PG 是一族含有一个五碳环和两条侧链的二十碳不饱和脂肪酸。很多细胞都可以合成 PG。当各种细胞受到病理性刺激时，磷脂酶 A<sub>2</sub>、C 系统催化水解膜磷脂，释放花生四烯酸（Arachidonic , AA）。释出的 AA 被 COX 及脂氧化酶（lipoyxygenase）氧化成不同的代谢产物。AA 经脂氧酶作用，生成白三烯（leukotrienes LTs），此反应主要在嗜中性、酸性、硷性粒细胞中进行，AA 经 COX 途径，首先生成不稳定的内过氧化物（PGG<sub>2</sub>），再经过氧化氢酶降解为 PGH<sub>2</sub>，同时释放氧自由基。PGH<sub>2</sub> 再代谢为各种前列腺素和血栓素（TXA<sub>2</sub>、TXB<sub>2</sub>）在巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞中，PGH<sub>2</sub> 经 11-酮异构酶催化转变成 PGD<sub>2</sub>，或经 9-酮异构酶转变为 PGE<sub>2</sub>，PGE<sub>2</sub> 经 9-酮还原酶转变成 PGF<sub>2a</sub>。PGH<sub>2</sub> 经前列环素合成酶，转变成 PGI<sub>2</sub>。在血小板和中性粒

细胞中 PGH<sub>2</sub> 经血栓素合成酶作用生成血栓素 A<sub>2</sub>，在水中自发变成 TXB<sub>2</sub>。由于在机体中 PG 是重要的一类炎症因子，NSAIDs 正是通过对 COX 途径的抑制，从而产生了解热、镇痛、抗炎等药理作用的。

## 2. 环氧酶同工酶 COX2 的发现：

1971 年 John Vane 报道了著名的研究结论：Aspirin-like drugs 的作用机制是抑制前列腺素的合成；1992 年逐渐明确 aspirin 及 NSAIDs 作用的机制主要是抑制了 COX 活性的缘故。1989 年 Needleman 等发现在由细菌脂多糖和细胞因子诱导的人单核细胞（体外）和小鼠腹腔巨噬细胞（体内）中 COX 蛋白质表达增强，糖皮质激素可抑制这一过程，但对前列腺素的基本生成和白三烯的产生无任何作用，由此怀疑存在另外一种 COX。1991 年 Haerschman 和 Simmono 克隆出环氧酶 COX1 的同工酶 COX2；最近研究提示，COX1 可能参与许多重要的生理过程；而在炎症反应中的环加氧酶可能主要为 COX2。

依据 NSAIDs 对 COX 同工酶抑制作用的强度和选择性不同，分类如下：

- (1) 特异性 COX1 抑制剂：如小剂量阿斯匹林 < 0.5g/d；
- (2) 非特异性 COX 抑制剂：指对 COX1 和 COX2 具有不同抑制作用的制剂，如大多数常用的 NSAIDs。
- (3) 选择性 COX2 抑制剂：主要抑制 COX2 的制剂，如美洛昔康、尼美舒利、萘丁美酮、依托度酸 等。
- (4) 特异性 COX2 抑制剂：只对 COX2 起抑制作用的制剂。如 Celecoxib, Rofecoxib 等。

## 三、解热镇痛抗炎药的共同药理作用：

1. 解热作用：解热镇痛抗炎药能降低发热者的体温，而对体温正常者几无影响。这和氯丙嗪对体温的影响不同，在物理降温配合下，氯丙嗪能使正常人体温降低。机体存在着体温调节中枢，位于下丘脑，体温调节中枢通过对产热及散热两个过程的精细调节，使体温维持于相对恒定水平（正常人为 37℃ 左右）。传染病之所以发热，是由于病原体及其毒素刺激中性粒细胞，产生与释放内热原，可能为白介素-1（IL-1），后者进入中枢神经系统，作用于体温调节中枢，将调定点提高至 37℃ 以上，这时产热增加，散热减少，因此体温升高。其他能引起内热原释放的各种因素也都可引起发热。研究表明内热原并非直接作用于体温调节中枢，因为实验证明，全身组织的多种 PG 都有致热作用，微量 PG 注入动物脑室内，可引起发热，其中 PGE<sub>2</sub> 致热作用最强；其他致热物质引起发热时，脑脊液中 PG 样物质含量增高数倍。这说明内热原可能使中枢合成与释放 PG 增多，PG 再作用于体温调节中枢而引起发热。解热镇痛药对内热原引起的发热有解热作用，但对直接注射 PG 引起的发热则无效。因此认为它们是通过抑制中枢 PG 合成而发挥解热作用的。治疗浓度的解热镇痛药可抑制 PG 合成酶（环加氧酶），减少 PG 的合成，而且它们对该酶活性抑制程度的大小与它们的药理作用强弱相一致。这类药物只能使发热者体温下降，而对正常体温没有影响，也支持这一观点。

注意：发热是受感染患者对感染的一种防御性反应。通过发热，可刺激人体内对抗感染的单核—巨噬细胞系统的吞噬作用；形成消灭病原菌的抗体；增强白细胞消除病菌的酶活力以及肝脏的解毒功能。这些作用可以共同抵抗病菌对人体的侵袭，以促进康复。但高热也会给人体带来不良影响。高热时人体对各种营养素的代谢增加，对氧的消耗也增加；加上高热时小儿的摄入量不足，有时还会出现腹泻等消化功能异常表现，因此很容易发生体内代谢的紊乱。发热时，小儿的心跳会增快，高热时增快的更为明显，从而增加了心脏的负担。发热还可导致大脑皮层高度兴奋，表现为烦躁，甚至出现惊厥或表现为高度抑制，出现说胡话、昏睡、甚至昏迷等现象。长期发热还会导致人体消耗过多，反而出现防御感染能力的下降。发热对人体来说不一定是坏事，但如果达到高热的程度，对人体的不利方面就非常突出了。所以，在高热时才有必要应用退热药物。

## 2. 镇痛作用：

解热镇痛药仅有中等程度镇痛作用，对各种严重创伤性剧痛及内脏平滑肌绞痛无效；对临床常见的慢性钝痛如头痛、牙痛、神经痛、肌肉或关节痛、痛经等则有良好镇痛效果；不产生欣快感与成瘾性，故临床广泛应用。

本类药物镇痛作用部位主要在外周。在组织损伤或发炎时，局部产生与释放某些致痛化学物质（也是致炎物质）如缓激肽等，同时产生与释放 PG。缓激肽作用于痛觉感受器引起疼痛；PG 则可使痛觉感受器对缓激肽等致痛物质的敏感性提高。因此，在炎症过程中，PG 的释放对炎性疼痛起到了放大作用，而 PG（E1、E2 及 F2a）本身也有致痛作用。解热镇痛药可防止炎症时 PG 的合成，因而有镇痛作用。这说明为何这类药物对尖锐的一过性刺痛（由直接刺激感觉神经末梢引起）无效，而对持续性钝痛（多为炎性疼痛）有效。但它们部分地通过中枢神经系统而发挥镇痛作用的可能性也不能排除。

## 3. 抗炎作用：

大多数解热镇痛药都有抗炎作用，对控制风湿性及类风湿性关节炎的症状有肯定疗效，但不能根治，也不能防止疾病发展及合并症的发生。PG 还是参与炎症反应的活性物质，将极微量 (ng 水平) PGE<sub>2</sub> 皮内或静脉或动脉内注射，均能引起炎症反应；而发炎组织（如类风湿性关节炎）中也有大量 PG 存在；PG 与缓激肽等致炎物质有协同作用。解热镇痛药抑制炎症反应时 PG 的合成，从而缓解炎症。

## 四、解热镇痛抗炎药有以下临床药理学特点：

- 1、起效快；缓解疼痛；减轻炎症和肿胀；改善功能等；
- 2、不能根治原发病；不能防止疾病发展；停药后可能迅速出现“反跳”甚至症状再现等；
- 3、不是病因性治疗药；

在临床应用中应尤其注意：NSAIDs 在为亿万病人减缓病痛的同时，也带来了一些不必要的痛苦与沉重的经济负担。美国关节炎、风湿病和老年医学信息系统（ARAMIS）1991 年发表的长达 5 年的多中心调查结果表明：对接受 NSAIDs 治疗者行胃镜检查，发现胃溃疡发病率为 20%；因并发上消化道出血的住院率，每年为 1.58%、病死率 0.15%；直接经济损失 1.38 亿美元（1）。NSAIDs 引发的药物不良反应（advers drug reaction，ADR）占所有药物 ADR 的 1/3。

## 五、常用的解热镇痛抗炎药：

解热镇痛抗炎药按化学结构可分为水杨酸类、苯胺类、吡唑酮类及其他有机酸等四类。各类药物均具有镇痛作用，但在抗炎作用方面则各具特点，如乙酰水杨酸和吲哚美辛的抗炎作用较强，某些有机酸的抗炎作用中等，而苯胺类几无抗炎作用。

**1. 水杨酸类 (salicylates) 药物包括乙酰水杨酸 (acetylsalicylic acid) 和水杨酸钠 (sodium salicylate)。**水杨酸本身因刺激性大，仅作外用，有抗真菌及溶解角质的作用。本类药物中最常用的是乙酰水杨酸。**乙酰水杨酸又称阿司匹林 (aspirin)。**

**体内过程**— 口服后，小部分在胃、大部分在小肠吸收。0.5~2 小时血药浓度达峰值。在吸收过程中与吸收后，迅速被胃粘膜、血浆、红细胞及肝中的酯酶水解为水杨酸。因此，乙酰水杨酸血浆浓度低，血浆  $t_{1/2}$  短（约 15 分钟）。水解后以水杨酸盐的形式迅速分布至全身组织。也可进入关节腔及脑脊液，并可通过胎盘。水杨酸与血浆蛋白结合率高，可达 80%~90%。水杨酸经肝药本酶代谢，大部分代谢物与甘氨酸结合，少部分与葡萄糖醛酸结合后，自肾排泄。

肝对水杨酸的代谢能力有限。口服小剂量乙酰水杨酸（1g 以下）时，水解生成的水杨酸量较少，其代谢按一级动力学进行，水杨酸血浆  $t_{1/2}$  约 2~3 小时；但当乙酰水杨酸剂量  $\geq 1g$  时，水杨酸生成量增多，甘氨酸、葡萄糖醛酸的结合反应已达到饱和，水杨酸的代谢即从一级动力学转变为零级动力学进行，水杨酸血浆  $t_{1/2}$  延长为 15~30 小时，如剂量再增大，血中游离水杨酸浓度将急剧上升，可突然出现中毒症状。

长期大量用药治疗风湿性及类风湿性关节炎时，为保证用药的有效性与安全性，剂量应渐增，并根据患者用药后的反应及血药浓度监测，据此以确定给药剂量及间隔时间，并在治疗过程中经常调整剂量。

服用剂量较小时，尿中排泄的主要是与甘氨酸或葡萄糖醛酸结合物，也有小部分以水杨酸盐排出。但当剂量大时，结合反应已饱和，就有大量水杨酸盐排出，此时，尿液 pH 的变化对水杨酸盐排泄量的影响很大，在碱性尿时可排出 85%；而在酸性尿时则仅 5%。这是由于碱性尿中，水杨酸盐解离增多，再

吸收减少而排出增多；尿呈酸性时则相反。故同时服用碳酸氢钠可促进其排泄，降低其血浓度。

### 药理作用及临床应用：

#### 1) 解热镇痛及抗风湿：

有较强的解热、镇痛作用，常与其他解热镇痛药配成复方，用于头痛、牙痛、肌肉痛、神经痛、痛经及感冒发热等；抗炎抗风湿作用也较强，可使急性风湿热患者于 24~48 小时内退热，关节红、肿及剧痛缓解，血沉下降，患者主观感觉好转。由于控制急性风湿热的疗效迅速而确实，故也可用于鉴别诊断。对类风湿性关节炎也可迅速镇痛，消退关节炎症，减轻关节损伤，目前仍是首选药。用于抗风湿最好用至最大耐受剂量，一般成人每日 3~5g，分 4 次于饭后服。

#### 2) 影响血栓形成：

血小板膜磷脂经磷脂酶作用后释放出 AA，后者可经脂氧酶途径生成过氧化羟 AA (HPETE)，经环氧酶途径生成不稳定的前列腺素内过氧化物 PGG<sub>2</sub>、PGH<sub>2</sub>，其生物半衰期为 5 分钟，两者均可诱导血小板聚集。PGs 内过氧化物经 TXA<sub>2</sub> 合成酶作用生成 TXA<sub>2</sub>，其性质很不稳定，半衰期为 32 秒，有强烈的血小板聚集作用，其稳定代谢产物为 TXB<sub>2</sub>。现已证实，血小板的环氧化酶为 COX-1。COX 抑制剂可阻抑 AA 转化为 PGG<sub>2</sub> 和 PGH<sub>2</sub>，从而使血小板 TXA<sub>2</sub> 合成减少，阿司匹林为其代表药物，在体内具有抗血栓的特性，能明显减少周围动脉内阻塞性血栓的形成。可抑制血小板的释放反应（如肾上腺素、胶原、凝血酶等引起的释放）以及抑制内源性 ADP、5-HT 等的释放。因此，它抑制血小板的第二相聚集而不抑制其第一相聚集。其抗血小板作用机制在于使血小板的环氧化酶（即 PG 合成酶）乙酰化，从而抑制了环内过氧化物的形成，TXA<sub>2</sub> 的生成也减少。另外，它还可使血小板膜蛋白乙酰化，并抑制血小板膜酶，这也有助于抑制血小板功能。采用小剂量（每日口服 75mg）用于防止血栓形成。治疗缺血性心脏病、包括稳定型、不稳定型心绞痛及进展性心肌梗塞患者能降低病死率及再梗塞率。此外，应用于血管形成术及旁路移植术也有效。对一过性脑缺血发作者，服用小剂量乙酰水杨酸（30~50mg），可防止脑血栓形成。

**不良反应**— 短期服用副作用少；长期大量抗风湿则有不良反应。

1) 胃肠道反应 最为常见。口服可直接刺激胃粘膜，引起上腹不适、恶心、呕吐。血浓度高则刺激延脑催吐化学感应区 (CTZ)，也可致恶心及呕吐。较大剂量口服（抗风湿治疗）可引起胃溃疡及不易察觉的胃出血（无痛性出血）；原有溃疡病者，症状加重。饭后服药，将药片嚼碎，同服抗酸药如碳酸钙，或服用肠溶片可减轻或避免以上反应。内源性 PG 对胃粘膜有保护作用，如将 PGE<sub>2</sub> 与乙酰水杨酸同服，可减少后者引起的胃出血，其疗效与 PGE<sub>2</sub> 的剂量成比例，提示乙酰水杨酸致溃疡可能与它抑制胃粘膜合成 PG 有关。胃溃疡患者禁用。

2) 水杨酸反应 乙酰水杨酸剂量过大(5g/日)时,可出现头痛、眩晕、恶心、呕吐、耳鸣、视、听力减退,总称为水杨酸反应,是水杨酸类中毒的表现。严重者可出现过度呼吸、酸碱平衡失调,甚至精神错乱。严重中毒者应立即停药,静脉滴入碳酸氢钠溶液以碱化尿液,加速水杨酸盐自尿排泄。

3) 过敏反应 少数患者可出现荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性休克。某些哮喘患者服乙酰水杨酸或其他解热镇痛药后可诱发哮喘,称为“阿司匹林哮喘”,它不是以抗原-抗体反应为基础的过敏反应,而与它们抑制PG生物合成有关。因PG合成受阻,而由花生四烯酸生成的白三烯以及其他脂氧酶代谢产物增多,内源性支气管收缩物质居于优势,导致支气管痉挛,诱发哮喘。肾上腺素治疗“阿司匹林哮喘”无效。哮喘、鼻息肉及慢性荨麻疹患者禁用乙酰水杨酸。

4) 凝血障碍 一般剂量乙酰水杨酸就可抑制血小板聚集,延长出血时间。大剂量(5g/日以上)或长期服用,还能抑制凝血酶元形成,延长凝血酶元时间,维生素K可以预防。严重肝损害、低凝血酶元血症、维生素K缺乏等均应避免服用乙酰水杨酸。手术前一周应停用。

5) 瑞夷(Reye)综合征 据报道患病毒性感染伴有发热的儿童或青年服用乙酰水杨酸后有发生瑞夷综合征的危险,表现为严重肝功能不良合并脑病,虽少见,但可致死,宜慎用。

#### **药物相互作用:**

本药与双香豆素合用时,因从血浆蛋白结合部位置换后者,提高游离型双香豆素血浓度,增强其抗凝作用,易致出血。本药也可置换甲磺丁脲,增强其降血糖作用,易致低血糖反应。与肾上腺皮质激素合用,也因蛋白置换而使激素抗炎作用增强,但诱发溃疡的作用也增强。本药妨碍甲氨蝶呤从肾小管分泌而增强其毒性。与呋塞米合用,因竞争肾小管分泌系统而使水杨酸排泄减少,造成蓄积中毒。

#### **2. 对乙酰氨基酚:又名醋氨酚、扑热息痛:**

是非那西丁在体内的代谢产物,但作用较非那西丁强、毒副作用少。非那西丁大剂量下导致高铁血红蛋白血症及严重的肾损害,故已少用。该药解热镇痛作用与阿司匹林相似,但抗炎作用很弱,无临床使用价值。

#### **3. 保泰松和羟基保泰松:**

保泰松消炎抗风湿作用强,解热镇痛作用弱,毒性大。主要用于治疗风湿性和类风湿性关节炎、活动性风湿脊椎炎等。较大剂量下,可减少肾小管对尿酸盐的重吸收,促进尿酸的排泄,故对急性痛风有效。

羟基保泰松由保泰松在体内经肝药酶代谢在苯环上羟化后形成。除无排尿酸作用外,其它作用、用途似保泰松,不良反应也与保泰松基本相同,但胃肠刺激症状较轻。

4. 其他：**吲哚美辛 (indomethacin, 消炎痛)**：

最强的 COX 抑制药之一。具有显著的消炎、解热作用，仅对炎症的疼痛有明显的镇痛作用。不良反应严重，一般不作为常用的解热镇痛药使用。

**尼美舒利 (nimesulide)**：新型 NSAID，较高的选择性抑制 COX2。抗炎作用强、不良反应小。

**布洛芬 (brufen, 异丁苯丙酸)**：具有较强的解热镇痛消炎作用，其效力近似阿司匹林。对炎性疼痛的疗效比创伤性强。主要用于风湿性和类风湿性关节炎。特点是胃肠道的副作用较阿司匹林少，病人易于耐受。

**吡罗昔康 (piroxicam, 炎痛喜康)**：抗风湿疗效同阿司匹林，且不良反应少，患者耐受好。优点：血浆半衰期长、用药量小。

**思考题**：1、简述解热镇痛抗炎药的基本作用机制。2、试述解热镇痛抗炎药的基本药理作用。3、试述阿司匹林的体内代谢特点。4、阿司匹林的主要不良反应有哪些？5、组胺 H1 受体和 H2 受体拮抗剂的作用有什么不同？

6、名词解释：水杨酸反应 阿司匹林哮喘 COX2 TXA2 和 PGI2

### 模块四：心血管系统药物药理

课节名称(教学单元)	心血管系统药物药理	教学时数	8 学时
<b>教学目标及要求：</b> 1. 解释利尿药、 $\beta$ 受体阻断药、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂和 AT1 受体阻断药的降压作用、应用和不良反应常见抗心律失常药的药理作用、临床应用和不良反应，硝酸酯类、 $\beta$ -受体阻断药、钙通道阻断药抗心绞痛作用、应用和应用注意事项。 2. 说出哌唑嗪和硝普钠的药理作用、应用和不良反应，硝酸甘油与普萘洛尔合用的优缺点，ACEI 及 AT1 拮抗药治疗 CHF 的作用。 3. 弄清抗高血压药的分类，抗高血压药用药原则，抗心律失常药用药原则。 4. 理解心律失常发生的机制，抗心律失常药物作用机制，抗心律失常药的基本作用与药物分类，强心苷的药理作用及其机制，临床应用、不良反应及防治。 5. 了解非强心苷正性肌力药的抗 CHF 作用。 <b>6.课程思政：</b> 药者仁心；尊重生命、大爱无疆、爱国爱人民爱患者；救死扶伤、甘于奉献、时间就是生命。			

**教学重点及难点：** 1. 钙离子的生理作用、钙通道的类型与分子结构。2. 钙拮抗药的分类、作用与临床应用 1. 硝酸酯类抗心肌缺血机理、临床用途、药动学特点及主要不良反应。2.  $\beta$ -受体阻断药的抗心肌缺血机理及临床用途、以及与硝酸酯类合用能相互增效机理。3. 钙通道阻滞药维拉帕米、地尔硫卓的抗心肌缺血机理、作用特点及临床用途。4. 抗高血压药物种类及其作用机理用。

**教学方法及手段：** 启发式讲授、讨论、病例分析、仿真与 VR 处方分析。

**教学内容、过程及本章小结、作业、讨论等：**

## 项目 1 钙通道阻滞药

**【目的要求】** 1. 掌握钙通道的类型与分子结构，钙通道阻滞药的分类。2. 掌握钙通道阻滞药的药理作用与临床应用。3. 掌握常用钙通道阻滞药的作用特点及用途。

**【讲授重点】** 1. 钙离子的生理作用、钙通道的类型与分子结构。2. 钙拮抗药的分类、作用与临床应用。3. 常用钙拮抗药维拉帕米，地尔硫卓，硝苯地平，氟桂利嗪，尼莫地平的作用特点及用途。

**【讲授难点】** 1. 钙通道的分子结构。2. 钙通道阻滞药的分类、作用原理与临床应用。3. 维拉帕米，地尔硫卓，硝苯地平，氟桂利嗪，尼莫地平的作用特点及用途。

### 【教案】

#### 钙通道阻滞药 calcium channel blocker

**机制：** 通过干扰  $\text{Ca}^{2+}$  通道活性，阻滞膜外  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞外经电压依赖性钙通道流入细胞内的药物。

#### 一、钙离子的生理意义：

参与心搏动、血液凝固、神经细胞兴奋、递质释放、肌肉收缩、腺体分泌、细胞运动。

#### 二、钙通道的类型：钙通道一是细胞膜中蛋白质小孔；

受体门控：

电压依赖：

高电压激活  $\text{Ca}^{2+}$  通道：L, N, P, Q 及 R 型；

低电压激活  $\text{Ca}^{2+}$  通道：T 型。

#### 三、钙通道的分子结构：

L 型钙通道的分子结构是由  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  等多个亚基所组成。

L型钙通道的 $\alpha 1$ 单位有三种不同的钙通道阻滞药:

1. 二氢吡啶类: 硝苯地平;
2. 苯烷胺类: 维拉帕米;
3. 硫氮卓类

图1. 钙通道的结构示意图:

钙通道由 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 等多个亚基所组成。其中 $\alpha 1$ 构成通道本身。

$\alpha 1$ 亚单位: 是主要的功能单位。 $\alpha 1$ 有4个重复结构域, 每域含6个跨膜 $\alpha$ 螺旋片段, 分别称为S1、S2、S3、S4、S5、S6。

硝苯地平的结合位点在III域S6及其外侧。维拉帕米的结合位点在IV域S6及其邻近的胞内侧片段上。

钙通道有三种状态: 开放态(O)、失活态(I)、静息态(R)

钙通道阻滞药与开放态结合, 使通道向失活态转化, 与失活态、静息态结合, 阻滞向开放态转化。

$[Ca^{2+}]_i = Ca' \cdot n \cdot p$  说明通道开放概率越高, 钙通道阻滞药与通道结合力越强。 $[Ca^{2+}]_i$ 代表全细胞 $Ca^{2+}$ 内流量。 $n$ 代表细胞膜的通道数。 $P$ 为 $Ca^{2+}$ 通道的开放概率。 $Ca'$ 为单一通道的内流量。

### 钙拮抗药分类:

一) 选择性钙拮抗剂:

1. 苯烷胺类: 维拉帕米;
2. 二氢吡啶类: 硝苯地平、尼莫地平、尼群地平、氨氯地平;
3. 苯硫卓类: Diltiazem.

二) 非选择性钙拮抗剂:

1. 二苯哌嗪类 氟桂嗪、桂利嗪;
2. 普尼拉明;
3. 其他: 哌克昔林

**钙拮抗药的药理作用:** 阻滞L型钙通道  $\rightarrow Ca^{2+}$ 内流 $\downarrow \rightarrow$  细胞内 $Ca^{2+}$  $\downarrow$ 。

### 1. 对心肌的作用:

(1) 负性肌力作用 — 抑制兴奋收缩偶联; (2) 负性频率; (3) 负性传导。

— 传导 $\downarrow$ 、ERP $\uparrow$  — 使折返消失, 用于室上性心动过速。

(4) 保护心肌缺血、逆转心肌肥厚:

负性肌力、频率:  $\rightarrow$  心肌耗 $O_2$  $\downarrow$ ; 血管扩张 $\rightarrow$  后负荷 $\downarrow \rightarrow$  耗 $O_2$  $\downarrow$ ;

减少细胞内钙量 (细胞内 $Ca^{2+}$  积蓄 $\rightarrow$  钙超负荷 $\rightarrow$  引起细胞坏死)  $\rightarrow$  避免细胞坏死

**2. 对血管的舒张作用:**  $Ca^{2+}$ 内流 $\downarrow$  — 细胞内 $Ca^{2+}$  $\downarrow \rightarrow$  钙调蛋白 $\rightarrow$  肌凝蛋白轻链激酶 (MLCK) 激活 — 肌

凝蛋白的轻链磷酸化 (MLCP) → 平滑肌收缩;

Ca<sup>2+</sup>内流 ↓ → 小 A 舒张; 扩冠脉血管 → 冠脉流量 ↑、侧枝循环 ↑

扩脑血管 —— 增加脑血流量

**3. 对其他平滑肌:** 支气管平滑肌松弛 — 平喘、

**4. 其他:**

? 抗 AS: 减少细胞内 Ca<sup>2+</sup>、抑制 Pt 聚集、扩血管、抑制血管壁肥厚增殖。

? 抑制多种内分泌腺功能, 如脑垂体后叶、垂体前叶等。

**体内过程:** 口服均可吸收, 首关消除明显, 蛋白结合率高, 代谢较多。通过 CYP 3A4 代谢。维拉帕米是肝 CYP 3A4 的强抑制剂, 老人及严重肝病者排泄减慢, 用量应酌减。

**临床应用 (Therapeutic Uses):**

**1. 防治心绞痛 (angina pectoris):** 变异型心绞痛: 有良好效果, 为首选;

劳累型: 扩冠、心率 ↓、BP ↓、心力 ↓。

**2. 心律失常:** 维拉帕米、Diltiazem 用于室上性心动过速;

减慢 4 相期自动除极化速率-自律性降低。延长房室结不应期, 传导 ↓ → 取消折返, 可使由折返引发的室上性心动过速 80% 以上转为窦性节律。

房颤 — iv. 使心室率 ↓

**3. 高血压:** 硝苯地平: 外周阻力 ↓ 30-40%;

维拉帕米 (Diltiazem): 可用于轻、中度高血压, 使心、脑、肾血流量 ↑、对老年人疗效好!

心肌梗塞: 减少钙超负荷 — 改善心肌缺血 — 缩小梗塞范围

钙超负荷原因: 1. ATP 合成与代谢障碍; 2. 肌浆网上的钙泵功能障碍;

3. 胞膜的钙泵功能障碍

**4. 肥厚性心肌病:** 逆转左室肥厚 — 使左室充盈改善、冠脉储备 ↑、左室收缩功能改善、室性心律失常发生率 ↓ 75% 以上。

**5. 脑血管病:** 尼莫地平、氟桂嗪显著舒张脑血管, 血流量 ↑, 可治疗短暂性脑缺血发作、预防偏头痛。

**6. 其他: 雷诺病等**

**常用钙拮抗药:**

**维拉帕米 Verapamil (苯烷胺类):**

药理作用: 负性频率。负性肌力; P-R 间期 ↑ —— 负性传导。

扩张外周血管、冠状动脉。

应用：1. 室上性心动过速。2. 心绞痛。耗O<sub>2</sub>↓、流量↑；

3. 高血压、肥厚性心肌病

不良反应：便秘等胃肠道反应、房室阻滞、心收缩力↓、

禁用于心衰、房室II、III度传导阻滞、病窦综合征。

相似药有：噻帕米、阿尼帕米、戈洛帕米等

### **Diltiazem (Ib类)：**

药理作用：1. 负性肌力；2. 负性频率：较强；

3. 扩张冠脉和侧枝循环↑、冠脉流量↑；4. 扩张外周血管；

5. 改善心肌代谢，保护线粒体功能。

应用：1. 变异型、劳力型心绞痛有效。2. 阵发性室上性心动过速。

3. 抗高血压、肥厚性心肌病

不良反应：房室传导阻滞、低血压、皮疹、头痛、面部潮红。

### **硝苯地平 nifedipine (Ia类)**

药理作用：1. 扩冠脉作用强，增加缺血区血流。

2. 扩外周血管作用强：小A扩张→BP↓；？肺血管阻力↓ 肺楔压↓→治肺A高压症。

3. 对心脏的抑制作用弱：由于BP↓ → 反射性心率↑、房室传导↑ 不用于抗心律失常。4. 抗血小板聚集，抑制血管平滑肌增生。

应用：1. 抗高血压；2. 肺A高压症。3. 外周血管痉挛性疾病。

不良反应：低血压、头痛、偶见心肌缺血加重

### **氨氯地平 (amlodipine) (长效)：**

起效慢，口服吸收好，生物利用度高。促进NO的生成；防止或逆转心肌肥厚。

治疗高血压、心绞痛。

同类药有：尼群地平、尼索地平、尼卡地平、尼莫地平、菲洛地平、依拉地平、尼鲁地平

### **尼莫地平 (nimodipine)：**

亲脂性大，扩脑血管作用强→脑血流量↑、改善脑循环、保护脑细胞。

对蛛网膜下腔出血的急性缺血性中风→可缓解脑血管痉挛→减少神经症状及病死率。用于脑血管疾病。

### **氟桂嗪 (flunarizine)：**

对脑血管有选择性舒张作用，防止缺血后神经细胞  $\text{Ca}^{2+}$  的积储→保护脑细胞。促进 RBC 的变形能力、改善微循环；用于治疗脑血管功能障碍、脑供血障碍、偏头痛、脑血管性痴呆。增加智力、改善记忆。不良反应少、偶见嗜睡、皮疹。

- 【思考题】**：1. 为什么硝苯地平不宜用于缺血性心肌病？  
2. 为什么氟桂利嗪，尼莫地平常用于脑缺血性疾病？  
3. 钙通道阻滞药的分类、作用原理与临床应用？

## 项目 2 抗心绞痛药

- 【目的要求】** 1. 掌握硝酸酯类、 $\beta$ -受体阻断药、钙通道阻断药抗心绞痛机理。  
2. 掌握各类抗心绞痛药的临床用途。

**【讲授重点】** 1. 硝酸酯类抗心肌缺血机理、临床用途、药动学特点及主要不良反应。2.  $\beta$ -受体阻断药的抗心肌缺血机理及临床用途、以及与硝酸酯类合用能相互增效机理。3. 钙通道阻滞药维拉帕米、地尔硫卓的抗心肌缺血机理、作用特点及临床用途。

**【讲授难点】** 1. 硝酸酯类抗心绞痛机理、临床用途。2. 硝酸酯类药物产生耐药性机理。3. 硝酸酯类、钙通道阻滞药、 $\beta$ 受体阻断药增加缺血区血流量的原理。4. 钙通道阻滞药、 $\beta$ -受体阻断药与硝酸酯类合用能相互增效的原理。

### 【教案】抗心绞痛药

**心绞痛** —— 心肌急剧的暂时缺血、缺氧引起。

原因—①心肌需氧升高。②冠脉痉挛。

二. 冠脉循环特点： 1. 冠脉 A 以垂直于心脏表面的方向穿入心脏，在心肌收缩时受到压迫。

2. 易发生心内膜下缺血：(1) 在心内膜下层分支成网。(2) 收缩时→强烈压迫→冠脉血流急剧↓↓；舒张时→血管压力↓↓→血流急剧↑↑；故(3) 收缩期供血少—1/4；舒张期供血多—3/4

(4) 心率加快→由于心动周期的缩短主要是心室舒张期缩短→故冠脉血流量↓

三. 决定心肌耗氧量因素：

1. 室壁张力  $T=PR$ ：张力(T)与心室腔内压力(P)和心室半径(R)成正比。

2. 每分钟射血时间： 心率×每搏射血时间；

TTI (张力时间指数)=每分射血时间×左室内压；射血时间越久，耗氧越多。

3. 心肌收缩力和收缩速度； 4. 三项乘积：收缩压×心率×左室射血时间。

四. 冠脉流量调节：取决于冠脉阻力、灌注压、侧枝循环舒张时间。

心肌耗氧量：心肌耗氧量 $\uparrow$ →局部氧分压 $\downarrow$ →释放各种化学物质，如腺苷、前列腺素、缓激肽等→局部血管扩张→局部血流量 $\uparrow$ →血流冲走化学物质→血管收缩；

五. 抗心肌缺血（心绞痛）药作用原理：

1. 减少心肌耗氧 —：前负荷 $\downarrow$ ，后负荷 $\downarrow$ ，室壁张力 $\downarrow$ ，心率 $\downarrow$ ，收缩力 $\downarrow$ ，做功 $\downarrow$ 。如硝酸酯类、 $\beta$ -阻断剂、钙拮抗剂；

2. 增加心肌供血—扩张冠脉、解除痉挛、促进侧枝循环。 如硝酸酯类

3. 改善心肌代谢—如 $\beta$ -阻断剂、GIK

4. 抗血小板、抗血栓形成

临床心绞痛分型：1. 劳累型心绞痛—劳累、激动诱发，心率 $\uparrow$ ，收缩力 $\uparrow$ ，心肌缺 $O_2$  最常见。休息或舌下含硝酯甘油后迅速消失。发作 3-5 分钟。

2. 变异型心绞痛—休息、夜间发作。冠状 A 痉挛诱发。可能是作梦，夜间 BP $\downarrow$ ，或平卧时静脉血回流增加，心脏负担加重等诱发。

3. 不稳定型心绞痛—休息、稍费力时，胸痛剧烈、持久、可转为 AMI。是稳定型劳累性心绞痛和心肌梗塞之间的中间状态。AS 斑块变化、血小板聚集、血栓形成诱发。

二. 硝酸酯类：包括：硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨醇酯（消心痛）

**硝酸甘油 nitroglycerin:**

药理作用：高效、速效、经济、方便

药理作用：1. 扩张血管平滑肌：产生 NO→激活鸟苷酸环化酶→cGMP $\uparrow$ ；→肌球蛋白轻链去磷酸化→血管舒张。

小 V 扩张→前负荷 $\downarrow$ ， $\searrow$ 回心血量 $\downarrow$ →心室容积 $\downarrow$ →室壁张力 $\downarrow$ →耗氧 $\downarrow$

小 A 扩张→后负荷 $\downarrow$ ，射血阻抗 $\downarrow$ →左心室压力 $\downarrow$ →后负荷 $\downarrow$ →耗氧 $\downarrow$

血压略下降，反射性心率 $\uparrow$ ，收缩力 $\uparrow$ →耗氧 $\uparrow$ ，冠脉血管扩张—供血 $\uparrow$

2. 增加缺血区血流量 $\uparrow$ ：心肌耗氧 $\downarrow$ →血管阻力 $\uparrow$ ：→缺血区血管已代偿扩张（不敏感）；非缺血区血管阻力 $\uparrow$ （敏感）→收缩；血液经侧枝循环流向缺血区。

3. 扩张侧枝血管—供血 $\uparrow$

4. 室壁张力 $\downarrow$  LVEDP $\downarrow$ →心内膜下供血改善，使血液从心外膜区域流向心内膜下缺血区

**药动学：**舌下含服—生物利用度 80%，2-5' 起效，维持 20-30'；皮肤吸收—免第一关卡效应；口服—

小量无效。生物利用度 8%；长效：消心痛，维持 45-60'（舌下）

### 临床应用：

1. 缓解心绞痛；
2. 治疗心肌梗塞：(1) 前负荷↓→肺充血↓→耗氧↓→缩小梗塞范围  
(2) 抗 Pt 聚集和粘附
3. 肺 A 高压（充血性心衰时）↓

不良反应及防治：扩血管、面部潮红，心率↑、搏动性头痛

耐受性机理：硝酸酯受体中巯基被还原成双硫键，使受体对药物的亲和力↓

克服：1. 间歇给药；2. 补充含巯基的药物，如卡托普利、甲硫氨酸。

### β受体阻断剂：普萘洛尔、吲哚洛尔、噻马洛尔、美托洛尔、醋丁洛尔

---心绞痛发作次数↓，心电图改善，BP↓

**药理作用：**1. 心肌耗氧↓ β<sub>1</sub>(-)→心率↓，收缩力↓ 2. 改善缺血区供血，耗氧↓→非缺血区心肌的血管阻力↑，缺血区血管不敏感 -- 血流流向缺血区。

3. 心率↓→舒张期延长→血流从心外流入内膜。
4. 促进氧在组织中与血红蛋白分离→供氧↑
5. 抑制 Pt 聚集→减少血栓形成；
6. 脂肪水解酶上的 β<sub>1</sub>(-)，FAA↓；脂肪分解↓改善缺血区对 Gs 的摄取，使缺血区的乳酸产生↓

保护缺血区细胞线粒体的结构和功能。

### 临床应用：

1. 抗心绞痛：  
冠脉痉挛的变异型不用←β受体(-)，α受体占优势致冠脉收缩。  
阿替洛尔、美托洛尔，β<sub>1</sub>受体(-)，适用于劳累型、稳定型心绞痛；
2. 治疗 AMI—但有抑制心脏泵血功能的作用。
3. BP↓，抗心律失常，适合于有高血压的患者。

但禁用于血脂异常，影响血脂代谢

4. 合用硝酸酯类：心收缩力 心室容积 射血时间 心率；硝酸酯类 ↑ ↓ ↓ ↑  
普萘洛尔 ↓ ↑ ↑ ↓，互为对抗弥补，使耗氧↓↓。

不良反应：疲劳、抑郁；诱发心衰；心率↓—心动过缓；传导阻滞；低血压；

支气管收缩→肺换气量↓→哮喘忌用 CNS↓—忌用抑郁症；逐渐减量，久用→β受体数量↑（向上调节），

内源性儿茶酚胺反应↑ ——突然停药诱发 MI 或心绞痛

**钙拮抗剂：**

**硝苯地平 nifedipine、 维拉帕米 verapamil、 地尔硫卓 Diltiazem、 普尼拉明 prenylamine 氨氯地平 amlodipine 依拉地平 Isradipine**

**药理作用：**1. 阻断电压依赖性钙通道，细胞内  $Ca^{2+}$  ↓；心收缩力↓心率↓→耗氧↓ 血管平滑肌扩张，BP ↓→负荷↓→耗氧↓

2.  $Ca^{2+}$  进入 N 末梢↓，交感 N 释放 NA ↓ 3. 扩张冠脉→冠脉流量↑

4. 保护心肌细胞：细胞内  $Ca^{2+}$  超负荷→线粒体含  $Ca^{2+}$  过多→妨碍 ATP 的产生→使细胞死亡。

**临床应用：**1. 治心绞痛；2. AMI—促进侧枝循环，缩小梗塞区，

维拉帕米—变异型心绞痛，解除冠脉痉挛，

diltiazem—变异型心绞痛，不稳定型和稳定型心绞痛 都可应用，心率↓

其它抗心绞痛药：吗多明：molsidomine 与硝酸甘油作用相似。

**【思考题】：**1. 硝酸酯类药物产生耐药性机理是什么？

2. 为什么临床钙通道阻滞药或  $\beta$  受体阻断药与硝酸酯类合用治疗心肌缺血？

3. 硝酸酯类抗心肌缺血的药理机制？

4.  $\beta$  受体阻断药的主要不良反应是什么？ $\beta$  受体阻断药为什么不宜用于变异型心绞痛？

### 项目 3 抗高血压药

**【目的要求】**1. 了解各类抗高血压药的降压机理及体内过程特点。2. 掌握各类抗高血压药的临床应用特点、主要不良反应及选药和应用原则。3. 了解高血压药物治疗的新概念。

**【讲授重点】**1. 抗高血压药物的分类原理。2. 噻嗪类利尿药的降压机理、主要不良反应。3.  $\beta$  受体阻断药的降压机理及临床应用特点，临床应用时的注意事项。4. 钙通道阻滞药的抗高血压机理，作用特点、临床用途和主要不良反应。5. 血管紧张素转化酶抑制剂及 AT1 受体阻断药的抗高血压机理，抗心肌肥厚的机理，临床用途，主要不良反应。6. 中枢性降压药的降压机理、临床用途及主要不良反应。7. 哌唑嗪的抗高血压机理，临床用途、不良反应。8. 扩血管药的降压作用特点、临床应用、主要不良反应，久用降压作用减弱的原因以及和利尿药、 $\beta$ -受体阻断药合用增加疗效的机理。9. 钾通道开放药抗高血压作用特点与应用 10. 高血压药物治疗的新概念。

11. 抗高血压药的合理应用。

**【讲授难点】**1. 噻嗪类利尿药引起心律失常的原理。2.  $\beta$  受体阻断药的降压机理，停药反应（血压增高）。3. 不同钙拮抗药的作用特点、临床用途和主要不良反应。4. 血管紧张素转化酶抑制药及 AT1 受体阻断药的抗高血压机理，抑制心肌肥厚的作用机理。5. 可乐定的降压机理。6. 硝普钠的降压作用特点、临床应用、主要不良反应。6 钾通道开放药抗高血压原理

**【教案】抗高血压药 (antihypertensive drugs)**

正常成人：收缩压小于 140mmHg，舒张压小于 90mmHg；

原发性高血压：占 90-95%发病机制不明。继发性高血压：是一些疾病的表现。

抗高血压药物分类 —— 根据药物在血压调节机制中的作用；

一、影响血容量的药物 利尿药 氢氯噻嗪 等

二、交感神经抑制药：1 作用于中枢咪唑琳受体的降压药；

2. 肾上腺素能受体阻断药： $\beta$  肾上腺素能受体阻断药： $\alpha$ 1 受体阻断药；

$\alpha$ 、 $\beta$  受体阻断药（拉贝洛尔）

三、1. 血管紧张素 I 转换酶抑制剂；2. 血管紧张素 II 受体阻断药

四、钙通道阻断药

五、血管扩张药：1 直接扩张血管药（肼屈嗪、硝普钠）；

2 钾通道开放药（米诺地尔、吡那地尔）

**一、主要影响血容量的药物——利尿药：**

常用的是噻嗪类，单用有抗高血压作用，可使患者血压平均降低约 10%左右。

利尿药的降压机制：

早期：排钠利尿，造成体内钠、水负平衡，血容量减少，心输出量减少，降低血压。

长期：

1) 动脉平滑肌细胞内低钠， $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换，细胞内钙含量减少；

2) 血容量轻度降低。

3) 血管平滑肌上的  $\alpha$  受体、血管紧张素 II 受体，对 NA、血管紧张素等的敏感性降低。

4) 诱导血管壁产生扩血管物质，如 激肽、前列腺素。

**氢氯噻嗪：**

**【药效学】** 氢氯噻嗪 12.5-25.0 mg/天，可使多数病人达到抗高血压的作用。

加大剂量，心血管病的发生率和死亡率增加。

**【不良反应】**阳萎、痛风、低钾，缺钾促发两种室性心律失常。

尖端扭转型心律失常；心室颤动；增加高脂血症。

增加糖尿病人的血糖，——不宜用于有糖尿病的高血压病人。

## 二、血管紧张素 I 转化酶抑制剂 (ACEI)

疗效好，不良反应少，乐于接受。

抗高血压机制：

1. 抑制 ACE 活性，①使血浆中血管紧张素 II 减少；

②使缓激肽的降解减少，缓激肽通过血管内皮细胞释放 PGI<sub>2</sub> 和 NO。

③外周阻力下降，无反射性心率加快，肾血流量增加，脑血流量和冠脉流量保持正常。④抑制 ACE，使 Ang II 减少，抑制原癌基因 c-myc、c-fos 的表达；防止或逆转高血压患者左室心肌肥厚和动脉血管平滑肌的增生，防止动脉硬化。⑤减少醛固酮的分泌；⑥糖尿病肾病患者：抑制重构，可推迟或防止糖尿病肾病的发展，降低肾小球对蛋白的通透性，使尿蛋白减少，肾功能改善。

### 【临床应用】

1. 适用于各型高血压，

2. 防治和逆转高血压患者的左室肥厚和动脉硬化。

3. 可降低糖尿病、肾病患者的肾小球损伤；

4. 提高高血压患者的生活质量，并降低死亡率

**【不良反应】**干咳、血管神经性水肿、皮疹、味觉缺乏、血钾升高、脱发等。

孕妇禁用——对胎儿有害，机制不明

## 三、血管紧张素 II 受体 (AT<sub>1</sub>) 阻断药：

安全、有效、耐受性好、有心、脑、肾保护作用。

AT<sub>1</sub> 亚型：主要分布在血管、心肌，脑、肾和肾小球旁细胞，其功能与心血管调节和分泌醛固酮有关，

AT<sub>1</sub> 受体阻断药物有：氯沙坦 Losartan、厄贝沙坦 Irbesartan、和缬沙坦 Valsartan 等。

### 氯沙坦：

**【药理作用】**氯沙坦 (Losartan) 是非肽类血管紧张素 AT<sub>1</sub> 受体阻断药，属于二苯咪唑类化合物，在体内转化为 EXP-3174 与 AT<sub>1</sub> 受体相结合，阻断 AT<sub>1</sub> 受体，发挥抗高血压作用，并可逆转高血压左室心肌肥厚。

**【临床应用】**氯沙坦可单独口服给药，合并应用利尿药，每天 25mg，更适合于老年人、肝硬化或肾功

能损害的患者。

随机双盲法研究,轻度到严重高血压病人,证明氯沙坦与氢氯噻嗪合用能明显增加降压效应。

**【不良反应】** 有头痛、头晕、没有咳嗽和血管神经性水肿。

早期妊娠期不用氯沙坦,可引起胎儿损伤或死亡。动物乳汁中药物显著增加,也不用于哺乳期患者。

#### 四、 $\beta$ 受体阻断药 普萘洛尔 (propranolol)

**【药理作用】**: 普萘洛尔可使高血压患者的收缩压下降 15-20%,舒张压下降 10-15%。但最大降压作用出现较晚,常需数周时间。

**【作用机制】**: 1.降低心输出量 2.分泌释放肾素减少 3.阻断下丘脑、延髓等部位的 $\beta$ 受体,使血压下降。4.阻断突触前膜的 $\beta_2$ 受体,使交感神经末梢释放去甲肾上腺素减少。5.改变压力感受器的敏感性;增加前列环素的合成;

**【临床应用】**对肾素活性高和心输出量高的年青高血压患者疗效较好,尤其适用于高血压伴心绞痛和焦虑的患者。

选择性 $\beta_1$ 受体阻滞药**阿替洛尔 (Atenolol)**和**美托洛 (metoprolol)**,口服易于吸收,其抗高血压作用优于普萘洛尔。

#### 五、 $Ca^{2+}$ 通道阻断药:第三代钙通道阻断药

- 1.无反射性交感神经兴奋;作用时间长;
- 2.阻断钙通道,降低细胞内钙含量,减少细胞内异常代谢产物的产生。
- 3.负性频率和负性肌力作用,减少心肌的耗氧,对缺血心肌有保护作用。
- 4.逆转高血压患者的心肌肥厚。

**硝苯地平 (Nifedipine、心痛定、硝苯吡啶)**:反射性引起心率加快、心输出量增加、肾素活性增加,不宜用于高血压伴心肌缺血的病人。有报告短效制剂加重心肌缺血。**【药动学】**口服后 30-60 分钟见效,在肝脏氧化代谢。肝功能降低者半衰期延长。

**【不良反应】**有恶心、头痛、呕吐、眩晕、潮红、心悸、乏力等,发生率约 10%,可能由于其扩张血管引起。

**氨氯地平 (Amlodipine)**:氨氯地平是新的二氢吡啶类药物,具有起效慢,作用时间长,生物利用度高等特点。

扩血管作用主要表现在外周动脉及冠状动脉,无反射性心动过速,对心率、房室传导、心肌收缩力无明显影响,可缓慢扩张肾动脉,减少心绞痛的发作次数,并能减轻或逆转左室肥厚,适用于治疗高血

压。

**可乐定 (clonidine、可乐宁、氯压定)：**是二氯苯胺咪唑啉化合物，为咪唑啉受体兴奋剂。

**【药理作用】**心率减慢、心输出量减少，外周血管阻力降低和肾血管阻力降低，对肾血流量和肾小球滤过率无明显影响，抑制胃肠的运动和分泌功能，适用于兼有溃疡病的高血压患者。并对中枢神经系统有明显的镇静作用

**【作用机制】**1. 激动延髓孤束核的  $\alpha_2$  受体；2. 激动延髓腹外侧咀部的 I1-咪唑啉受体；3. 激动突触前膜的  $\alpha_2$  受体及其邻近的咪唑啉受体，通过负反馈，使 NA 释放减少。4. 近端肾小球存在 I1-咪唑啉受体，兴奋后引起利钠作用。5. 中枢镇静作用，其机制可能是激动额叶皮层的和蓝斑核中的  $\alpha_2$  受体而产生的抑制效应。6. 可乐定通过兴奋  $\alpha_2$  受体，抑制蓝斑核部位去甲肾上腺素能神经元的过度活动，控制戒断症状。

**【临床应用】**可用于中度高血压患者的治疗，口服常用剂量为 0.075-0.15mg/次，2 次/日。用于重度高血压患者每日剂量为 0.3 毫克。由于可乐定的停药反应多发生在大剂量时，故治疗严重高血压每天用量也不宜大于 0.3 毫克。

**【不良反应】**1. 常见不良反应为口干、倦怠等。2. 长期应用可乐定可引起肾血流量和肾小球滤过率减少，3. 血压反跳性增高：发生在长期用药突然停药后 18-72 小时，此时血压迅速升高并超过用药前的血压，患者头疼、恶心、呕吐、面红、失眠、出汗、震颤、心悸等。

与可乐定相似的中枢降压药：**莫索尼定 (moxonidine)、甲基多巴 (Methyldopa)**

**$\alpha_1$  肾上腺素受体阻断药：**降低动脉血管阻力，增加静脉容量和肾素活性：

哌唑嗪 (Prazosin)、特拉唑嗪 (terazosin)、多沙唑嗪 (doxazosin)

**哌唑嗪 (prozosin)：**

**【药理作用】**1. 阻断  $\alpha_1$  受体，扩张动脉和静脉。2. 增加患者血浆的高密度胆固醇，降低低密度胆固醇，甘油三酯和总胆固醇，减少冠脉病变；3. 缓解前列腺增生病人的排尿困难。

哌唑嗪适用于各型高血压；直接扩张血管药

**【药理作用】**1. 松弛动脉血管平滑肌。降低外周阻力，降低血压。2. 扩张血管，反射性交感神经兴奋，增加心率、心力，CO 和心肌耗氧量。3. 提高血浆肾素活性和水钠潴留 4. 合用  $\beta$  受体阻断药、利尿药能减少心输出量的增加，预防肺动脉高压。

**硝普钠 (Sodium Nitroprusside, 亚硝基铁氰化钠)：**

**【药理作用】**扩张动脉和静脉，降低心脏的前、后负荷，改善心功能。对肾血流和肾小球滤过率无明显

影响，血浆肾素活性可增加。

作用机制：分解产生 NO，激活鸟苷酸环化酶（GC），增加细胞内 cGMP，激活依赖于 cGMP 的蛋白激酶，促进肌球蛋白轻链去磷酸化，松弛血管平滑肌。

【药动学】在体内硝普钠分解为氰化物和 NO，氰化物被肝脏的硫氰酶代谢为硫氰（SCN），经肾排出。当肾功能不全时，排泄时间明显延长，可致氰化物中毒，因此，应监测 SCN 的浓度。

【临床应用】可用于高血压危象、高血压脑病等。

【不良反应】可引起呕吐、头痛、出汗、心悸等。使用时间过长，可致硫氰酸盐中毒，产生恶心、耳鸣、肌痉挛。

**钾通道开放药：**激活 ATP 调节的钾通道，平滑肌超极化，钙内流减少；

钠-钙交换增加，钙外流增加；

结果：细胞内钙离子减少，扩张小动脉，降低外周阻力使血压降低。

吡那地尔、米诺地尔，为强扩张血管药，口服易吸收，主要用于轻、中度高血压；与  $\beta$  受体阻断药和利尿药合用可取得较好的疗效，并能减轻水肿和心率加快的副作用。

### 新型抗高血压药

依前列醇合成促进药-沙克太宁；肾素抑制药-依那克林；5-HT 受体阻断药-酮色林

内皮素受体阻断药-波生坦

抗高血压药物治疗的新概念：有效治疗、终生治疗；保护靶器官；

平稳降压；个体化治疗；联合用药

高血压药物的应用原则：

1. 根据高血压程度选用药物- 体育活动、低盐等；
2. 个体化治疗 - 年龄、性别、种族、疾病等；
3. 高血压危象及脑病时选用- 硝普钠；
4. 根据并发症选用药物：

高血压合并消化性溃疡 —— 可乐定

高血压合并有精神抑郁症 —— 不用甲基多巴

高血压合并心力衰竭、心脏扩大 — 用氢氯噻嗪、ACEI 等

高血压合并肾功能降低 —— 用 ACEI 、甲基多巴

高血压合并有糖尿病 —— 不用噻嗪类利尿药

**【思考题】**1. 钾通道开放药抗高血压原理？2. 可乐定的降压机理？3. 血管紧张素转化酶抑制剂及 AT1 受体阻断药的抗高血压机理，抑制心肌肥厚的作用机理。4. 为什么应用噻嗪类利尿药要注意补钾？5. 硝普钠的降压作用特点、临床应用、主要不良反应 6. . 抗高血压药物分那几类？各举一药说明。

#### 项目 4 治疗慢性心功能不全的药物

**【目的要求】**1. 了解慢性心功能不全时心脏的病理生理改变及神经内分泌、信号转导等变化. 2. 治疗 CHF 药物的分类 3. 掌握强心苷的药理作用及其机制，临床应用、不良反应及防治；掌握 ACEI 及 AT1 拮抗药治疗 CHF 的作用机理及防治作用 4. 熟悉利尿药、血管扩张药、 $\beta$  受体阻断药的抗 CHF 的药理作用

**【讲授重点】**1. 强心苷的药理作用，作用及中毒机制，给药方案，心脏毒性及神经系统的不良反应，中毒救治。2. ACEI 及 AT1 拮抗药治疗 CHF 的药理作用，强调预防及逆转心室重构作用。3.  $\beta$  受体阻断药治疗心衰的作用机制

**【讲授难点】**1. 强心苷治疗作用机制与中毒机制均为抑制  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶 2. 强心苷对心脏的正性肌力作用（1）提高衰心心输出量，清除代偿性心肌损伤（2）提高衰心工作效率，并不相应提高心肌耗氧量 3. ACEI 及 AT1 拮抗药预防及逆转心肌重构作用。

**【教案正文】**：慢性心功能不全（chronic heart failure, CHF）又称充血性心力衰（congestive heart failure），为多种病因引起的超负荷心脏病，表现为心脏收缩和舒张功能障碍，动脉系统供血不足，静脉系统（肺循环和体循环）淤血症状。CHF 症状分为：

1. 动脉系统供血不足。表现为心输出量减少倦怠、乏力。
2. 静脉系统淤血。主要表现为肺充血（劳力性呼吸困难、端坐）、肝淤血（上腹饱胀、黄疸、心源性肝硬化）、消化道淤血（食欲下降、恶心、呕吐）、肾脏淤血（蛋白尿、肾功能减退）

一. CHF 时心肌的功能和结构变化：

1. 功能变化①收缩功能障碍（心肌收缩性下降）；②舒张功能障碍（心室舒张功能受限，不协调，心室的顺应性降低）；③血流动力学参数的变化（心输出量、射血分数、心脏指数、心室压  $\pm dp/dt_{max}$  下降；左、右室舒张末压、右房压升高）。
2. 结构变化 ①心肌细胞凋亡和/或坏死（心肌细胞数量减少）；②心肌细胞外基质（胶原、纤连蛋白等）增加，心肌组织纤维化；③心肌肥厚与心室重构（心肌重量增加，致形态和功能改变）。

二、CHF 神经内分泌变化（早期代偿，后期恶化）：

1. 交感神经系统的激活：

NE 浓度升高：①胞内  $\text{Ca}^{2+}$ ，心肌损伤；②血管收缩后负荷增加；③心率加快，耗氧量增加。

2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活: Ang II 浓度增高 (循环与局部组织): 收缩血管、促 NE 释放, 促 ET-1 生成, 生长因子表达, 心肌肥厚、醛固酮分泌

3. 精氨酸加压素增多: 收缩血管;

4. 内皮素增多: 收缩血管, 促生长致心室重构;

5. 肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 增多 (巨噬细胞、心肌细胞分泌) 促进炎症反应, 负性肌力作用;

6. 心房钠尿肽、EDRF、PGI<sub>2</sub>: 排钠利尿、扩张血管等。

三. b 受体信号转导变化: 1. b<sub>1</sub> 受体下调, 密度降低; 2. b<sub>1</sub> 受体与 G 蛋白脱偶联, G<sub>s</sub> 减少; 心脏对 b 受体激动药敏感性降低, cAMP 减少。

四、CHF 药物治疗的演变:

心肾模式 (洋地黄和利尿药, 40~60 年代)

心循环模式 (强心, 利尿+扩血管药, 70~80 年代)

神经内分泌综合调控模式 ( $\beta$  受体阻断药, ACE 抑制药, AT<sub>1</sub> 拮抗药, 醛固酮拮抗药, 90 年代)

现代治疗目标: 缓解症状、防止或逆转心肌肥厚, 延长寿命, 降低病死率和提高生活质量

五、治疗 CHF 药物的分类:

1. 强心苷类: 地高辛等

2. 利尿药: 氢氯噻嗪、呋塞米 3. 血管紧张素转化酶抑制药: 卡托普利、依那普利等 4. 血管紧张素 II (AT<sub>1</sub>) 受体拮抗药: 氯沙坦等

5. 血管扩张药: 硝酸异山梨酯、肼屈嗪等 6.  $\beta$  受体阻断药: 普萘洛尔、美托洛尔、卡维洛尔等

7. 钙拮抗剂: 氨氯地平等

8. 非强心苷类正性肌力药: 米力农、维司力农等 (磷酸二酯酶抑制药)

## 第二节 强心苷类

来源于植物, 主要为**洋地黄类 (digitalis)**。

包括**洋地黄毒苷、地高辛、毛花苷-C、毒毛花苷-K**。

强心苷的化学结构:

强心苷= 苷元 (甾核、不饱和内酯环) + 糖 (葡萄糖、稀有糖);

强心苷的构效关系: 1. 苷元: 是强心苷作用的关键部位;

① C<sub>3</sub> 位  $\beta$ -羟基必与糖结合, 若脱掉糖, 转为  $\alpha$  构型失效;

② C<sub>14</sub> 位  $\beta$ -羟基 (强心必需);

③C17位 $\beta$ -不饱和内酯环（打开，被饱和失效）；

④甾核上“OH”数目影响药动学（OH多极性高）；

毒毛花苷-K（4个“OH”）速效、短效；洋地黄毒苷（1个“OH”）慢效、长效。2.糖数目多作用加强：稀有糖维持久；若含葡萄糖，易代谢转化，维持时间短。

### 一、药理作用：

#### （一）对心脏的作用：

1. 正性肌力作用（positive inotropic action）；直接作用于心脏（在体、离体、体外培养细胞）收缩加强、敏捷。

表现：①增加心脏左室压力上升最大速率（ $dp/dt_{max}$ ）；

②增加心肌最大缩短速率（ $V_{max}$ ）；③左室功能曲线左移、上升（见图）

正性肌力作用：（1）增加了衰竭心脏的心输出量：衰心心收缩力CO交感强力外阻，强心苷恶性循环，CO进一步减少；强心苷作用机制——抑制 $Na^+-K^+-ATP$ 酶；正性肌力作用（治疗量）：酶活性部分抑制（约20%） $Na^+$ ；

$Na^+-Ca^{2+}$ 交换内 $Ca^{2+}$ （ $Ca^{2+}$ 内流、释放）；

中毒机制（过量）：酶活性抑制 $>30\%$ 中毒（心律失常）；

细胞内失 $K^+$ 最大复极电位接近阈电位自律性；

0相除极速度、幅度传导抑制

细胞内 $Ca^{2+}$ 堆积后除极与触发活动。

#### 2. 对心率的影响——负性频率作用：

（1）间接作用：正性肌力作用心排出量增加交感神经张力降低心率；

（2）直接作用：直接抑制窦弓压力感受器细胞 $Na^+-K^+-ATP$ 酶活性，恢复其敏感性

心率

3. 对心肌电生理特性的影响：窦房结自律性、房室传导、心房ERP——迷走神经兴奋；浦肯野纤维——抑 $Na^+-K^+-ATP$ 酶，自律性；

对心肌电生理的作用：

电生理特性，窦房结，心房，房室结，浦肯野纤维自律性，降低；

增高传导性；

减慢

有效不应期 缩短 缩短

**4. 对心电图的影响：**治疗量： T 波压低，双相，倒置；ST-T 波呈鱼钩状；

P-R 间期延长（房室传导减慢）；Q-T 间期缩短（复极加快，浦肯野纤维、心室肌 APD 缩短）；P-P 间期延长（心率）。

中毒量：各种心律失常。

**（二）对肾脏的作用：**强心苷 正性肌力 CO 肾血流量；

抑制肾小管细胞  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶  $\text{Na}^+$ 重吸收 利尿；

抑制 RAAS 活性。

**（三）对血管的作用：**心衰病人强心苷抑制交感神经，外阻降低，局部血流增加

二. 体内过程：

洋地黄类根据其起效快慢和半衰期大致可分为快（短）、中（中）、慢（长）效三类；见下表：

**三、临床应用：**

1. CHF：增加心输量，降低舒张末压与容积，改善血流动力学，缓解症状（水肿、呼吸困难），提高生活质量。

（1）伴高血压、瓣膜病、先天性心脏病疗效好；

（2）严重二尖瓣狭窄及缩窄心包炎无效；

（3）贫血、甲亢、VitB1 缺乏、肺心病、心肌炎诱发 CHF 较差 2. 心律失常 心房颤动：减慢房室结传导，减慢心室率；

心房扑动：缩短心房肌 ERP，房扑 房颤 心室率。

阵发性室上性心动过速。

四、不良反应：1. 胃肠道反应：厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹痛；

2. 神经系统：头痛、疲乏、眩晕、恶梦、视力模糊、色视障碍（黄、绿视）；

3. 心脏毒性：室性早搏、房室结性、室性心动过速、房室传导阻滞等；

中毒机制：过度抑制  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶，致胞内  $\text{Ca}^{2+}$  后除极触发活动，胞内  $\text{K}^+$  最大舒张电位 自律性 传导。

中毒救治：1. 停药 2. 血  $\text{K}^+$ 降低应补  $\text{K}^+$ ，3. 心动过缓、传导阻滞，可用阿托品 4. 苯妥英钠（阻止强心苷与受体结合）5. 地高辛抗体 Fab 片段（中和地高辛）。

五、药物相互作用：1. 奎尼丁提高地高辛血浓度（组织置换）；

2. 胺碘酮、钙拮抗药、普罗帕酮 提高地高辛血浓度；

3. 苯妥英钠降低地高辛浓度。

给药方法：1. 全剂量给药方法（即在短时间内达到洋地黄化量，即有效控制症状的足够剂量）适用于急、重症（少用，中毒率达 20%）；2. 每日维持量给药方法，每日给予维持量，5 个半衰期可达到稳态血药浓度（如地高辛，6~7 天可达到稳态血药浓度）

**血管紧张素 I 转化酶抑制药及血管紧张素 II 受体拮抗药：**

**一、血管紧张素 I 转化酶抑制药（ACEI）：**

卡托普利（captopril）依那普利（enalapril）西拉普利（cilazapril）贝拉普利（benazapril）雷米普利（ramipril）：

1、治疗 CHF 的作用机制：ACE 抑制药 抑制循环与局部组织 ACE Ang II。

缓激肽：①扩张血管，降低前后负荷，增加 CO；

②扩张冠脉，增加冠脉供血，保护心肌，增加运动耐量；

③降低肾血管阻力，增加肾血流量，肾小球滤过增加，增加尿量；

④减少醛固酮释放，减轻水钠潴留；

⑤减少 NA 释放和 ET-1 分泌，保护心脏；

⑥抑制心肌和血管的肥厚、增生，阻止或逆转重构肥厚；

逆转重构肥厚的机制为：Ang II 增加心肌细胞内 DNA、RNA 含量，增加蛋白合成，Ang II 受体 激活多条信号转导途径，

A. Ang II 与 AT1 结合 激活 PLC 三磷酸肌醇、二酰甘油，细胞内  $Ca^{2+}$  激活 C-fos、c-myc 促细胞生长。

B. 激活酪氨酸蛋白激酶通路 激活核内转录因子 促细胞生长；

C. 激活丝裂原激活的蛋白激酶（MAPK）核蛋白磷酸化 促细胞生长。

2、临床应用—广泛用于治疗 CHF：①改善血流动力学，改善左心室功能，②提高运动耐力，逆转心肌重构肥厚，③改善生活质量，降低死亡率，为治疗 CHF 的基础药物，与利尿药、地高辛合用。

**二、血管紧张素 II 受体（AT1）拮抗药：**

氯沙坦（losartan）、缬沙坦（valsartan）、厄贝沙坦（irbesartan）。

与 ACEI 类比较：（1）应用治疗 CHF 同 ACE 抑制药；

（2）完全阻断 Ang II 的作用（生成 Ang II 的所有途径均能阻断）；

（3）对缓激肽无影响（避免干咳、血管神经性水肿）

**利尿药：下述三类利尿药均可用于治疗 CHF：**

**中效能：**噻嗪类（氢氯噻嗪、氯酞酮、呋达帕胺等）；

**高效能：**呋塞米、托拉塞米等；

**低效能：**螺内酯、阿米洛利。

一、药理作用：水钠排泄 血容量 前负荷；

利尿药 钠排泄 胞内  $Ca^{2+}$  外围阻力 后负荷；

改善心功能，CO，缓解淤血症状

二、临床应用：

1. 轻度 CHF——单用噻嗪类；

2. 中度 CHF——袂利尿药或噻嗪类和留钾利尿药合用；

3. 重度 CHF、慢性 CHF 的急性发作、急性肺水肿——呋塞米。

**β受体阻断药：**β受体阻断药治疗 CHF 的依据是：CHF 交感神经活性增高 心肌耗氧量，损伤心肌，RAAS 活性增高；β受体下调。

一、药理作用及机制：

1. 阻断β受体，阻断儿茶酚胺的心脏毒性；

2. 上调β受体——恢复对儿茶酚胺的敏感性，促进心肌舒缩功能的协调性；

3. 抑 RAAS 和精氨酸加压素的作用，扩张血管，减轻水钠潴留，降低心脏前后负荷，减少心肌耗氧量；

4. 减慢心率，延长左室充盈时间，增加心肌血流灌注；

5. 抗心率失常作用，降低 CHF 猝死的发生率；

6. 卡维洛尔阻断α受体，降低后负荷。

二、临床应用：1975年前禁用负性肌力作用——可能使 CHF 恶化。

目前主要用于下述情况：1. 扩张型心肌病的 CHF；2. 伴有高血压、心律失常、冠心病、心梗等；3. 常规治疗无效者。

应用注意：1. 不作为第一线药应用；2. 疗效发挥需 2—3 月；3. 小剂量应用，合用其他抗 CHF 药（如利尿药、ACEI、强心苷等）；4. 严重心动过缓、左室功能减退、房室传导阻滞、低血压及支气管哮喘慎用或禁用。

**钙拮抗药：**短效制剂：硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米；

——一致 CHF 恶化，增加 CHF 者的病死率，不宜用。

长效制剂：氨氯地平；——大规模研究仍在进行中。其机理可能与抑制心肌肥厚、抗 AS、抗 TNF-α 及

白介素等作用有关。

### **非强心苷正性肌力药：**

**磷酸二酯酶抑制药，米力农（milrinone）维司力农（vesnarinone）**

作用机理如图：cAMP 正性肌力，扩血管；

**磷酸二酯酶（PDE）：5' -AMP 米力农、维司力农：**

维司力农还可促进 Na<sup>+</sup> 内流，增加心肌收缩成分对 Ca<sup>2+</sup>,

敏感性；抑 K<sup>+</sup> 通道延长 APD 增加细胞内 Ca<sup>2+</sup>量。

临床应用短期应用—缓解症状，

长期应用发现米力农提高病死率；维司力农尚待研究结果。

**血管扩张药：常见药物有：硝酸酯类、肼屈嗪硝普钠、哌唑嗪：**

药理作用：通过释放 NO、阻断  $\alpha_1$  受体等扩张血管，改善 CHF 的血流动力学；

扩张静脉 回心血量减少，降低前负荷，缓解肺淤血症状；

扩张动脉 降低外阻，降低后负荷，增加 CO, 改善组织缺血。

应用时注意事项：1. 降压时反射性兴奋交感神经和激活 RAAS；不单用。

2. 血压不宜过度降低，不超过 10-15mmHg，避免冠脉、肾血流降低。

3. 硝酸酯类耐药现象（释放 NO 耗竭 -SH）；

4. 不作为第一线药，辅助性措施。

**钙增敏药（calcium sensitizers）：药物有匹莫苯、硫马唑及噻唑嗪酮：**

药理作用：(1)在不增加细胞内钙的同时，能增加钙敏感性；2) 制磷酸二酯酶。

疗效尚待深入研究。

**【思考题】** 1. CHF 时体内有哪些调节机制发生变化？ 2. 论述强心苷正性肌力作用与心脏毒性均为抑制 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的机制。 3. 治疗慢性心功能不全的药物分几类？主要代表药有哪些？ 4. 简述 ACEI 治疗 CHF 的机理。

## 模块五：血液系统与内脏器官系统药物药理

课节名称(教学单元)	血液系统与内脏器官系统药物药理	教学时数	10 学时
<p><b>教学目标及要求：</b></p> <p>1. 比较肝素、香豆素类的药理作用、临床应用和不良反应，铁制剂、叶酸、维生素B12 的药理作用、临床应用，螺内酯与氨苯蝶啶的异同点，维生素K、香豆素类异同点，抗纤维蛋白溶解药氨甲苯酸和促纤维蛋白溶解药链激酶、尿激酶特点。</p> <p>2. 弄懂呋塞米和氢氯噻嗪的药理作用、临床应用、主要不良反应和应用注意事项，脱水药甘露醇的作用与应用，组胺H1 和H2 受体阻断药的作用和应用，各类治疗消化性溃疡药物的药理作用及临床应用，氨茶碱的药理作用、临床应用、主要不良反应和应用注意事项。</p> <p>3. 理解尿液的形成及利尿药的作用基础，血容量扩充药的作用与应用。</p> <p>4. 简述止吐药、泻药、止泻药的分类及主要作用与应用选择性 <math>\beta_2</math> 受体激动药和糖皮质激素的平喘作用、应用和主要不良反应。</p> <p><b>5.课程思政：</b> 医药卫生人员甘于奉献、大爱无疆、为国家为人民的健康保驾护航。遵守药品用药原则、遵纪守法、有质量和安全意识。</p>			
<p><b>教学重点及难点</b>     利尿药、消化性溃疡等药物的药理作用机理</p>			
<p><b>教学方法及手段：</b> 讲授、讨论、启发式、病例分析、处方分析</p>			
<p><b>教学内容、过程及本章小结、作业、讨论等：</b></p> <p style="text-align: center;"><b>项目 1 利尿药和脱水药</b></p> <p><b>【目的要求】：</b> 1. 了解各类利尿药的药理作用及作用机制。掌握利尿药临床应用及应用原则、主要不良反应及用药注意事项。2. 了解脱水药的作用机制，熟悉其临床用途。</p> <p><b>【讲授重点】</b> 1. 尿液产生的生理过程，利尿药作用的生理学基础。2. 髓袢升支粗段髓质部与尿液稀释和浓缩的关系。3. 高效利尿药作用部位与作用的关系。4. 中效利尿药作用部位与作用的关系。5. 低效利尿药：螺内酯、氨苯蝶啶、乙酰唑胺的作用机制、临床用途。6. 利尿药对 <math>\text{Na}^+</math>、<math>\text{Cl}^-</math>、<math>\text{Ca}^{2+}</math>、<math>\text{Mg}^{2+}</math>、<math>\text{K}^+</math> 等电解质的影响机制</p> <p>7. 脱水药的作用特点、临床用途、禁忌症。</p> <p><b>【讲授难点】</b> 1. 髓袢升支粗段髓质部、皮质部与尿液稀释和浓缩的关系。2. 高效利尿药、中效利尿药、低效利尿药的作用部位与机制。3. 利尿药对 <math>\text{Na}^+</math>、<math>\text{Cl}^-</math>、<math>\text{Ca}^{2+}</math>、<math>\text{Mg}^{2+}</math>、<math>\text{K}^+</math> 等电解质的影响。4. 中效利尿药：噻嗪类的药理作用、作用机制、临床用途和不良反应。5. 低效利尿药：螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、乙酰唑胺的作用机制。6. 脱水药的作用机制、临床用途、禁忌症。</p>			

**【教案】：**

**利尿药 Diuretics**

高效利尿药：作用髓袢升枝粗段的髓质和皮质部—**呋塞米、布美他尼、依他尼酸**。中效利尿药：作用远曲小管近端—**噻嗪类、氯酞酮**。

低效利尿药：作用远曲小管和集合管—**螺内酯、阿米洛利**

尿液生成—包括：肾小球滤过，肾小管和集合管的重吸收及分泌。

肾小球滤过：原尿—血液流经肾小球，除蛋白质和血细胞外，其它成分形成原尿，

180L/日 进入小管腔

肾小球滤过压↑→尿量↑；肾血流量↑→尿量↑

？肾小管重吸收：

1. 近曲小管：再吸收  $\text{Na}^+$  占原尿  $\text{Na}^+$  的 65%左右；1) 主动再吸收： $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  通过钠泵的作用，逆化学梯度，从肾小管管腔转运到组织间液。

2)  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$  碳酸酐酶  $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

2. 髓袢升枝粗段的髓质和皮质部—再吸收  $\text{Na}^+$  占原尿  $\text{Na}^+$  的 35%；

对水的通透性极低，不拌水的吸收。

(1)  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  共同转运子：管腔液由高渗变为低渗—稀释功能；

(2) 基侧膜上的  $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATP}$  酶把细胞内  $\text{Na}^+$  泵至细胞间液；

(3)  $\text{K}^+$  通过管腔膜侧  $\text{K}^+$ 通道进入管腔形成腔液正电荷，促进  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  重吸收。

3. 肾对尿液的浓缩功能：髓质组织间液中， $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  增加，形成髓质高渗，由于管内外的渗透压差，当尿液流经集合管时，在抗利尿素的调节下，大量的水被再吸收。

**高效利尿药**：—抑制升支粗段髓质和皮质部的  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  共同转运子； $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  的重吸收↓、 $\text{Mg}^{2+}$  重吸收↓—影响尿的稀释功能，也影响尿的浓缩功能。

**中效利尿药**：—抑制升支粗段皮质部远曲小管对  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  的重吸收，抑制  $\text{Na}^+ -\text{Cl}^-$  共同子，只影响尿的稀释功能（使  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  吸收↓）不影响尿的浓缩功能。

4. 远曲小管近端： $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  共同子介导，再吸收原尿中由 10%  $\text{Na}^+$ ，对水重吸收少，管腔液进一步稀释。噻嗪类抑制  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  共同转运系统。

噻嗪类在此段抑制  $\text{NaCl}$  的再吸收，影响稀释机制。

5. 远曲小管远端及集合管：在醛固酮作用下， $\text{H}^+-\text{Na}^+$ 交换； $\text{K}^+-\text{Na}^+$ 交换；再吸收  $\text{Na}^+$  5%，结果为保

钠排钾。对抗醛固酮，或抑制  $K^{+}-Na^{+}$  交换，使  $Na^{+}$  排出  $\uparrow$ ， $K^{+}$  回收—利尿。如螺内酯、氨苯喋啶—保钾利尿药。

同时，在集合管，在甲状旁腺素的作用下，对  $Ca^{2+}$  主动再吸收。

醛固酮的作用：是肾上腺皮质球状带所分泌的一种激素，通过增加渗透酶蛋白、兴奋  $Na^{+}$ ， $K^{+}-ATP$  酶、促进细胞的生物氧化过程，提供 ATP；从而促进远曲小管和集合管对  $Na^{+}$  的主动重吸收，同时促  $K^{+}$  排出，故有保  $Na^{+}$  排  $K^{+}$  作用。

原理：醛固酮与远曲小管、集合管上皮细胞内胞浆受体结合，再与核内受体结合→促 mRNA 合成→ATP 合成  $\uparrow$ →促  $Na^{+}$  泵运转→ $Na^{+}$  重吸收  $\uparrow$ 。

**一. 高效利尿药：袢利尿药：呋塞米（furosemide）、依他尼酸、布美他尼：**

**药理作用—利尿作用强、快：**

1. 影响尿的稀释功能和浓缩功能，使  $Na^{+}$ 、 $Cl^{-}$  排出  $\uparrow$ ， $Cl^{-}$  排出  $> Na^{+}$ ——出现低氯碱血症。2. 增加肾血流量，肾小球滤过率 3. 缓解肺充血，

药动学：口服易吸收，30' 起效；iv 5' 起效，大部份肾排泄。

不良反应：肝硬变、肝昏迷、糖尿病、痛风、磺胺过敏及无尿肾衰—禁用；

1. 水、电解质紊乱—注意脱水和低血压。

低血容量，低血  $K^{+}$ 、低血  $Na^{+}$ 、低氯碱血症、低血镁—5 低；高尿酸血症、高氮质血症；2. 胃肠道反应；

3. 耳毒性、眩晕、耳鸣、听力  $\downarrow$

原因：内耳淋巴电解质成份改变致耳蜗外毛细胞损伤，微音器变化。

药物相互作用：氯贝丁酯、华法令与速尿竞争蛋白结合部位；

氨基甙类、头孢霉素：增强耳毒性；非甾体抗炎药消炎痛、减弱其利尿作用（抑制排  $Na^{+}$ ）。

**应用：** 1. 严重水肿、心性、肝性、肾性、急性肺水肿、脑水肿等； 2. 高钾血症和高钙血症：促进  $K^{+}$ 、 $Ca^{2+}$  排泄； 3. 急性肾衰：肾血流量  $\uparrow$ 、小球滤过率  $\uparrow$ ； 4. 药物和毒物中毒，排出  $\uparrow$ ；

**二、中效利尿药：噻嗪类：由苯并噻二嗪与磺酰胺基组成。**

**作用：氯噻嗪  $<$  氢氯噻嗪  $<$  氢氟噻嗪，**

**药理作用：**

1. 利尿：温和、适用于心性水肿。作用于髓袢升支粗段皮质  $Na^{+}-Cl^{-}$  共同子——只影响稀释功能。使  $Cl^{-}$  再吸收  $\downarrow$ ， $Na^{+}$  也  $\downarrow$ ，不影响浓缩机制。使血容量  $\downarrow$ ，CO  $\downarrow$ ，肾功能  $\downarrow$  患者慎用。

2. 治疗尿崩症：抑制磷酸二酯酶→cAMP↑→远曲小管、集合管对水的通过性↑→重吸收↑、尿量↓ 又因：排出Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>→血浆渗透压↓→口渴减轻→饮水减少。血容量↓ 3. BP↓—抗高血压 利尿排Na<sup>+</sup>，血容量↓

药动学：口服易吸收，肝中不代谢、原形肾排泄。

不良反应：一肝硬变、肝昏迷、肾衰、AMI、心律失常、糖尿病、痛风禁用。

1. 电解质紊乱、低血钾、低血镁；2. 升高血糖—抑制胰岛素分泌→血糖↑；3. 高尿酸血症；4. 升高血脂和LDL，减少HDL

### 三、低效利尿药：螺内酯（安体舒通 antisterone）

药理作用：化学结构与醛固酮相似。

1. 抗醛固酮—利尿：与醛固酮竞争远曲小管、集合管的醛固酮受体→阻碍醛固酮诱导蛋白的合成→影响K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>交换，Na<sup>+</sup>重吸收↓，K<sup>+</sup>分泌↓→排钠保钾

不良反应：高血钾，男性乳房发育，性功能↓—性激素作用；

禁用于：肝、肾功能不全，血K<sup>+</sup>高。孕妇，糖尿病。

### 氨苯喋啶(triamterene)、阿米洛利

药理作用：1. 减少Na<sup>+</sup>的重吸收（阻滞Na<sup>+</sup>通道）；2. 抑制远曲小管、集合管对K<sup>+</sup>的分泌；降低Na<sup>+</sup>的重吸收→管腔负电荷↓→内外电位差下降→K<sup>+</sup>分泌↓

3. 促进尿酸排泄—用于痛风；

不良反应：嗜睡、恶心、腹泻、高血钾、叶酸缺乏；

**乙酰唑胺(diamox)：**? 抑制碳酸酐酶—抑制重碳酸盐的重吸收；

应用：1. 治疗青光眼；2. 急性高山病；3. 碱化尿液；4. 纠正代谢性酸中毒

### 脱水药—渗透性利尿：甘露醇、山梨醇、50%GS.

共同特点：1. 不被小管重吸收。2. 不代谢3. 无其他药理作用；

4. 大量静脉注射，升高血浆渗透压（脱水）及肾小管腔液的渗透压（利尿）

禁用—慢性心衰、脱水、尿少、活动性颅内出血。

**甘露醇mannitol：**是一种已六醇，药用20%浓度。

药理作用：静脉给药—脱水；口服给药—泻药

1. 脱水作用—不从毛细血管渗入组织。

2. 利尿作用：① 稀释血液→循环血容量↑→肾小球滤过率↑→尿量；② 肾小管腔液渗透压（不重吸

收) ↑ → 利尿; ③ 扩张肾血管 → 肾髓质血流量 ↑ → 髓质间液  $\text{Na}^+$  ↓ → 髓质高渗区渗透压 ↓ → 利尿 ↑

临床应用: 1. 脑水肿、青光眼—术前降低眼压; 不易进入脑组织或眼前房等有屏障的特殊组织, iv gtt—组织脱水、颅内压 ↓。

2. 预防急性肾功能衰竭: ① 在肾小管腔液中发生渗透作用 → 水重吸收 ↓ → 尿量 ↑; ② 使小管内有害物质稀释—保护肾小管不被坏死—预防急性肾衰。

不良反应: 一过性头痛、眩晕、视力模糊; 心功能 ↓ → 禁用 → 循环血容量 ↑ → 心脏负荷 ↑

**山梨醇 sorbitol 用 25%浓度:** 是甘露醇的同分异构体, 作用同甘露醇。在体内部分转化为果糖, 作用不及甘露醇。

**葡萄糖: 50%GS iv.** —脱水、利尿, 作用不持久—代谢;

可用于脑水肿, 急性心衰、急性肺水肿等。

#### 【思考题】:

1. 高效利尿药、中效利尿药、低效利尿药的作用部位与机制。
2. 高效利尿药的主要不良反应是什么?
3. 噻嗪类利尿药的药理作用、作用机制、临床用途和不良反应。
4. 脱水药的共同特点是什么, 有什么临床用途和禁忌症。

## 项目 2 作用于血液及造血器官的药物

### 第一节 抗贫血药

贫血的总的治疗原则为缺什么补什么, 如给缺铁性贫血患者补充铁剂, 巨幼红细胞性贫血则补充叶酸和  $\text{VitB}_{12}$ 。

#### 一. 铁剂

硫酸亚铁 (ferrous sulfate)、枸橼酸铁铵 (ferric ammonium citrate)、右旋糖酐铁 (iron dextran)

#### ※影响铁吸收的因素:

促进因素: 胃酸、 $\text{VitC}$ 、果糖、半胱氨酸等

阻碍因素: 高磷、高钙、鞣酸 (可使铁沉淀)、四环素 (与铁络合)

[不良反应]: 1. 刺激性大 2. 铁中毒 去铁胺解救

#### 二. 叶酸 (folic acid) 及 $\text{VitB}_{12}$

叶酸首先被还原和甲基化成 5-甲基四氢叶酸，然后进入细胞内作为甲基供给体使 VitB<sub>12</sub> 转成甲基 B<sub>12</sub>，自身变为四氢叶酸，作为一碳单位的载体，参与多种生化代谢。当叶酸及 VitB<sub>12</sub> 缺乏时，则出现代谢障碍，其中，最明显的是 dTMP 合成受阻，导致 DNA 合成障碍，细胞有丝分裂减少，出现巨幼红细胞性贫血。VitB<sub>12</sub> 缺乏会影响正常神经髓鞘脂质合成，出现神经症状。VitB<sub>12</sub> 的吸收需内因子的参与，故萎缩性胃炎所致内因子缺乏可影响其吸收，引起恶性贫血，须注射 VitB<sub>12</sub>。

另外，对应用叶酸对抗剂所致贫血，需用甲酰四氢叶酸钙。

## 第二节 促凝血药(止血药)

### 一. 维生素 K

[药理作用] 作为羧化酶的辅酶参与凝血因子 II<sub>a</sub>、VII<sub>a</sub>、IX<sub>a</sub>、X<sub>a</sub> 的合成。

[应用] VitK 缺乏所致出血

### 二. 抗纤维蛋白溶解剂(antifibrinolysin)

氨甲苯酸 (paminomethylbenzoic acid, PAMBA)、氨甲环酸 (tranexamic acid, AMCHA)

机制: 1. 对抗纤溶酶原激活因子 2. 抑制纤溶酶活性 (高浓度)

## 第三节 抗凝血药+抗血小板药+纤维蛋白溶解药

(均具有活血作用、溶栓作用)

### (一) 抗凝血药

**抗凝血药(anticoagulants)** 是一类干扰凝血因子，阻止血液凝固的药物。主要用于血栓栓塞性疾病的治疗。

一. 肝素 (heparin) : [结构特点] 带大量阴电荷，呈强酸性。

[作用] 1. 抗凝

- **机制:** 加强抗凝血酶 III (ATIII) 的抗凝活性，加速 II<sub>a</sub>、IX<sub>a</sub>、X<sub>a</sub>、XI<sub>a</sub>、XII<sub>a</sub> 的灭活。
- **特点:** ①口服无效，静脉、皮下给药  
②体内、体外均有效  
③作用迅速强大  
④分子长短影响抗凝活性

2. 其他 降脂、抗炎等

[临床应用] 1. 血栓栓塞性疾病 2. DIC 早期 3. 体外抗凝

[不良反应] 1. 自发性出血 鱼精蛋白解救

2. 一过性血小板减少

3. 其他 如骨质疏松、过敏、早产等

## 二. 低分子肝素 (LMWHs)

特点: ①抗  $X_a > II_a$ , 出血发生率 < 肝素

②与血浆蛋白亲和力低

③  $t_{1/2}$  长, 给药次数少

④较少与 PF 结合

⑤促进 t-PA 释放, 抗栓作用强

⑥较少引起骨质疏松

三. 水蛭素 (hirudin): 强效、特异的凝血酶抑制剂

## 四. 香豆素类 (口服抗凝药)

华发林 (warfarin)、双香豆素 (dicoumarol)、醋硝香豆素等

[药理作用] 机制: 拮抗 VitK, 影响  $II_a$ 、 $VII_a$ 、 $IX_a$ 、 $X_a$  的合成

特点: ①口服有效

②体内有效、体外无效

③起效慢, 作用时间长

④血浆蛋白结合率高

[应用] 同肝素

[不良反应]: 出血, VitK 解救

[药物间相互作用]

## (二) 抗血小板药

一. 阿司匹林 (Aspirin): 环氧酶抑制剂

小剂量时抑制血小板中的环氧酶，使 TXA<sub>2</sub> 合成减少，但不抑制血管内皮中的环氧酶，故不影响 PGI<sub>2</sub> 的合成，因此产生抗血小板、扩血管的作用。但大剂量时亦可抑制 PGI<sub>2</sub> 的合成，故增大剂量，抗血小板作用减弱，不良反应增加。

二. 噻氯匹啉(ticlopidine):抑制各种原因引起的血小板聚集，强效、广谱。

机制：干扰血小板膜糖蛋白 GP II<sub>b</sub>/IIIa 受体与纤维蛋白原的结合

三. 双密达莫(dipyridamole): 1. 抑制 PDE 2. 抑制腺苷摄取

四. 前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)

五. 血小板膜糖蛋白 GP II<sub>b</sub>/IIIa 受体拮抗剂：阿昔单抗 (abciximab)

### (三) 纤维蛋白溶解药

纤维蛋白溶解药 (fibrinolytic drugs) 能使纤溶酶原断裂成纤溶酶而促进纤溶，溶解血栓，也称溶栓药 (thrombolytic drugs)，用于治疗急性血栓栓塞性疾病，如急性心梗、脑梗的溶栓治疗。

链激酶 (streptokinase, SK)

[机制]：与纤溶酶原结合形成 SK-纤溶酶原复合物，促使纤溶酶原转变成纤溶酶，溶解血栓。

[不良反应]：1. 出血 2. 过敏

尿激酶 (urokinase, UK)

[机制]：直接激活纤溶酶原转变成纤溶酶。

过敏反应发生率 < 链激酶

组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA)

优点：对血栓部位有选择性，出血发生率相对较少。

阿尼普酶 (anistreplase)

又称茴酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物

特点：茴酰化 → 保护活性部位； 脱茴酰 → 生效

### 第四节 血容量扩充剂

一. 右旋糖酐(dextran):中、低、小分子量右旋糖酐

作用：1. 扩充血容，维持血压。2. 低、小分子量右旋糖酐可抑制血小板和红细胞聚集，降低血液粘滞

性，改善微循环。

应用：1. 低血容量性休克 2. 低、小分子量右旋糖酐也用于血栓形成性疾病。

## 第五节 造血生长因子

### 一. 红细胞生成素(erythropoietin, EPO)

是由肾脏近曲小管管周细胞产生的糖蛋白，肝脏也能少量合成。

[作用]：与红系干细胞表面的受体相结合，引起细胞内磷酸化及浓度增加，使其增生和成熟，并使网织细胞从骨髓中释出。

[最佳适应证]：慢性肾病引起的贫血。

严重再生障碍性贫血或骨髓发育不良病人，对药物反应极差。

### 二. 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)

非格司亭

血管内皮细胞、单核细胞和成纤维细胞合成的糖蛋白。

[作用]：主要刺激粒细胞集落形成单位，能促进中性粒细胞成熟；刺激成熟的粒细胞从骨髓释出；增强中性粒细胞趋化及吞噬功能。对巨噬细胞、巨核细胞影响很小。

[应用]：自体骨髓移植及肿瘤化疗后严重中性粒细胞缺乏症，对先天性中性粒细胞缺乏症也有效。

### 三. 粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte - macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)

沙格司亭：作用于多向干细胞和多向祖细胞等细胞分化较原始部位。

[应用]：骨髓移植、肿瘤化疗、某些骨髓造血不良、再生障碍性贫血或艾滋病有关粒细胞缺乏症。

## 项目 3 作用于消化系统的药物

### 第一节 助消化药

多为消化液中成分或促进消化液分泌的药物。如稀盐酸、胃蛋白酶、胰酶、乳酶生等。

### 第二节 抗消化性溃疡药

大体可分三大类：

1. 中和胃酸及抑制胃酸分泌药； 2. 黏膜保护药； 3. 杀灭幽门螺旋杆菌药

## 一. 中和胃酸及抑制胃酸分泌药

### 1. 抗酸药：弱碱性物质 中和胃酸

如氢氧化镁、三硅酸镁、氢氧化铝、碳酸钙、碳酸氢钠

### 2. H<sub>2</sub>受体阻断药 详见第二十九章

### 3. 胃壁细胞 H<sup>+</sup>泵抑制药：奥美拉唑 (omeprazole)、兰索拉唑、泮托拉唑等

[作用]：酸性环境中转变为有活性的次磺酸和亚磺酰胺，后者不可逆的抑制 H<sup>+</sup>功能，直至新的酶合成。

可使胃酸分泌量降低 95%以上，但不影响胃蛋白酶和内因子分泌。

[应用]：1. 胃、十二指肠溃疡 2. 卓-艾 (Zollinger-Ellison) 综合征 3. 反流性食管炎

不良反应：长期抑制胃酸分泌，可致胃内细菌滋长。

M 胆碱受体阻断药：哌仑西平 (pirenzepine)

胃泌素受体阻断药：丙谷胺 (proglumide)

## 二. 黏膜保护药：

### 前列腺素衍生物：米索前列醇 (misoprostol)：

对阿司匹林类药物引起的消化性溃疡有特效。因可引起子宫收缩，孕妇禁用。

### 硫糖铝 (sulcrafate)

### 枸橼酸铋钾 (bismuth potassium citrate)

[作用机制]：1. 胃液 pH 条件下能形成胶体沉着于溃疡面，形成保护屏障。

2. 与胃蛋白酶结合而降低其活性。

3. 促进黏液分泌

4. 抑制幽门螺旋杆菌

牛奶、抗酸药干扰其作用

## 三. 抗幽门螺旋杆菌药

临床常以阿莫仙、四环素、呋喃唑酮、甲红霉素、甲硝唑等 2~3 种合用。

## 第三节 泻药与止泻药

### (一) 泻药

一. **容积性泻药**：在肠道内难吸收

硫酸镁、硫酸钠、乳果糖、食物纤维素

二. **接触性泻药**：刺激肠黏膜，阻止水和电解质的吸收。

比沙可啶(bisacodyl)、蒽醌类（如大黄、番泻叶、芦荟）

三. **润滑性泻药**：局部润滑并软化大便

液体石蜡 (lipuie paraffin)、甘油 (glycerin)

## (二) 止泻药

一. 阿片制剂

二. 地芬诺酯 (diphenoxylate)

三. 洛哌丁胺 (loperamide)

四. 收敛剂 (astrinifents) 和吸附药 (adsorbents)

## 第四节 止吐药

一. 5-HT<sub>3</sub>受体阻断药

昂丹司琼 (ondansetron, 枢复宁)、格拉司琼、多拉司琼等

[作用]：选择性阻断中枢及迷走神经传入纤维 5-HT<sub>3</sub>受体，产生强大止吐作用。

[应用]：对抗肿瘤药引起的呕吐效果好。但对晕动病及多巴胺激动剂去水吗啡引起的呕吐无效。

二. 多巴胺受体阻断药：

甲氧氯普胺 (metoclopramide, 胃复安)

阻断 CTZ 及胃肠平滑肌的 D<sub>2</sub>受体。

[作用]：各种原因所致呕吐。

[不良反应]：锥体外系反应、高泌乳素血症。

多潘立酮 (domperidone, 吗丁林)、西沙必利 (cisapride)

[作用]：阻断胃肠多巴胺受体，加强肠蠕动。

[不良反应]：不易透过血脑屏障，不良反应较轻。

## 第六节 利胆药（肝胆疾病辅助用药）

促进胆汁分泌或促进胆囊排空的药物。

去氢胆酸 (dehydrocholic acid)、熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid)

## 项目 4 作用于呼吸系统的药物

### 第一节 平喘药

#### 一. 肾上腺素受体激动药

肾上腺素、麻黄碱、异丙肾上腺素

[作用]: 1. 激动  $\beta$  受体  $\rightarrow$  cAMP  $\rightarrow$  平滑肌松弛

2. 抑制肥大细胞释放过敏介质

[不良反应]: 激动  $\beta_1$  受体  $\rightarrow$  心率增快、心悸、肌肉震颤等

※  $\beta_2$  受体激动剂: 沙丁胺醇 (salbutamol)、克伦特罗 (clenbuterol)、特布他林 (terbutaline) 等  
吸入给药几无心血管系统不良反应

二. 茶碱 (theophylline): 可松弛平滑肌, 兴奋心肌, 兴奋中枢, 并有利尿作用。对急慢性哮喘均有效。

机制: 1. 抑制 PDE  $\rightarrow$  cAMP  $\uparrow$  2. 促进儿茶酚胺类物质释放

3. 阻断腺苷受体 4. 抑制 IL-5 介导的嗜酸性粒细胞积聚

#### 三. M 胆碱受体阻断药

异丙基阿托品 (ipratropium): 主要用于喘息型慢性支气管炎。

#### 四. 肾上腺皮质激素

为目前治疗哮喘最有效的抗炎药物, 是哮喘急性发作和哮喘持续状态的重要抢救药物 (静脉用药)。

倍氯米松 (beclomethasone)

1. 吸入给药, 局部抗炎作用强, 全身不良反应小。

2. 长期吸入给药治疗中重度哮喘。

3. 起效慢, 不用于急性发作的抢救。

4. 长期使用, 可发生口腔霉菌感染。宜多漱口。

#### 五. 肥大细胞膜稳定药

色甘酸钠 (sodium cromoglicate)、奈多罗米

作用：1. 抑制肥大细胞释放过敏型介质 2. 逆转白细胞功能改变。

应用：预防哮喘发作

六. 其他平喘药：如白三烯受体拮抗剂：扎鲁司特

## 第二节 祛痰药

一. 氯化铵 (ammonium chloride)：口服对胃黏膜产生局部刺激作用，反射性的引起呼吸道腺体的分泌，使痰液变稀，易于排出。

二. 乙酰半胱氨酸 (acetylcystesine)：使痰液中粘蛋白肽链断裂，降低痰的粘滞性。雾化吸入治疗粘稠痰堵塞气道，呼吸困难者。

三. 溴己新 (bromhexine)：裂解粘痰中的粘多糖。

## 第三节 镇咳药

中枢性镇咳药：

1. 可待因 (codeine)：临床用于剧烈的刺激性干咳，也用于中等强度的疼痛。

2. 右美沙芬 (dextromethorphan)：无成瘾性、无镇痛作用。

3. 喷托维林 (pentoxyverine, 咳必清)：同时有阿托品样作用和局麻作用，用于上呼吸道感染引起的急性咳嗽。

中枢、外周性镇咳药：苯丙哌林 (benproperine)：1. 抑制咳嗽中枢 2. 抑制肺及胸膜牵张感受器引起的肺-迷走神经反射 3. 解痉

外周镇咳药：苯佐那酯 (benzonatate)：1. 局麻作用 2. 抑制肺牵张感受器及感觉神经末梢

## 项目 5 组胺受体阻断药

### 第一节 $H_1$ 受体阻断药

苯海拉明 (diphenhydramine)、异丙嗪 (promethazine, 非那根)、曲吡那敏等

[作用]：1. 抗外周组胺  $H_1$ 受体效应 2. 中枢作用：镇静、嗜睡、抗晕、镇吐

3. 其他 抗乙酰胆碱、局麻作用和奎尼丁样作用。

[临床应用]：1. 变态反应性疾病 2. 晕动病及呕吐

[不良反应]：镇静、嗜睡、乏力等

## 第二节 H<sub>2</sub>受体阻断药

西咪替丁 (cimetidine)、雷尼替丁 (ranitidine)、法莫替丁 (famotidine)、尼扎替丁 (nizatidine)

[作用]: 竞争性拮抗 H<sub>2</sub>受体, 抑制组胺及其他原因引起的胃酸分泌。其中, 法莫替丁作用最强。

[应用]: 1. 消化性溃疡 2. 卓-艾综合征 3. 反流性食管炎

[不良反应]: 雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁长期使用耐受良好。

西咪替丁不良反应相对较多, 如: 1. 长期服用, 可抑制二氢睾酮素与受体结合, 造成男性性功能障碍。2. 可抑制细胞色素 P-450 肝药酶活性

## 模块六: 内分泌系统药物药理

课节名称(教学单元)	内分泌系统药物药理	教学时数	4 学时
<b>教学目标及要求:</b> 1. 解释糖皮质激素类药物的药理作用、临床应用、不良反应和用药注意事项, 硫脲类的作用、应用及注意事项, 胰岛素的作用、应用及注意事项, 磺酰脲类的作用、应用和不良反应。 2. 比较缩宫素和麦角新碱的药理作用、临床应用和禁忌证, 不同剂量碘的作用、应用。 <b>3. 课程思政:</b> 医药卫生人员甘于奉献、大爱无疆、为国家为人民的健康保驾护航。 遵守药品用药原则、遵纪守法、有质量和安全意识。			
<b>教学重点及难点</b> 糖皮质激素药物的药理作用与不良反应			
<b>教学方法及手段:</b> 讲授、讨论、启发式、问题解决式、仿真与 VR 处方分析等			
<b>教学内容、过程及本章小结、作业、讨论等:</b> <h3>项目 1 肾上腺皮质激素类药物</h3> <p>肾上腺皮质激素是由肾上腺分泌的一类激素, 包括盐皮质激素 (MCS)、糖皮质激素 (GCS) 和性激素 (SH) 三类。</p> <h4>第一节 糖皮质激素 (Glucocorticoids, GCS)</h4> <p>GCS 在剂量和浓度不同时产生的作用不同; 不仅有量的差别, 而且有质的差别。小剂量或生理水</p>			

平时，主要产生生理作用，大剂量或高浓度超生理水平时，则产生药理作用。

### [生理作用]

1、糖代谢：促进糖原异生和糖原合成，抑制糖的有氧氧化和无氧酵解，而使血糖来路增加，去路减少，升高血糖。

2、蛋白质代谢：促进蛋白分解，抑制其合成，形成负氮平衡。GCS 可提高蛋白分解酶的活性，促进多种组织（淋巴、肌肉、皮肤、骨、结缔组织等）中蛋白质分解，并使滞留在肝中的氨基酸转化为糖和糖原而减少蛋白质合成。

3、促进脂肪分解，抑制其合成。可激活四肢皮下脂酶，使脂肪分解并重新分布于面、颈和躯干部。

4、水盐代谢：有弱的 MCS 样作用，保钠排钾。引起低血钙，也能增加肾小球滤过率和拮抗 ADH 的利尿作用。

[药理作用] 大剂量或高浓度时产生如下药理作用作用。

**1、抗炎作用：**GCS 有快速、强大而非特异性的抗炎作用。对各种炎症均有效。在炎症初期，GCS 抑制毛细血管扩张，减轻渗出和水肿，又抑制白血细胞的浸润和吞噬，而减轻炎症症状。在炎症后期，抑制毛细血管和纤维母细胞的增生，延缓肉芽组织的生成。而减轻疤痕和粘连等炎症后遗症。但须注意，必须同时应用足量有效的抗菌药物，以防炎症扩散和原有病情恶化。

抗炎作用机制：GCS 扩散进入胞浆内，并与 GR—Hsp 结合。同时 Hsp 被分离。GCS 和 GR 复合物进入细胞核，与靶基因启动子序列的 GRE 结合，增加抗炎细胞因子基因转录，与 nGRE 结合。抑制致炎因子的基因转录，而产生抗炎作用。

1) 诱导抗炎因子的合成。

(1) 诱导脂皮素的合成，抑制 PA2 活性而减少 PGs 和 LTs 的生成。

(2) 诱导 ACE 合成，促进缓激肽降解和增加血管紧张素 II 的生成。

(3) 诱导炎症蛋白质的合成。而抑制白细胞炎症蛋白酶的生成。

(4) 诱导 IL-10 的合成，而抑制 M $\phi$  分泌 IL-1, IL-2, IL-8, TNF 等致炎因子。

2) 抑制炎性因子的合成。

(1) 抑制 ILs (IL-1, IL-3, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8) 及 TNF $\alpha$ . GM-CSF 的合成分泌。

(2) 抑制 MΦ 中 NOS 的活性而减少炎性因子 NO 的合成。

(3) 基因转录水平上抑制 ELAM-1 和 ICAM-1 等粘附分子的表达。

3) 诱导炎性细胞的凋亡。

4) 收缩血管并抑制蛋白水解酶的释放。

5) 抑制单核细胞、中性白细胞和 MΦ 向炎症部位的募集和吞噬功能。

**2、免疫抑制作用：**GCS 抑制 MΦ 对抗原的吞噬和处理；促进淋巴细胞的破坏和解体，促其移出血管而减少循环中淋巴细胞数量；小剂量时主要抑制细胞免疫；大剂量时抑制浆细胞和抗体生成而抑制体液免疫功能。

**3. 抗休克作用：**

1) GCS 可直接扩张痉挛状态的血管，又能降低血管对 CA 类的敏感性，而改善微循环，改善或纠正休克。

2) 稳定溶酶体膜而减少 MDF 的生成，加强心肌收缩力。

3) 抗毒作用，GCS 本身为应激激素，可大大提高机体对细菌内毒素的耐受能力，而保护机体渡过危险期而赢得抢救时间。但对细菌外毒素无效。

4) 解热作用：GCS 可直接抑制体温调节中枢，降低其对致热原的敏感性，又能稳定溶酶体膜而减少内热原的释放，而对严重感染，如败血症、脑膜炎等具有良好退热和改善症状作用。

**4、其它作用**

1) 与造血系统：GCS 刺激骨髓造血功能。使红细胞、Hb、血小板增多，能使中性白细胞数量增多，但却抑制其功能。使单核，嗜酸性和嗜碱性细胞减少。对肾上腺皮质功能亢进者。可使淋巴组织萎缩。减少淋巴细胞数。但对肾上腺皮质功能减退者。则促进淋巴组织增生而增加淋巴细胞数。

2) CNS: GCS 兴奋 CNS。出现兴奋、激动、失眠、欣快等，可诱发精神病和癫痫。

3) 消化系统：GCS 促进胃酸和胃蛋白酶的分泌，抑制黏液的分泌，可诱发或加重溃疡病。

**[体内过程]** GCS 口服注射均易吸收。药物 BPCR 达 90%，药物在肿中代谢，主要为 C4-5 双键还原为单键和 C3 酮基还原为羟基。而后与葡萄糖醛酸或硫酸结合经尿排泄。值得注意的是，可的松和泼尼松需在肝进行氢化为氢化可的松和泼尼松龙（氢化泼尼松）后方能生效。故肝功低下时宜直接使用氢化可

的松和氢化泼尼松。另外，肝药酶诱导剂可加速 GCS 的代谢而减弱其作用。

### [临床应用]

1、替代疗法：用于急慢性肾上腺皮质功不全，垂体前叶功能减退和肾上腺次全切除术后的补充替代疗法。

2、严重急性感染或炎症。

1) 严重急性感染，对细菌性严重急性感染在应用足量有效抗菌药物的同时。配伍 GCS，利用其抗炎、抗毒作用，可缓解症状，帮助病人度过危险期。对病毒性感染，一般不用 GCS，水痘和带状疱疹患者用后可加剧。但对重度肝炎、腮腺炎、麻疹和乙脑患者用后可缓解症状。

2) 防止炎症后遗症、对脑膜炎、心包炎、关节炎及烧伤等。用 GCS 后可减轻疤痕与粘连、减轻炎症后遗症。对虹膜炎、角膜炎、视网膜炎、除上述作用外，尚可产生消炎止痛作用。

3、自身免疫性和过敏性疾病

1) 自身免疫性疾病：GCS 对风湿热，类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮等多种自身免疫病均可缓解症状。对器官移植术后应用，可抑制排斥反应。

2) 过敏性疾病：GCS 对荨麻疹、枯草热、过敏性鼻炎等过敏性疾病均可缓解症状。但不能根治。

4、治疗休克：对感染中毒性休克效果最好。其次为过敏性休克，对心原性休克和低血容量性休克也有效。

5、血液系统疾病：对急性淋巴细胞性白血病疗效较好。对再障、粒细胞减少、血小板减少症、过敏性紫癜等也能明显缓解，但需长期大剂量用药。

6、皮肤病：对牛皮癣、湿疹、接触性皮炎，可局部外用，但对天疱疮和剥脱性皮炎等严重皮肤病则需全身给药。

7、恶性肿瘤：恶性淋巴瘤、晚期乳腺癌、前列腺癌等均有效。

### [不良反应]

1、长期大量应引起的不良反应。

1) 皮质功能亢进综合征。满月脸、水牛背、高血压、多毛、糖尿、皮肤变薄等。为 GCS 使代

谢紊乱所致。

- 2) 诱发或加重感染。
- 3) 诱发或加重溃疡病。
- 4) 诱发高血压和动脉硬化。
- 5) 骨质疏松、肌肉萎缩、伤口愈合延缓。
- 6) 诱发精神病和癫痫。

## 2、停药反应

- 6) 肾上腺皮质萎缩或功能不全。

当久用 GCS 后，可致皮质萎缩。突然停药后，如遇到应激状态，可因体内缺乏 GCS 而引发肾上腺危象发生。

- 7) 反跳现象。

### [禁忌证]

一般说来。下列为 GCS 的禁忌证。骨折、重度高血压、活动性溃疡病、糖尿病、创伤、妊娠等。

### [用法和用量]

- 1、 大剂量突击疗法，用于急症。如严重感染和休克。
- 2、 一般剂量长期疗法，用于自身免疫性、过敏性病。
- 3、 小剂量替代疗法。
- 4、 隔日疗法。

## 项目 2 甲状腺激素与抗甲状腺药

### 第一节 甲状腺激素

#### [甲状腺激素的代谢和分泌调节]

甲状腺激素 (TH) 有 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 两种。甲状腺以碘为原料，经摄碘、氧化和碘化、偶联而生成 T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub>。TH 的合成与释放受血中 TH 水平的负反馈调节。

#### [TH 作用]

1. 维生长发育:主要促进脑和长骨的生长发育。

2. 促进代谢:增加耗氧, 促进产热, 提高基础代谢率。
3. 心血管与神经系统: 兴奋心脏, 增强血管对 C A 类的敏感性, 兴奋中枢。

[临床应用]

1. 呆小病:治疗越早效果越好。
2. 粘液性水肿:
3. 单纯性甲状腺肿。

## 第二节 抗甲状腺药

### 一. 硫脲类

硫脲类包括硫氧嘧啶类和咪唑类。

[作用与机制]

本类药物抑制甲状腺过氧化物酶活性, 抑制甲状腺激素合成。丙硫氧嘧啶还抑制外周组织 T<sub>4</sub> 脱碘变为 T<sub>3</sub>。硫脲类还有抑制免疫球蛋白生成作用而对甲亢病因有一定治疗作用。

[临床应用]

1. 内科甲亢常规治疗。疗程 1—2 年, 半数可愈。
2. 甲亢术前准备: 术前行本类药物后可使腺体功能接近正常。利于手术, 减少出血。但需在术前两周配伍大量碘应用。
3. 甲状腺危象的治疗: 以大剂量碘同时辅以硫脲类。

[不良反应]

严重不良反应为粒细胞缺乏症。发生率约 0.3%—0.6%, 但危害大。故用药期间应定期检查血象。如发现患者喉痛、发热, 应立即停药, 并进行相应检查与治疗。

### 二. 碘和碘化物

[作用与应用]

1. 小剂量碘可促进 TH 合成与分泌。
2. 大剂量碘可直接抑制 TH 释放而产生抗甲状腺作用。

小剂量时用于治疗单纯性甲状腺肿, 大剂量碘配伍硫脲类用作甲亢术前准备和治疗甲状腺危象。

#### [不良反应]

1. 碘过敏反应。
2. 连续用药超过两周, 诱发甲亢和甲状腺肿大。并且碘化物可透过胎盘屏障, 也可进入乳汁, 而影响胎儿和婴儿。

#### 三. 放射性碘:

#### [作用]

<sup>131</sup>I 口服或 iv 后被甲状腺摄取, 放出 β 射线 (99%) 和 γ 射线 (1%)。β 射线可破坏增生的腺体组织, 由于射程短 (<2mm), 故对周围正常组织无明显影响。明显减少 TH 的合成与释放。

#### [应用]

用于不宜手术或术后复发或对硫脲类无效或过敏的甲亢治疗, 由于 γ 射线也可被甲状腺摄取。故 <sup>131</sup>I 也可用于甲状腺功能的鉴别诊断。

#### 四. β 受体阻断药

本类药物可通过阻断 β 受体而抑制心脏兴奋性, 降低基础代谢率, 也能抑制 T4 在外周组织中脱碘变为 T3。主要用于对其它疗法无效的甲亢或与硫脲类配伍应用。

### 项目 3 胰岛素及口服降血糖药

#### 第一节 胰岛素

#### [作用]

1. 糖代谢: 促进糖的转运, 氧化利用, 抑制糖原分解而降低血糖。
2. 脂肪代谢: 促进脂肪合成, 抑制分解。
3. 蛋白质代谢: 促进蛋白合成, 抑制分解。

#### [应用]

1. I 型糖尿病人的维持治疗用药。
2. II 型糖尿病经饮食控制和口服降糖药无效者。

3. 糖尿病发生酮症酸中毒或糖尿病昏迷时。
4. 糖尿病人处于应激状态时(如合并感染、高热、消耗性疾病、妊娠、创伤、手术等)。

[不良反应]

1. 过敏反应。
2. 低血糖反应。
3. 胰岛素耐受性(急性耐受和慢性耐受)。

## 第二节 口服降血糖药

### 一、磺酰脲类

[作用与机制]

口服有效。但降糖作用均弱于胰岛素。主要是通过促进胰岛β细胞释放胰岛素而降糖,另外,也能抑制胰高血糖素的分泌,增强靶细胞对胰岛素的敏感性。氯磺丙脲尚有抗利尿作用。本类药物中大部分经肾排泄,唯格列喹酮不经肾排泄,95%由肝代谢。另外,格列齐特尚有抗血栓和降血脂作用。

[临床应用]

用于控制饮食无效的轻、中度Ⅱ型糖尿病人,也用于对胰岛素耐受的病人。也可与胰岛素配伍。氯磺丙脲还可治疗尿崩症。

[不良反应]

本类药物有致畸作用。

[药物相互作用]

1. 部分BPCR高的药物可竞争性抑制本类药物的BPCR,丙磺舒和青霉素可抑制本类药物的肾小管分泌排泄,氯霉素等肝药酶抑制剂可抑制本类药物代谢。
2. 糖皮质激素、噻嗪类利尿药等可对抗本类药物的降糖作用,肝药酶诱导剂可加快本类的肝代谢。

### 二. 双胍类

[作用与应用]抑制糖的肠道吸收和糖原异生,促进糖的无氧酵解而降糖,不促进胰岛素的释放。主要用于控制饮食无效的Ⅱ型糖尿病。但本类易引起乳酸血症。

### 三. α-葡萄糖苷酶抑制剂

本类药物抑制  $\alpha$ -糖苷酶后，能减少碳水化合物水解变成糖的过程，降糖作用缓和。为治疗 II 型糖尿病的一线药物。不良反应为肠鸣、腹胀气。

#### 四. 胰岛素增敏药

本类药物能增强肌肉和脂肪组织对胰岛素的敏感性而降糖。主要用于 II 型糖尿病的治疗。

#### 五. 其它类药物

瑞格列奈:为非磺酰脲类的口服降糖药,能促进胰岛素的释放而降糖。主要用于治疗 II 型糖尿病。

### 模块七：化疗药物药理

课节名称(教学单元)	化疗药物药理	教学时数	10 学时
<b>教学目标及要求：</b>			
1. 解释抗菌药物、化学治疗、抗菌谱、化疗指数、抗药性、抗生素后效应、二重感染等基本概念。			
2. 理解抗菌药物的抗菌作用机制、抗药性产生途径，机体、病原体、抗菌药三者之间的关系和抗菌药物的应用原则。			
3. 说出青霉素G、头孢菌素类、红霉素、氨基糖苷类、四环素和氯霉素的药动学特点、抗菌谱、耐药性、适应证及主要不良反应，喹诺酮类抗菌药和磺胺类抗菌药的抗菌作用及机制、临床应用、主要不良反应，异烟肼与利福平的作用、临床应用、不良反应，一线抗结核病药的作用特点。			
4. 弄清各种半合成青霉素、林可霉素以及半合成四环素的作用特点，常用抗真菌药的分类、特点、应用及毒性，常用抗病毒药的临床应用，抗结核药的应用原则。			
5. 说出各类抗肿瘤药物分类，各类抗肿瘤代表药的主要特点。			
<b>6.课程思政：</b> 医药卫生人员甘于奉献、大爱无疆、为国家为人民的健康保驾护航。遵守药品用药原则、遵纪守法、有质量和安全意识。			
<b>教学重点及难点：</b> 青霉素G、头孢菌素类及喹诺酮类抗菌药的抗菌谱及药理作用与临床应用			
<b>教学方法及手段：</b> 讲授、讨论、病例分析法、仿真与 VR 处方分析等。			
<b>教学内容、过程及本章小结、作业、讨论等：</b>			
项目 1 抗菌药物概论			

## 第一节 抗菌药物与化学疗法

### 一、常用术语

- 1、抗菌药：对病原菌有抑制或杀灭作用，用于防治细菌感染性疾病的药物。仅抑制病原菌生长繁殖而无杀灭作用的药物为抑菌药。不仅抑制病原菌的生长繁殖，而且具有杀灭作用的药物为杀菌药。
- 2、抗菌谱：抗菌药的抗菌范围。又分为窄谱抗菌药和广谱抗菌药。前者仅对单一菌种或一属细菌有效，后者不仅作用于  $G^+$ 、 $G^-$  细菌，且对衣原体、支原体、立克次体等也有抑制作用。
- 3、抗菌活性：抗菌药物抑制或杀灭病原菌的能力。常以最低抑菌浓度 (MIC) 及最低杀菌浓度 (MBC) 表示。MIC 指在体外试验中能抑制培养基内细菌生长的最低浓度；MBC 指能杀灭培养基内细菌的最低浓度
- 4、化疗指数：动物的半数致死量与治疗病原体感染动物的半数有效量之比，即  $LD_{50}/ED_{50}$ 。
- 5、耐药性：长期应用抗菌药治疗病原体感染，使病原体对药物的敏感性下降甚至消失。

### 二、机体、病原体、化疗药物之间的关系

对于疾病的发生、发展和转归，病原体无疑起着重要作用，同时机体的免疫状态和防御功能也至关重要，当机体的防御功能占主导地位时，就能战胜病原体，使其不能致病或促进康复，属于内在因素，而化疗药物则是外在因素，为机体彻底消灭病原体

和促进痊愈创造有力条件。但也必须注意化疗药的不良反应及耐药性的问题。

## 第二节 抗菌药物的作用机制

### 一、抑制细菌胞壁的合成

细菌胞壁的基础成分是胞壁粘肽，是由 N-乙酰葡萄糖胺和与十肽相连 N-乙酰胞壁酸重复交叉连接而成。其生物合成始于胞浆内经胞浆膜而终于胞浆膜外，多种抗菌药可影响细菌细胞壁生物合成的不同环节。如万古霉素可以在胞浆膜上阻止 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸五肽的聚合物与五个甘氨酸结合形成十肽聚合物，或阻止此十肽聚合物转运到胞浆膜外与受体结合。青霉素类和头孢菌素类抗生素则作用于胞浆膜上的 PBP<sub>s</sub> (青霉素结合蛋白)，抑制转肽酶的转肽作用阻止 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸十肽聚合物的交叉连接，阻碍粘肽的合成，导致胞壁的缺损而使细菌破裂溶解死亡。

## 二、影响胞浆膜的通透性

有些抗菌药可影响胞浆膜功能，如多肽类抗生素具有表面活性作用，能选择性地与 G<sup>-</sup>细菌胞浆膜中的磷脂结合；而多烯类抗生素则与真菌胞浆膜上的固醇类物质结合。从而使胞浆膜通透性增加，菌体内重要成分外漏，导致细菌死亡。

## 三、影响胞浆内生命物质的合成

### （一）抑制细菌核酸的合成

- 1、影响叶酸代谢：磺胺类与甲氧苄啶可妨碍叶酸代谢，从而导致核酸合成受阻，细菌生长繁殖受到抑制。
- 2、抑制核酸的合成：喹诺酮类使 DNA 复制受阻，导致 DNA 降解致细菌死亡；利福霉素类使转录过程受阻，阻碍 mRNA 合成。

### （二）抑制细菌蛋白质的合成

氨基苷类抗生素可影响蛋白质合成的全过程，起到杀菌作用；四环素类可与核蛋白体 30s 亚基结合，大环内酯类、氯霉素和林可霉素可与 50s 亚基结合，从而使蛋白质合成受抑制。

## 第三节 细菌对抗菌药物的耐药性

- 一、细菌产生灭活抗菌药的酶。如  $\beta$ -内酰胺酶可使青霉素类和头孢菌素类抗生素的  $\beta$ -内酰胺环水解而灭活；合成酶可使氨基苷类抗生素的化学结构发生改变，丧失其蛋白质合成的抑制作用，从而引起耐药性。
- 二、细菌体内抗菌药原始靶位结构改变。如链霉素在 30s 亚基上的作用靶位 P<sub>10</sub> 蛋白质的构象变化，青霉素作用靶位 PBP<sub>s</sub> 的改变，均使药物不易与之结合而产生耐药。
- 三、细菌胞浆膜通透性发生改变。细菌可通过多种方式阻止抗菌药透过胞浆膜进入菌体内。如对四环素耐药菌株主要是由耐药质粒诱导产生的蛋白质阻塞了细胞壁的水孔，使药物无法通过。
- 四、细菌代谢途径的改变。细菌对磺胺类药物的耐药多由这种途径。

## 第四节 抗菌药物的合理应用

- 一、严格按照适应证选药。

- 二、防止抗菌药不合理应用。
- 三、抗菌药的预防性应用。
- 四、肝肾功能障碍患者抗菌药的合理应用。
- 五、抗菌药的联合应用。应十分注意抗菌药联合应用的明确指征。

## 项目2 $\beta$ -内酰胺类抗生素

### 第一节 抗菌机制、作用类型及耐药性

#### 一、抗菌作用机制

通过抑制细菌细胞壁粘肽合成酶的活性而阻碍细胞壁粘肽的合成，使细菌胞壁缺损，菌体膨胀裂解。由于哺乳动物无细胞壁，不受 $\beta$ -内酰胺类抗生素的影响，故对机体的毒性小。研究证实，细菌细胞壁粘肽合成酶即是位于细菌胞浆膜上的特殊蛋白，称青霉素结合蛋白(PBPs)，此是 $\beta$ -内酰胺类抗生素的作用靶点。各种细菌细胞膜上的PBPs数目、分子量不同，而对 $\beta$ -内酰胺类抗生素的敏感性也不同

#### 二、抗菌作用的类型

I类：青霉素G及口服青霉素V容易透过 $G^+$ 菌粘肽层，但不能透过 $G^-$ 菌的脂蛋白外膜，属仅对 $G^+$ 菌有效的窄谱抗生素。

II类：氨苄西林、羧苄西林、阿洛西林、美洛西林、亚胺培南及若干头孢菌素，能适度透过 $G^+$ 菌粘肽层，对 $G^-$ 菌的脂蛋白外膜穿透性则很好，因而是广谱抗生素。

III类：如青霉素类抗生素，容易被 $G^+$ 菌胞外的 $\beta$ -内酰胺酶(青霉素酶)破坏灭活，而出现对产酶菌的耐药性。

IV类：异恶唑青霉素类抗生素、一代与二代头孢菌素、亚胺培南等，对青霉素酶稳定，故对 $G^+$ 产酶菌敏感，但若PBPs结构改变，则与抗生素的亲合力下降或消失而失去作用。

V类：酰脲类青霉素(阿洛西林、美洛西林等)、羧苄西林及一代与二代头孢菌素，当 $G^-$ 菌膜外间隙的 $\beta$ -内酰胺酶少量存在时具抗菌作用，大量存在时则被破坏失效。

VI类：如三代头孢菌素、氨曲南、亚胺培南等，对 $\beta$ -内酰胺酶十分稳定，即使大量酶存在时仍然有效，但对PBPs结构改变则无效，合用氨基苷类抗生素亦无效。

#### 三、细菌的耐药性

(一)产生水解酶 细菌能产生 $\beta$ -内酰胺酶(青霉素酶、头孢菌素酶等)使 $\beta$ -内酰胺环裂开

而失去活性。

(二)酶与药物牢固结合 广谱青霉素和第二、三代头孢菌素可与 $\beta$ -内酰胺酶迅速牢固的结合使药物滞留于细胞膜外间隙中而不能到达靶点(PBPs)发生抗菌作用,此种耐药性又称“牵制机制”。

(三)PBPs的改变 耐甲氧西林金葡球菌(MRSA)具多重耐药性就是由于PBPs改变的关系。

(四)胞壁和外膜通透性改变 使药物的透入减少而耐药。

(五)自溶酶缺少

## 第二节 青霉素类抗生素

本类抗生素的基本结构是由母核6-氨基青霉烷酸(6-APA)和侧链组成,母核中的 $\beta$ -内酰胺环对抗菌活性起重要作用。

### 一、天然青霉素

青霉素G易溶于水,但水溶液不稳定,在室温中放置可逐渐分解失效,且可生成具抗原性的降解产物,故临床应用时需临时新鲜配制成水溶液。

[抗菌作用]

抗菌谱:1、 $G^+$ 球菌 青霉素G对大多数 $G^+$ 球菌如溶血性链球菌、肺炎球菌、草绿色链球菌、不产生 $\beta$ -内酰胺酶的金葡菌及多数表皮葡萄球菌等作用强,但对肠球菌的作用较差。

2、 $G^+$ 杆菌 如白喉杆菌、炭疽杆菌及 $G^+$ 厌氧杆菌如产气荚膜杆菌、破伤风杆菌等均对青霉素G敏感。

3、 $G^-$ 菌 脑膜炎球菌和淋球菌对青霉素G亦敏感,前者罕见耐药,但对后者敏感的已日益减少。

4、梅毒、钩端螺旋体对青霉素G高度敏感。

[体内过程] 不耐酸,口服吸收少,多注射给药。主要分布于细胞外液,并能广泛分布于各种关节腔、浆膜腔、肝、肾等组织中。房水和脑脊液中的含量较低,但炎症时,透入脑脊液和房水的量可提高并达有效浓度。以原形经尿排泄,约90%经肾小管分泌,10%经肾小球滤过。

为延长青霉素G的作用时间,可采用溶解度小的普鲁卡因青霉素或苄星青霉素,但仅用于轻症病人或预防感染。本品也可与丙磺舒合用,后者能与青霉素G竞争肾小管分泌,从而提高青霉素G的血药浓度,延长其作用时间。

[临床应用] 主要用作敏感的G<sup>+</sup>球菌、G<sup>-</sup>球菌、螺旋体感染的首选治疗药，如溶血性链球菌引起的咽炎、扁桃体炎、猩红热等；草绿色链球菌引起的心内膜炎；肺炎球菌所致的大叶肺炎等；脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎；还可作为放线菌病、钩端螺旋体病、梅毒、回归热等及预防感染性心内膜炎发生的首选药。亦可与抗毒素合用治疗破伤风、白喉病人。

[不良反应] 毒性很低。

- 1、 过敏反应 有过敏性休克、药疹、溶血性贫血及粒细胞减少等。为防止过敏反应的发生，应详细询问过敏史并进行青霉素G皮肤过敏试验；用药期间应做好急救准备，如肾上腺素注射液、氢化可的松等药物及注射器材。
- 2、 赫氏反应 青霉素G在治疗梅毒或钩端螺旋体病时，可有症状加剧现象，一般发生于开始治疗后的6-8小时，于12-24小时消失，表现为全身不适、寒战、发热、咽痛、胸痛、心跳加快等，同时可有病变加重现象，可危及生命。
- 3、 肌注局部可发生周围神经炎；鞘内注射和全身大剂量应用可引起青霉素脑部疼痛。

### 三、半合成青霉素

(一)耐酸青霉素类 包括青霉素V和非奈西林,特点：耐酸可以口服，但不耐酶，抗菌谱与青霉素G相同，抗菌活性较青霉素G弱，故不宜用于严重感染。

(二)耐酶青霉素类 常用的有苯唑西林、氯唑西林、双氯西林与氟氯西林。特点：耐酸可以口服，耐酶，对G<sup>+</sup>细菌的作用不及青霉素G，对革兰阴性肠道杆菌或肠道球菌亦无明显作用，主要用于耐青霉素G的金葡球菌感染以及需长期用药的慢性感染。

(三)广谱青霉素类 包括氨苄西林、阿莫西林及匹氨西林。特点：耐酸可口服，不耐酶而对耐药金葡菌感染无效，对G<sup>+</sup>和G<sup>-</sup>细菌均有杀菌作用，但对G<sup>+</sup>菌的作用略逊于青霉素G，对绿脓杆菌无效。用途：氨苄西林主要用于伤寒、副伤寒，也可用于尿路和呼吸道感染。阿莫西林对慢性支气管炎的疗效优于氨苄西林。

(四)抗绿脓杆菌广谱青霉素类 包括羧苄西林、磺苄西林、哌拉西林等。特点：不耐酸不能口服，不耐酶，广谱且对绿脓杆菌作用较强。用途：主要用于治疗绿脓杆菌、大肠杆菌及其他肠杆菌科细菌所致的感染。

(五)主要作用于革兰阴性菌的青霉素类 包括美西林和替莫西林。特点：对G<sup>-</sup>菌产生的β-内酰胺酶稳定但对G<sup>+</sup>菌的作用甚微，因此主要用于革兰阴性菌感染的治疗。

### 第三节 头孢菌素类抗生素

第一代头孢菌素：主要作用于产青霉素酶金葡菌和其他敏感的G<sup>+</sup>菌；对大肠杆菌、奇异变形杆菌、肺炎杆菌、沙门氏菌、痢疾杆菌有一定抗菌活性，其他G<sup>-</sup>菌耐药；脑脊液浓度低，有一定的肾毒性。主要用于耐青霉素G金葡菌感染。

第二代头孢菌素：对G<sup>+</sup>菌作用与第一代相仿或稍逊，对多数G<sup>-</sup>菌作用明显增强，部分对厌氧菌高效，但对某些肠杆菌科细菌作用差，对绿脓杆菌无效；对G<sup>-</sup>菌产生的β-内酰胺酶稳定，肾毒性较第一代有所降低。常用以治疗大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌、吲哚阳性变形杆菌等敏感菌所致的肺炎、胆道感染和其他组织器官感染。

第三代头孢菌素：对G<sup>+</sup>菌的抗菌活性不及第一、二代，对G<sup>-</sup>菌包括肠杆菌属和绿脓杆菌及厌氧菌如脆弱拟杆菌均有较强的作用，对流感杆菌、淋球菌亦有良好的抗菌活性；血浆半衰期长，体内分布广，组织穿透力强，有一定量渗入脑脊液；对多种β-内酰胺酶有较高的稳定性；基本无肾毒性。主要用于多种G<sup>+</sup>、G<sup>-</sup>菌所致的尿路感染及危及生命的败血症、脑膜炎（包括新生儿脑膜炎和肠杆菌科细菌所致成人脑膜炎）、骨髓炎、肺炎等，头孢他定是目前临床用于抗绿脓杆菌最强的抗生素。

#### 第四节 非典型β-内酰胺类抗生素

##### 头霉素类

目前临床广泛使用的是头霉素的衍生物头孢西丁，其抗菌谱广，对G<sup>-</sup>菌产生的β-内酰胺酶有较高的耐受性，故对G<sup>-</sup>菌作用较强，对G<sup>+</sup>菌的作用较头孢噻吩弱，对厌氧菌包括脆弱拟杆菌有良好的作用。

##### 硫霉素类

抗菌谱广、抗菌活性强、毒性低、但稳定性极差，不适用于临床，经改造后的亚胺培南抗菌谱广，耐酶且稳定，但不耐酸不能口服，并易被体内的去氢肽酶I水解失活，临床所用者是与肽酶抑制剂西司他丁组成的复方制剂。

##### 拉氧头孢

抗菌谱广，对G<sup>+</sup>、G<sup>-</sup>菌及厌氧菌，尤其是脆弱拟杆菌的作用强，对多种β-内酰胺酶稳定，半衰期长而有效血药浓度维持较久。

##### β-内酰胺酶抑制剂

(一)克拉维酸抗菌谱广、毒性低，但抗菌活性低，常与多种β-内酰胺类抗生素合用以增强抗菌作用，主要用于产β-内酰胺酶金葡菌、表皮葡萄球菌及肠球菌所致的感染。

(二)舒巴坦对金葡菌与G<sup>-</sup>杆菌产生的β-内酰胺酶有很强的不可逆抑制作用，抗菌作用略强于克拉维酸，与β-内酰胺类抗生素合用，有明显的抗菌协同作用。

(三)三唑巴坦为不可逆竞争性β-内酰胺酶抑制剂，对金葡菌产生的青霉素酶和G<sup>-</sup>杆菌产生的β-内酰胺酶均具较强抑制作用，抑酶作用优于克拉维酸和舒巴坦。

### 单环β-内酰胺类抗生素

氨曲南是人工合成的第一个应用于临床的单环β-内酰胺类抗生素，对G<sup>-</sup>菌有强大的抗菌作用，对G<sup>+</sup>菌作用弱，还具有耐酶、低毒、与青霉素等无交叉过敏性等优点。

## 项目3 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素

### 第一节 大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素是一类具有14—16碳内酯环共同化学结构的抗菌药。早期的红霉素治疗呼吸道、皮肤软组织等感染，疗效确切，亦无严重的不良反应，但抗菌谱仍相对较窄，生物利用度低，因此临床应用受限。近年新开发的大环内酯类抗生素抗菌活性增高，对支原体、衣原体的作用也明显增强，且不易被胃酸破坏，生物利用度高，血药浓度高，半衰期延长，不良反应也相应减少。本类药物抗菌机制是与细菌核蛋白体的50s亚基结合，抑制转肽作用和mRNA的移位，从而阻碍细菌的蛋白质合成。本类药物间存在着不完全交叉耐药性。

## 红 霉 素

### [抗菌作用]

#### 抗菌谱

- 1、G<sup>+</sup>菌 如金葡菌、肺炎球菌、白喉杆菌；
- 2、G<sup>-</sup>菌 如脑膜炎球菌、布氏杆菌及军团菌；
- 3、厌氧菌（除脆弱拟杆菌和梭杆菌属以外）；
- 4、螺旋体、肺炎支原体及螺杆菌、立克次体属、衣原体属。

**[体内过程]** 口服不耐酸，体内分布广泛，可透过胎盘进入胎儿，但难进入脑脊液；主要在肝脏代谢，胆汁排泄，

### [临床应用]

- 1、耐青霉素的轻、中度金葡菌感染及对青霉素过敏的患者。
- 2、其他G<sup>+</sup>球菌感染。炭疽、气性坏疽、放线菌病、梅毒等
- 3、军团菌病、弯曲杆菌所致败血症或肠炎、支原体肺炎、沙眼衣原体所致的婴儿肺炎及结肠炎、白喉

带菌者的首选药。

**[不良反应]** 少见。可出现胃肠反应，严重可引起伪膜性肠炎，静注可发生血栓性静脉炎。

### 乙酰螺旋霉素

抗菌谱和抗菌活性与红霉素相似，临床主要用于防治G<sup>+</sup>菌所致的呼吸道和软组织感染，亦可用于军团菌病、弓形体病的治疗。

### 吉他霉素

抗菌谱与红霉素相似，但抗菌活性不如红霉素，临床主要用于耐青霉素或红霉素的G<sup>+</sup>菌感染，还可用于百日咳、白喉、猩红热、胆道感染及支原体肺炎等的治疗。

### 麦迪霉素与麦白霉素

它们的抗菌谱与红霉素相仿，但抗菌作用略差，主要作为红霉素的替代品，用于敏感菌引起的呼吸道、皮肤和软组织、胆道等部位的感染。米欧卡霉素为二乙酰麦迪霉素，口服吸收好，血药浓度高，作用时间长，味不苦，适于儿童应用。

### 交沙霉素

抗菌谱、抗菌活性与红霉素相似，对部分耐红霉素的金葡菌仍有效。临床用于支原体肺炎及敏感菌所引起的呼吸道感染、皮肤软组织感染等的治疗。

### 阿奇霉素

阿奇霉素抗菌谱与红霉素相仿，对肺炎支原体的作用是大环内酯类中最强的，用于呼吸道感染的治疗，也适用于沙眼衣原体和脲原体引起的泌尿道感染的治疗。

### 罗红霉素

罗红霉素对G<sup>+</sup>和厌氧菌的作用与红霉素相近，对肺炎支原体、衣原体有较强的作用，临床适用于上、下呼吸道感染及皮肤软组织感染治疗，也可用作非淋球菌性尿道炎的治疗。

### 克拉霉素

克拉霉素对G<sup>+</sup>、嗜肺军团菌、肺炎衣原体的作用是大环内酯类中最强者，对沙眼衣原体、肺炎支原体和流感杆菌、厌氧菌的作用亦强于红霉素。主要用于呼吸道感染、泌尿生殖系统感染及皮肤软组织感染的治疗。

## 第二节 林可霉素类抗生素

林可霉素与克林霉素具有相同的抗菌谱，但克林霉素抗菌作用更强，口服吸收好，且毒性较低，故临床常用。

## [抗菌作用]

### 一、抗菌谱

- 1、G<sup>+</sup>菌 如耐青霉素G金葡菌、链球菌、肺炎球菌和白喉杆菌等。
- 2、厌氧菌包括脆弱拟杆菌。
- 3、人型支原体、沙眼衣原体、恶性疟原虫和弓形体。

二、抗菌机制：与核蛋白体50s亚基结合，抑制肽酰基转移酶的活性，使肽链延伸受阻而抑制细菌蛋白质合成。

[体内过程] 口服吸收迅速完全，分布广泛，骨组织中的药物浓度尤其高，能透过胎盘，但不能透过正常血脑屏障，在肝脏代谢，主要经胆汁和粪便排泄。

## [临床应用]

- 1、用于对β-内酰胺类抗生素无效或对青霉素过敏的金葡菌感染，特别是由金葡菌所致的急、慢性骨髓炎及关节感染。
- 2、各种厌氧菌或与需氧菌的混合感染。

### 第三节 多肽类抗生素

#### 万古霉素与去甲万古霉素

## [抗菌作用]

### 一、抗菌谱

- 1、G<sup>+</sup>菌 如对多种抗生素耐药的金葡菌。
- 2、厌氧的难辨梭状芽胞杆菌、炭疽杆菌、白喉杆菌等。

二、抗菌机制：与细菌细胞壁粘肽侧链形成复合物，阻碍细菌细胞壁的合成。还可抑制胞浆中RNA合成。

[体内过程] 口服不吸收，肌注可引起组织坏死，故只宜静脉注射，体内广泛分布，能透过胎盘屏障，但不易透过血脑屏障，主要由肾脏排泄，故肾功能不全者半衰期可延长至2-9天。

[临床应用] 主要治疗耐青霉素金葡菌引起的严重感染和对β-内酰胺类抗生素过敏者的严重感染及其他抗生素引起的伪膜性肠炎。

### 替考拉宁

其抗菌作用与万古霉素相似，对金葡菌的作用还优于万古霉素，临床适用于耐β-内酰胺类抗生素的G<sup>+</sup>菌感染及对青霉素过敏者，还可以口服给药治疗伪膜性肠炎。

## 多粘菌素B和粘菌素

本类药物对多种G<sup>-</sup>杆菌尤其是绿脓杆菌有强大的抗菌作用，它们能使细菌胞膜通透性增加，导致细菌死亡，由于毒性严重，现已少用，主要供局部用药。但当各种G<sup>-</sup>杆菌感染时，若其他抗菌药耐药或疗效不佳，仍可作为选用治疗药。

## 杆菌肽

杆菌肽对G<sup>+</sup>菌有强大的抗菌作用，对脑膜炎球菌、淋球菌等G<sup>-</sup>球菌、螺旋体、放线菌等亦具有一定作用，它阻碍细胞壁的合成，对细菌细胞膜也有损伤作用，临床可用于耐青霉素金葡菌所致的各种感染，但因全身用药肾毒性严重，故目前临床仅限于局部使用。

## 项目4 氨基苷类抗生素

### 第一节 氨基苷类抗生素的共性

#### [抗菌作用]

一、抗菌谱：对多数G<sup>-</sup>杆菌有强大的抗菌作用；绿脓杆菌、耐青霉素金葡菌对其中某些品种亦敏感；对G<sup>+</sup>球菌如淋球菌、脑膜炎球菌的作用较差。

二、抗菌作用机制：

- 1、阻碍细菌蛋白质的合成 包括：①抑制核蛋白体70s亚基始动复合物的形成；②选择性地与核蛋白体30s亚基上的靶蛋白结合，导致异常无功能的蛋白质合成；③阻止肽链释放因子进入A位，使已合成的肽链不能释放，最终使核蛋白体循环受阻，细菌蛋白质合成受抑制。
- 2、使胞膜缺损通透性增加。

三、耐药性

- 1、细菌产生钝化酶。
- 2、细菌细胞壁通透性的改变和细菌细胞内转运功能的异常。
- 3、作用靶位改变。

**[体内过程]** 本类药物脂溶性很小，口服不易吸收。主要分布于细胞外液，肾皮质内药物浓度可超过血药浓度的10-50倍，可通过胎盘屏障，还可进入内耳外淋巴液。不代谢，主要经肾小球滤过排泄。

#### [不良反应]

1. 过敏反应 链霉素过敏性休克的发生率仅次于青霉素G。
2. 耳毒性 可引起前庭功能与耳蜗神经的损害，前者表现为眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤和平衡障碍，后者表现为听力减退或耳聋，是由于药物损害了内耳柯蒂器毛细胞功能。为防止和减少耳毒性的发

生，应避免与增加其耳毒性的万古霉素、镇吐药、呋塞米、依他尼酸及甘露醇等合用，也应避免与能掩盖其耳毒性的苯海拉明、美克洛嗪、布可立嗪等抗组胺药合用。

3. 肾毒性 表现为尿浓缩困难、蛋白尿、管型尿，氮质血症及无尿等，年老、剂量过高以及合用两性霉素B、杆菌肽、头孢噻吩、环丝氨酸、多粘菌素B或万古霉素可增加肾毒性的发生。

4. 神经肌肉接头的阻滞 可引起神经肌肉麻痹，严重可致呼吸停止，是由于药物能与突触前膜钙结合部位结合，阻止钙离子参与乙酰胆碱的释放所致。可用新斯的明治疗。

## 第二节 各种氨基苷类抗生素的药理特点及应用

### 链 霉 素

链霉素最严重的不良反应是耳毒性，甚至可致永久性耳聋。其肾毒性较其他氨基苷类抗生素少见且轻。目前临床用作：①鼠疫与兔热病的首选药；②与青霉素合用治疗草绿色链球菌、肠球菌引起的感染性心内膜炎；亦可与氨基西林合用作为预防常发的细菌性心内膜炎及呼吸、胃肠及泌尿系统手术后感染；③与其他抗结核药联合用于结核病的治疗；④与四环素合用治疗布氏杆菌病。

### 庆大霉素

庆大霉素抗菌范围广，许多G<sup>+</sup>菌如金葡菌对它也很敏感，临床用于 ①严重的G<sup>-</sup>杆菌感染，属首选；②与羧苄西林合用治疗绿脓杆菌感染；③与羧苄西林、头孢菌素联合用于未明原因的G<sup>-</sup>杆菌混合感染；④口服作肠道术前准备与治疗肠道感染。

### 卡那霉素

其毒性在本类抗生素中仅次于新霉素且耐药性多见，已不作为细菌感染治疗的首选药，仅可口服作腹部术前的肠道消毒。

### 阿米卡星

是氨基苷类抗生素中抗菌谱最广的，由于它对许多细菌产生的钝化酶稳定，故主要用于对其他氨基苷类抗生素耐药菌株所引起的感染。

### 妥布霉素

抗菌作用与庆大霉素相似，对绿脓杆菌的作用较庆大霉素强2-4倍，临床主要用于治疗绿脓杆菌感染，及其他严重的G<sup>-</sup>菌感染。

### 奈替米星

奈替米星是西索米星的半合成衍生物，具广谱抗菌作用，其耳、肾毒性是本类抗生素中最低者，临床适用于尿路、肠道、呼吸道、皮肤软组织、骨和关节、腹腔及创口部位的感染。

## 大观霉素

大观霉素对淋球菌有高度的抗菌活性，临床唯一的适应证是无并发症的淋病，但限于对青霉素、四环素等的耐药菌株引起的淋病或对青霉素过敏的淋病患者，不良反应极少。

### 项目 5 四环素类及氯霉素类抗生素

它们是广谱抗生素，对  $G^+$ 、 $G^-$  菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体、放线菌有抑制作用，间接抑制和阿米巴原虫。

四环素类的基本结构为氢化并四苯，因 5、6、7 位取代基不同生成不同的药物。它们为两性化合物，但在酸性水溶液中稳定。它们与细菌核蛋白 30s 亚基结合，阻止蛋白质始动复合物形成，并抑制 aa-t-RNA 进入 A 位而抑制蛋白质合成，又改变细胞膜通透性而抗菌。

细菌可减少摄入或增加排出药物而产生耐药性。

四环素类口服吸收不完全、有限度、易受食物和含多价阳离子影响，分布广泛，易沉淀于骨和牙组织、进入胎儿循环和乳汁、不易进入脑脊液。由尿、胆汁排泄。

四环素和土霉素为天然产品，能快速抑制  $G^+$  菌中肺炎球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌、葡萄球菌、破伤风杆菌、炭疽杆菌， $G^-$  菌中脑膜炎球菌、痢疾杆菌、大肠杆菌、流感杆菌、布氏杆菌细菌生长，也抑制立克次体，支原体，衣原体，螺旋体和阿米巴原虫。

四环素类是斑疹伤寒、鹦鹉热、支原体肺炎、回归热、霍乱的首选药；也用  $G^-$  菌引起的感染如百日咳、痢疾、布鲁氏病，对  $G^+$  菌感染疗效不如青霉素，土霉素可治疗肠内阿米巴。

常见胃肠道反应，偶见过敏，长期应用可致二重感染、影响骨牙生长，长期应用或大剂量可致肝毒性甚至死亡。

多西环素、米诺环素为合成品，长效高效。对耐青霉素、耐四环素的金葡菌、大肠杆菌等有效。多西环素和米诺环素吸收不受食物影响。美他环素对耐四环素、土霉素的菌株有效。

氯霉素与细菌核蛋白 50s 亚基结合抑制肽酰基转移酶阻止蛋白质合成而抗菌。细菌产生乙酰转移酶灭活氯霉素而产生耐药。抗菌谱广，尤其对  $G^-$  菌作用强，曾经广泛用于多种菌感染，但因其抑制骨髓造血而受到限制，可作为伤寒、副伤寒首选药物之一，也对立克次体感染如 Q 热、其他多种敏感杆菌引起的

感染有效。也致胃肠反应、二重感染、过敏反应，还可致灰婴综合症。

甲砒霉素为氯霉素衍生物，水溶性高而稳定，用途与不良反应同氯霉素，但未见致死的再障和灰婴综合症。

### 项目 6 喹诺酮类、磺胺类与其他合成抗菌药物

喹诺酮类是 4-喹诺酮衍生物。它们选择性抑制细菌 DNA 回旋酶，阻碍 DNA 复制而抗菌；对人体内与回旋酶相似的拓扑异构酶几无影响。细菌 DNA 回旋酶突变和膜通透性改变可产生耐药性。

萘啶酸为第一代，抗菌谱窄，口服吸收差，不良反应多，已经淘汰；

第二代有吡哌酸，对 G<sup>-</sup>杆菌作用强，对 G<sup>+</sup>菌有一定的作用，口服后尿中浓度高，主要用于尿路感染、肠道感染，不良反应较萘啶酸少；

第三代为氟喹诺酮类，有诺氟沙星、依诺沙星、培氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、托氟沙星、氟罗沙星、司氟沙星、曲伐沙星、那氟沙星等。它们抗菌谱广而强，对 G<sup>-</sup>菌、G<sup>+</sup>菌有效，其中环丙沙星、氧氟沙星、托氟沙星对绿脓杆菌有效，托氟沙星、司氟沙星对厌氧菌有效，环丙沙星对军团菌、弯曲菌有效，氧氟沙星、司氟沙星对结核杆菌有效，司氟沙星对支原体、衣原体、分支杆菌作用最强。氟罗沙星在体内抗菌作用最强，环丙沙星载体外抗菌作用最强。

第三代为氟喹诺酮类有口服吸收好、分布广、组织内浓度高、半衰期长的特点，由肝代谢，氧氟沙星、洛美沙星、氟罗沙星主要由肾排泄，诺氟沙星、依诺沙星、环丙沙星由肝、肾排泄。它们广泛用于泌尿生殖系统感染，但对于复杂的盆腔感染需与其他药物合用；对敏感菌引起的消化道感染、下呼吸道感染、骨关节感染、皮肤及软组织感染也有效。也可作为青霉素、头孢菌素的代用品。

喹诺酮类药物不良反应少而轻，常见胃肠道反应，偶见中枢兴奋、过敏反应，也可损害幼年动物的软骨和关节组织，孕妇儿童不宜用；依诺沙星、环丙沙星可抑制茶碱、口服抗凝药代谢，含金属离子的抗酸药可减少其吸收。

2. 磺胺药是对氨基苯磺酰胺衍生物，与 PABA 竞争二氢叶酸合成酶，抑制叶酸合成影响核酸合成而抗菌。其抗菌谱广对 G<sup>+</sup>菌、G<sup>-</sup>菌都有良好的 抗菌作用，对衣原体、放线菌和原虫也有效，但对立克次体、病毒无效。

磺胺药由外用、肠道用和全身用三类。后者有磺胺异恶唑、磺胺嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺甲氧嘧啶、

磺胺多辛等，它们口服吸收完全，血药浓度高，分布广（磺胺嘧啶可进入脑脊液），药物在肝内乙酰化灭活，由肾排泄，乙酰化的药物溶解度低，在酸性尿中更易析出结晶损伤肾脏，可加服碳酸氢钠预防。其他不良反应有恶心、呕吐、皮疹、药物热、溶血性贫血、粒细胞减少及肝损害。

用于肠道的磺胺药不易吸收，在肠道对位氨基游离发挥作用，如柳氮磺吡啶，有抗炎、抗菌作用，适于治疗溃疡性结肠炎。

外用磺胺要有磺胺米隆、磺胺嘧啶银、磺胺醋酰钠，分别用于皮肤粘膜绿脓杆菌、大肠杆菌感染，烧伤感染、眼部感染。

3. 甲氧苄啶（TMP）抑制二氢叶酸还原酶，使四氢叶酸不能生成而阻止核酸合成。TMP 本身有很强的抗菌作用，抗菌谱与磺胺药相似，但单用细菌易耐药，与磺胺药合用双重阻断叶酸代谢，抗菌作用增强几倍至数十倍，甚至可杀菌并减少耐药菌株的发生。也可和其他抗菌药合用。TMP 毒性低，但长期用可致四氢叶酸缺乏，需注意补充四氢叶酸。

4. 硝基呋喃抗菌谱广，抗菌作用强，细菌不易耐药，但毒性大，可致周围神经炎。呋喃妥因口服吸收快而完全，在体内半数被破坏，半数由肾排泄，血药浓度低，主要用于敏感菌引起的尿路感染。酸化尿液可增强其抗菌作用。呋喃唑酮口服吸收少，主治肠炎、菌痢，也用于弯曲杆菌引起的溃疡病。

5. 甲硝唑对体内外  $G^+$ 、 $G^-$  厌氧菌，肠内外阿米巴、阴道滴虫都有效。

## 项目 7 抗真菌药抗病毒药

1. 抗真菌药分为抗浅表真菌药、抗深部真菌药和广谱抗真菌药。

灰黄霉素结构似鸟嘌呤，能竞争性抑制鸟嘌呤进入 DNA 发挥抗真菌作用。口服治疗头癣、体癣、股癣、手足癣、甲癣等浅表真菌病，油脂食物和超微粒制剂增加吸收；局部用药无效。

两性霉素 B 和制霉菌素为多烯类抗深部真菌药，可选择性与真菌细胞膜的麦角固醇结合，破坏膜通透性而杀菌，对细菌和浅表真菌无效。两性霉素 B 口服、肌内注射难吸收，需静脉滴注，真菌性脑膜炎需鞘内注射。该药排泄慢，不良反应多，滴注时可致寒战、高热、恶心呕吐，有明显的心肝肾毒性。制霉菌素毒性更大，口服治疗消化道真菌感染，局部用于口腔、皮肤、阴道念珠菌感染。

唑类抗真菌药抑制真菌细胞色素  $P_{450}$  依赖酶，减少细胞膜麦角固醇合成，改变膜通透性使真菌死亡。

①克霉唑口服吸收差，不良反应多，仅用于局部浅表真菌病或皮肤粘膜的念珠菌病。②咪康唑口服难

吸收，不易透过血脑屏障，静脉滴注治疗多种深部真菌病，局部用于皮肤粘膜真菌感染。可致静脉炎、恶心呕吐、发热、心律失常等。③酮康唑口服易吸收，但抗酸药、M受体阻断药、H<sub>2</sub>受体阻断药影响其吸收，分布广，不易透过血脑屏障。抗菌谱广，口服用于浅表真菌感染和念珠菌病。有肝毒性、过敏反应、性激素紊乱。④氟康唑为三唑类，广谱高效，生物利用度高，可进入脑脊液，主要用于念珠菌病、隐球菌病，不良反应少。⑤伊曲康唑食物促进其吸收，亲脂性高，治疗浅表性真菌病和深部真菌病，不良反应少。

特比萘芬选择性抑制不依赖色素 P<sub>450</sub> 的角鲨烯环化酶，影响麦角固醇合成。属丙烯胺类抗真菌药，广谱，对皮肤真菌有杀灭作用，对念珠菌有抑菌作用，不良反应轻。

氟胞嘧啶在真菌细胞内转变为氟尿嘧啶抑制胸苷酸合成酶干扰 DNA 合成。口服吸收好，可进入脑脊液，治疗念珠菌病、隐球菌病。但用易耐药，与两性霉素 B 有协同作用。

2. 抗病毒药破坏病毒的结构、酶和复制机制而抗病毒。①阿昔洛韦和伐昔洛韦抑制 DNA 多聚酶，阻止 DNA 合成，适用于单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒感染和乙肝。口服难吸收，需静脉点滴，不良反应少。②碘苷抑制 DNA 复制而抗 DNA 病毒，毒性大，仅局部用于单纯疱疹病毒感染。③利巴韦林为广谱抗病毒药，防止甲、乙型流感，腺病毒肺炎，麻疹，甲型肝炎等。④阿糖腺苷在体内转变为三磷酸化物，抑制 DNA 合成静脉点滴治疗单纯疱疹病毒性脑炎，外用治疗角膜炎、不良反应轻微但有致畸作用。⑤齐多夫定治疗艾滋病的第一个药物，抑制 HIV 逆转录过程阻止其复制，减轻艾滋病症状，但可抑制骨髓。⑥金刚烷胺干扰 RNA 病毒穿入宿主细胞抑制其复制，用于防治亚洲甲型流感，也用于治疗震颤麻痹。

## 项目 8 抗结核病药及抗麻风病药

1. 抗结核病药很多，分为第一线药疗效高，毒性小如异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素等，第二线药疗效低，毒性大。

①异烟肼抑制结核杆菌特有的分支菌酸的合成抑制或杀灭该菌，口服吸收快而完全，分布广，穿透力强，可进入脑脊液和细胞内；在肝内乙酰化有快慢两种代谢类型代谢，代谢物和少量原型药由肾排泄。适用于各型结核病。不良反应发生率与剂量有关，可发生周围神经炎和中枢神经中毒症状、肝毒性、胃肠症状和过敏反应。VitB6 可防治神经毒性，用药期间要定期查肝功。

②利福平抑制细菌依赖 DNA 的 RNA 多聚酶，阻碍 mRNA 合成抗多种病原体。口服吸收快而完全，但受食物影响，个体差异大；穿透力强，可进入细胞、结核空洞、痰液及胎儿内，脑膜炎时脑脊液内药物浓度达血药浓度的 20%；在肝内脱乙酰基后仍有活性；由胆汁排泄，有肝肠循环。抗结核作用强，但单用细菌易耐药，故需与他药联合应用用于各类结核病及严重患者，也用于其他细菌引起的其他感染。可有胃肠症状、过敏反应和肝损害。本品系肝药酶诱导剂，对动物有致畸作用。利福平的衍生物利福喷丁、利福定抗菌谱同利福平，抗菌活性更强。

③乙胺丁醇对结核杆菌有较强的抑制作用，对耐链霉素、异烟肼的结核菌也有效，单用易耐药但较慢，与其他抗结核药无交叉耐药性。口服吸收好，不受食物影响分布广泛，不良反应少，但大剂量可致视神经炎。

④吡嗪酰胺吸收快分布广。抑制或杀灭结核菌，酸性环境下抗菌强。与异烟肼、利福平有协同作用，单用易耐药，与他药无交叉耐药。有肝毒性、抑制尿酸排泄。

⑤链霉素可抑制结核菌，穿透能力弱，易耐药，有耳毒性，与其他药合用于重症结核。应用渐少。

⑥对氨基水杨酸为二线抗结核药，抗菌作用弱，但细菌不易耐药，常见胃肠反应、过敏反应。

⑦氨硫脲为二线抗结核药，抗菌作用弱，不良反应有皮疹、肝肾损害、白细胞减少等。抗结核药应早期联合用药，规律用药，剂量适宜。

2. 抗麻风病药常用的有砒类如氨苯砒、苯丙砒，后者在体内转化为氨苯砒起作用，少用。氨苯砒口服吸收慢，分布于全身，病变部位浓度高，抑制麻风杆菌作用强，机制同磺胺药。易耐药，故需联合用药。常见溶血，大剂量可致肝损害，；早期或增量过快可发生“砒综合症”。氯法齐明抑制麻风杆菌作用慢，组织浓度高，排泄慢，与氨苯砒、利福平合用治疗个性麻风病。可使皮肤、角膜、分泌物染棕红色。利福平抗菌作用强、快、毒性小，但易耐药，需联合用药。疏苯咪唑疗效好、疗程短、无蓄积性，用于各型麻风病及对砒类过敏者，可诱发“砒综合症”。

#### 教学后记：

- 1、对一些重要药物要适当介绍其历史背景和研究进展，扩大学生的知识面；
- 2、努力培养学生的学习兴趣。
- 3、鼓励学生提出问题，努力提高学生的发现问题、分析问题和解决问题的综合能力，让学生形成

科学的学习和思维方式，为今后高效、严谨工作态度奠定基础。

4、突出学生主体。在讲授基本知识的基础上，尽量采用“互动式”、“引导式”如小组讨论、典型案例讨论、PBL、研究性教学、项目教学等方式，拓宽学生的思路，深化对知识的理解和掌握，促进他们积极和主动参与教学过程。

5、教师授课时必须把学习能力的培养贯穿在教学内容和过程的始终；重视实验动手能力培养，使学生熟悉科学研究的基本技能，了解药理学研究的实验设计和实验方法。

6、实验教学应尽量使用真实动物，让学生了解药理学知识的主要获取途径和体会真实的实验工作感受，同时利用标准病例、多媒体病例展示来讲解分析，组织讨论，整个教学过程让学生身临其境、感同身受。鼓励学生自愿组成药理学习研究兴趣小组，探讨药理学的有关知识。

## 《药理学实验实训》教案

### 实验项目： 任务一 药品标志识别、药房药品陈列和仓储

**教学目标及要求**（包括本项目要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、能正确地辨认并理解药物的剂型、批号、有效期限等药品说明书内容，准确无误地辨认、执行处方，正确地理解并指导患者选择最佳的剂量和合适地给药径。
- 2、观察常用药品的剂型，了解药品的批准文号、生产批号、有效期、失效期和包装标识的意义。了解麻醉药品、精神药品和医用毒性药品的使用管理办法。
- 3、能根据药品的类别，进行药品陈列。
- 4、学会药品的进出库等技能。

**5.课程思政：**严谨科学用药，做守护人民健康的第一责任人！强化遵纪守法和社会责任意识。

**教学重点及难点：**

**重 点：**药品标识及药品说明书解读；

**难 点：**虚拟药房管理与药品分类、陈列与出入库；

**学 时：**3 学时

**教学方法及手段：**老师讲解示范，学生操作

#### 教学内容及其过程

1、药品实物盒的收集与分发、学生分小组进行分类与总结；

观察、分析与总结实物药品包装盒上面的药品标识（药品种类、名称（通用名、化学名与商品名等）、规格、批文及其药理作用等信息；

2、练习 3D 药房的药品陈列与 VR 药房的请货配送：通过操作 3D 药房与 VR 药房，熟悉药店的布局与陈列等基本工作内容；

作业：1、药品标识分类的思维导图；

2、虚拟药房的布局图；

3、药品陈列（药学技能竞赛的 100 种药品）

## 实验项目： 任务二 药物剂量对药物作用的影响

教学目标及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

1. 观察不同给药剂量对药物作用的影响。

2. 练习小白鼠的捉拿和腹腔注射法。

**3.课程思政：** 尊重生命、爱护动物，科学严谨用药

教学重点及难点：

**重 点：** 药物量效关系的观察与评价；

**难 点：** 小白鼠的捉拿和腹腔注射法

**学 时：** 3 学时

教学方法及手段： 老师讲解示范，学生操作

**【作用原理】** 药物的效应和剂量在一定范围内成正比，称为量效关系。药物剂量决定药物在体内的浓度和作用强度，在一定范围内随着给药剂量的增加，药物的作用逐渐增强。超过这个范围，剂量过小，药物作用不明显或无药理作用；剂量过大，则可能出现中毒反应，甚至死亡。

**【实验动物】** 小白鼠。

**【实验仪器与材料】** 托盘天平 1 台、1ml 注射器、实验专用鼠笼子。

**【实验药品】** 2%水合氯醛溶液。

**【操作过程】**

1. 称重编号 取小白鼠 3 只，编号称其体重，分别放进 3 个鼠笼子里，观察 3 只小白鼠的正常

2. 分别腹腔注射 甲鼠 2%水合氯醛溶液 0.05ml/10g；乙鼠 2%水合氯醛溶液 0.15 ml/10g；丙鼠 2%水合氯醛溶液 0.5ml/10g。

3. 记录观察现象 观察小白鼠出现的反应，并记录反应发生的时间，然后进行比较。

**【操作要点】**

(1) 腹腔注射时，注射角度不宜太小，以免刺入皮下；进针部位不宜太高，刺入不能太深，以免伤及内脏。

(2) 给药剂量要计算准确。

### 【实验结果】

鼠号	体重/g	药物及药量	用药后反应及发生时间
甲			
乙			
丙			

### 作业：【讨论分析】

(1) 通过实验如何理解最小有效量、极量、常用量的概念？

(2) 了解剂量和效应的关系对临床用药有何重要的意义。(3) 实验报告

### 【安全用药指导】

合适的剂量是保证临床用药安全有效的基础。为保证药物的安全性，大多数情况下都应在超过最小有效量，但比最小中毒量小得多的剂量范围内选择剂量。对于某些安全范围小的药物，如地高辛、氨茶碱，即使治疗量可能出现毒性反应；有些药物的体内过程存在较大的个体差异，如苯妥英钠、地西洋，相同剂量在不同个体可能出现不同疗效或不良反应，在这些情况下，临床需采取剂量个体化。少数抢救患者，可能直接使用极量，如抢救有机磷中毒时，阿托品的用量要达“阿托品化”。除非特殊情况，临床上一般不用极量，更不能超过极量，如若引起医疗事故，可能会负法律责任。

## 实验项目： 任务三 给药途径对药物作用的影响

教学目标及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1、观察药物的给药途径不同对作用的影响
- 2、练习小白鼠的捉拿法和灌胃、腹腔注射（或）肌注法。

**3.课程思政：** 尊重生命、爱护动物，科学严谨用药

教学重点及难点：

重 点： 给药途径不同对药物作用的影响及其原因；

难 点： 小白鼠的捉拿法和灌胃

**学时：**3 学时

教学方法及手段：老师讲解示范，学生操作

[原理] 硫酸镁为导泻、利胆、降压和抗惊厥药。口服难吸收，并使肠内容物渗透压升高，水分吸收减少，肠容积增大，刺激肠蠕动而泻下；注射给药可使血中  $Mg^{2+}$  增加， $Mg^{2+}$  阻止运动神经末梢释放递质乙酰胆碱，使骨骼肌松弛。给药途径不同，有时可影响药物作用性质。

[动物] 小白鼠

[药品] 15%硫酸镁溶液 100ml 即可。5%氯化钙溶液 50ml (当出现中毒时，0.1ml / 10g 进行抢救。)

[器材] 大烧杯、托盘天平、1ml 注射器、小白鼠灌胃器。

[操作] 取小白鼠 2 只，称其体重并编号，分别放于大烧杯内，观察正常活动后以 15%硫酸镁溶液分别给药：甲鼠灌胃 0.1ml / 10g；乙鼠腹腔或肌注 0.1ml / 10g。观察两鼠的反应有何不同（也需要计时）。

[结果]

鼠号	体重	给药前情况	药物和药量	给药途径	用药后反应
甲				灌胃	
乙				腹腔或肌注	

作业：1、给药途径不同，在哪些情况下可使药物的作用产生质的差异？

2、实验报告

## 实验项目：任务四 有机磷酸酯类中毒及其解救

教学目标及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

1. 学会观察有机磷酸酯中毒的症状，比较阿托品与胆碱酯酶复活药的解毒作用。
2. 了解中毒和解毒的原理。

**3.课程思政：**尊重生命、爱护动物，科学严谨用药

教学重点及难点：

**重 点：**有机磷酸酯中毒的症状的判断；

**难 点：**解救药物的药理作用及合理用药

**学时:** 3 学时

**教学方法及手段:** 老师讲解示范, 学生操作

**【作用原理】** 有机磷农药在体内与胆碱酯酶形成磷酰化胆碱酯酶, 抑制胆碱酯酶的活性, 使酶不能分解乙酰胆碱, 组织中乙酰胆碱过量蓄积, 引起 M 样、N 样和中枢神经系统等中毒症状, 阿托品可与有机磷类化合物竞争, 与体内 M 受体结合, 阻断其有机磷的 M 样症状和部分中枢症状, 碘解磷定能迅速恢复胆碱酯酶活性, 解救有机磷的 N 样症状。从根本上解救有机磷中毒。

本实验用有机磷酸酯类的敌百虫致家兔中毒, 然后用阿托品及碘解磷定进行解救。

**【实验动物】** 家兔。

**【实验仪器与材料】** 5ml 注射器 1 支、10ml 注射器 2 支、针头 3 个、磅秤 1 台、量瞳尺 1 把。

**【实验药品】** 5%敌百虫溶液、0.1%硫酸阿托品溶液、2.5%碘解磷定溶液、酒精棉球。

**【操作过程】**

取家兔 2 只, 编号, 称重, 注意观察每只家兔下列指标, 如活动情况、呼吸(频率、幅度、节律是否均匀)、瞳孔大小、唾液分泌、大小便、肌张力及有无震颤等, 并做好记录。每只家兔按 2.0ml/kg 体重计算, 由耳缘静脉注射 5%敌百虫溶液, 观察上述各项指标的变化情况, 等待 25min 后家兔中毒症状明显时, 立即耳缘静脉给药。甲兔注射 0.1%硫酸阿托品溶液 1.0ml/kg, 乙兔注射 2.5%碘解磷定溶液 2.0ml/kg, 观察上述各项指标的变化情况, 观察和分析甲乙兔有何不同。

**【操作要点】**

(1) 如果注射敌百虫 20min 后, 仍无任何中毒症状, 可再注射 5%敌百虫溶液 0.5ml/kg。

(2) 观察完实验结果后, 甲兔再次耳缘静脉注射 2.5%碘解磷定溶液 2.0ml/kg, 以防死亡。

**【实验结果】** 将实验结果记录下表中。

兔号	体重/kg	药物及药量	瞳孔/mm	呼吸 / (次·分 <sup>-1</sup> )	唾液分泌	大小便	肌张力及震颤	活动情况
甲		用药前						
		5%敌百虫溶液/ml						
		0.1 阿托品溶液/ml						
乙		用药前						
		5%敌百虫溶液/ml						
		2.5%碘解磷定/ml						

**作业:**

**【讨论分析】**

根据实验结果, 分析敌百虫的中毒原理和阿托品、碘解磷定的解毒原理及作用特点。

**【安全用药指导】**

(1) 阿托品可缓解有机磷中毒引起的 M 样症状和部分中枢症状, 但对骨骼肌兴奋症状无效, 也不能使被抑制的胆碱酯酶复活, 故常与胆碱酯酶复活药氯解磷定合用治疗有机磷中毒。有机磷中毒患者对阿托品的敏感性比正常人及一般患者都低, 故用量应较大, 可不受药典规定极量所限。但也

不宜过量，以免阿托品中毒。一般先用较大剂量至“阿托品化”后再改用较小的维持量。

(2)阿托品化的主要指征为瞳孔扩大，皮肤变干，颜面潮红，肺部啰音减少或消失，意识好转。阿托品用量超过 5mg 时，即产生中毒，但死亡者不多，因中毒量 (5~10mg)与致死量 (80~130mg)相距甚远。急救口服阿托品中毒者可洗胃、导泻，以清除未吸收的阿托品。兴奋过于强烈时可用短效巴比妥类或水合氯醛；呼吸抑制时用尼可刹米。另外可皮下注射新斯的明 0.5~1mg, 每 15min1 次，直至瞳孔缩小、症状缓解为止。

(3)氯解磷定既能与体内游离的有机磷结合形成磷酰化氯解磷定，随尿液排出体外解毒；又能在体内与磷酰化胆碱酯酶中的磷酰基结合，而将其中的 AChE 游离，恢复其水解乙酰胆碱的活力，但仅对形成不久的磷酰化胆碱酯酶有效，已“老化”的酶的活力难以恢复，故用药越早越好。

## 实验项目：任务五 传出神经药对家兔血压的影响

教学目标及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

1. 观察传出神经系统药物对家兔血压的影响，联系其临床应用。
2. 通过实验掌握传出神经系统药物影响血压的作用机制及规律。

**3.课程思政：**尊重生命、爱护动物，科学严谨用药

教学重点及难点：

**重 点：**传出神经系统药物在血压方面的药理作用

**难 点：**传出神经系统药物在血压方面的作用机理及其合理用药

**学 时：**3 学时

教学方法及手段：老师讲解示范，学生操作

教学内容：

【作用原理】传出神经系统参与血压形成与调节的受体主要有  $\alpha$  受体、 $\beta$  受体、M 受体和 N 受体，这些受体的激动或阻断将引起血压的上升或下降。本次实验通过激动或拮抗这些受体，引起血压的改变，从而观察受体激动药和拮抗药之间的相互作用，分析药物的作用机制。

【实验动物】家兔。

【实验仪器与材料】兔用手术台、手术刀、手术剪、民用剪、眼科剪、止血钳、气管插管动脉插管、兔用压力换能器、兔用动脉套管、动脉夹、头皮静脉注射针头、血管钳、眼科镊、烧杯、弹簧夹、铁支架、电脑及记录装置、20ml 注射器、10 ml 注射器、1 ml 注射器、搪瓷盘、丝线、纱布，橡胶管。

【实验药品】3%戊巴比妥钠溶液、5%枸橼酸钠溶液、1%肝素溶液、生理盐水、0.01%肾上腺素溶液、0.01%去甲肾上腺素溶液、3%麻黄碱溶液、0.01%毛果芸香碱溶液，0.001%乙酰胆碱溶液、0.1%阿托品溶液。

【操作过程】

1.麻醉固定家兔 取家兔 1 只，称其重量，腹腔注射 3%戊巴比妥钠溶液 1.0ml/kg 体重，使其麻醉后，仰卧缚于手术台上。找到耳缘静脉，插入与注射器相连的头皮静脉注射针头，缓慢连续不间断地推注生理盐水。

2.气管插管 剪去颈部兔毛，正中切开颈部皮肤，分离气管。在气管下穿一线，轻提气管，做一倒“T”形切口，插入气管插管，结扎固定。

3.描记正常血压曲线 分离一侧颈总动脉，结扎其远心端，在与线结相隔适当距离处用动脉夹夹住其近心端，在靠近结扎处用眼科剪剪一“V”形小口，向心方向插入装有枸橼酸钠溶液或肝素溶液的动脉插管，结扎并固定动脉插管。动脉插管与压力换能器相连并连接在生物信号采集系统上，慢慢松开颈总动脉夹，描记正常血压曲线。

4.给药测量 打开电脑即可通过压力传感器，在电脑显示器屏幕上显示血压曲线。待显示一段正常血压后，由一侧耳缘静脉依次注入下列药品，观察给药后所引起的血压变化，待血压恢复原水平或平稳后，再给下一种药物。每次给药后再立即推入生理盐水 2~5ml，以将余药冲入静脉。观察每次给药后血压和心率的变化，并思考其变化原理。

给药顺序:

- |                  |          |
|------------------|----------|
| (1)0.01%肾上腺素溶液   | 0.1ml/kg |
| (2)0.01%去甲肾上腺素溶液 | 0.1ml/kg |
| (3)3%麻黄碱溶液       | 0.1ml/kg |
| (4)0.01%毛果芸香碱溶液  | 0.1ml/kg |
| (5)0.001%乙酰胆碱溶液  | 0.1ml/kg |
| (6)0.1%阿托品溶液     | 1ml/kg   |

3min 后再重复(1)(4)(5)并分别观察血压变化。

(7)阿托品溶液 1m/kg，3min 后给 0.1%乙酰胆碱溶液 2ml/kg，若有血压下降现象，再给同等量阿托品，重复给 0.1%乙酰胆碱溶液 2ml/kg，观察结果如何？

(8)1%烟碱溶液 0.1ml/kg,观察结果如何？

**【操作要点】**

- (1)为避免血栓形成，不给药时应连续、缓慢地推注生理盐水。
- (2)手术过程中注意避免损伤血管，如有出血要及时止血。
- (3)血管和神经都是易损伤的组织，剥离时要谨慎，原则上先神经后血管，先细后粗。

**【实验结果】**

编号	药物	剂量	血压/mmHg	
			给药前	给药后
1	肾上腺素			
2	去甲肾上腺素			
3	麻黄碱			
4	毛果芸香碱			
5	乙酰胆碱			

6	阿托品
7	乙酰胆碱
8	烟碱

作业:

**【讨论分析】**  
拟肾上腺素和抗肾上腺素药对血压各有何影响? 他们之间有什么样的相互作用?

**【安全用药指导】**  
皮下注射肾上腺素 0.25~0.5mg(0.25~0.5 支) 治疗支气管哮喘, 效果迅速但作用维持时间短, 3~5min 见效, 仅能维持 1h, 必要时每 4h 可重复注射一次; 在局麻药中加少量肾上腺素 (1:200000~500000), 使其浓度为 2~5  $\mu$ g/ml, 总量低于 0.3mg, 可减少局麻药的吸收而延长其药效, 并减少其毒副反应, 亦可减少手术部位的出血, 每次局麻使用剂量不可超过 300  $\mu$ g, 否则可引起心悸、头痛、血压升高等; 皮下注射肾上腺素 1:1000 溶液 0.2~0.5ml, 可用于治疗荨麻疹、花粉症、血清反应等, 必要时再以上述剂量注射一次。

肾上腺素用量过大或者皮下注射时误入血管后, 可以引起血压突然上升而导致脑溢血。器质性脑病、心血管病、青光眼、帕金森氏病、窒息类引起的循环虚脱及低血压、精神性神经疾病者谨慎使用肾上腺素; 高血压、器质性心脏病、冠状动脉疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进、洋地黄中毒、外伤性及出血性休克、心源性哮喘等患者禁用。

<b>实验项目： 任务六 地西洋的抗惊厥作用</b>
<p>教学目标及要求 (包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等):</p> <p>1. 观察地西洋对抗尼可刹米惊厥作用。</p> <p>2. 练习操作家兔的提拿及耳缘静脉注射方法。</p> <p><b>3. 课程思政:</b> 尊重生命、爱护动物, 科学严谨用药</p>
<p>教学重点及难点:</p> <p><b>重 点:</b> 以地西洋为代表的镇静催眠药的药理作用</p> <p><b>难 点:</b> 地西洋的作用机理及其合理应用</p> <p><b>学 时:</b> 3 学时</p>
<p>教学方法及手段: 老师讲解示范, 学生操作</p>
<p>教学内容:</p> <p><b>【作用原理】</b> 惊厥是由多种原因引起的中枢神经系统过度兴奋的一种症状。地西洋主要通过作用于 GABA — A 受体, 增加 <math>Cl^-</math> 通道开放频率, 增强 <math>\gamma</math> — 氨基丁酸能神经的功能而产生中枢抑制作用, 而尼可刹米对中枢有明显兴奋作用, 大剂量可致惊厥, 地西洋具有强大的抗尼可刹米所致惊厥作用。</p>

【实验动物】家兔。

【实验仪器与材料】磅秤、5ml 注射器。

【实验药品】25%尼可刹米溶液、0.5%地西洋、生理盐水。

【操作过程】

取健康家兔 2 只,分别称重编号。甲乙兔均由耳缘静脉注射 25%尼可刹米溶液 0.5ml/ kg ,待出现惊厥后(躁动、角弓反张等),甲兔立即由耳静脉注射 0.5%地西洋溶液 5mg/ kg ,乙兔耳静脉注射等容量生理盐水,观察它们的表现结果有何不同。

【操作要点】尼可刹米给药前地西洋准备好,出现惊厥表现时立即注射。

【实验结果】

兔号	体重/kg	药品名称	体征表征	解救药物	结果
甲		尼可刹米		地西洋	
乙		尼可刹米		生理盐水	

作业:

(1) 出现家兔的体征表现原因,解救结果有何不同,为什么?

(2)在临床使用上有何意义? (3) 实验报告

## 实验项目： 任务七 强心苷对离体蛙心的作用

教学目标及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）:

1.练习离体蛙心灌流法。

2.观察强心苷对离体蛙心的强心作用及其与钙离子的协同作用。

**3.课程思政:** 尊重生命、爱护动物,科学严谨用药

教学重点及难点:

**重 点:** 强心苷等药物的药理作用

**难 点:** 强心苷等药物的作用机理及其合理应用

**学 时:** 3 学时

教学方法及手段: 老师讲解示范, 学生操作

教学内容:

【实验原理】青蛙或蟾蜍等两栖类动物的离体心脏在一定条件下能存活较长时间,适用于观

察药物对离体心脏的作用。

强心苷是一类选择性作用于心脏的药物，具有正性脱力的作用。强心苷类与心肌膜上的Na<sup>+</sup>-K-ATP酶结合后，酶活性下降，使细胞内Na<sup>+</sup>增加，通过Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交换，使得细胞内

Ca<sup>2+</sup>增加，从而增强心肌的收缩性，表现为心搏收缩速度加快，心肌收缩力增强，使心搏输出量地加心动周期的收缩期缩短而舒张期相对延长。强心苷还可减慢心率，因其增强心肌收缩力，增加排血量，可反射性兴奋迷走神经，从而减慢心率。因强心苷对离体蛙心作用明显，利用低钙离体蛙心的功能，以观察药物的作用。

**【实验动物】**青蛙。

**【实验仪器与材料】**BL-420生物信息处理系统，张力传感器、提针、结板、结心实。所集心插管、铁架台、双凹夹、试管夹、手术纱布、烧杯(50ml)注射器(10ml)和吸管等。

**【实验药品】**0.025%毒毛花苷K、任氏液、低钙任氏液(Ca<sup>2+</sup>浓度为任氏液的1/4)和复钙溶液。

**【操作过程】**

### 1.离体蛙心标本制备

(1)取青蛙1只，用探针破坏脑和脊髓，仰位固定于蛙板之上。剪开胸廓、心包膜暴露心脏，穿线结扎右主动脉，于左主动脉穿线备用。

(2)在左主动脉上剪一“V”形小口，将有任氏液的蛙心插管插入，并在心脏收缩时通过动脉球，转向左后方插入心室，见到插管内的液面随着心搏上下波动后，将结扎紧并固定于套管小钩上。用滴管吸去套管内血液，换2~3次任氏液至洗净余血，以防止套管堵塞。

(3)剪断两根动脉，持套管提起心脏，从静脉窦以下把其余血管一起结扎，分离周围组织，在结扎处下剪断血管，使心脏离体。用任氏液连续换洗直至无血色，套管内保留1.5ml左右的任氏液。

2.固定离体蛙心 将蛙心套管固定于铁架台，用系有长线的蛙心夹夹住心尖，线的另一端连接张力传感器，打开BL-420生物信息处理系统，适当调节张力，描记正常的心脏搏动曲线。

3.给药并记录现象 待心脏活动稳定后，依次加入下列药物，并注意观察心率、振幅、节律的变化。

(1)套管内换入等容积低钙任氏液，制作心功能不全的病理模型。

(2)当心肌收缩显著减弱时，向套管内滴加0.025%毒毛花苷K 0.1~0.2ml，并观察其正性肌力作用。

(3)作用明显时，再向插管内加入1%氯化钙0.1ml。

(4)待作用稳定后，每隔30s向插管内加0.025%毒毛花苷K 0.1ml，直至心脏停搏。**【操作要点】**

**【操作要点】**

(1)制备标本时，应小心插管，避免损伤心脏(包括静脉窦)。

(2)勿混用加药滴管，加药量根据反应敏感情况，应由小到大，加药后立即用滴管搅匀

(3)随时滴加任氏液于心脏表面，以保持心肌细胞存活。

**【实验结果】**根据结果数据，计算出心脏波动曲线各段的振幅、频率和节律。

心脏功能	给药情况				
	任氏液	低钙任氏液	治疗量毒毛花苷K	氯化钙	中毒量毒毛花苷K
心搏振幅/mm					
心率/(次·分 <sup>-1</sup> )					
心脏节律					

作业：

1、根据实验结果，分析离体蛙心在给予不同浓度毒毛花苷 K 及氯化钙溶液后，各项检测数据有何变化，并分析原因。

2、实验报告

## 实验项目： 任务八 硫酸链霉素神经阻滞作用及解救

教学目标及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

- 1.观察家兔硫酸链霉素的中毒表现。
- 2.练习硫酸链霉素阻断神经肌肉接头的毒性反应及解救方法。

**3.课程思政：**尊重生命、爱护动物，科学严谨用药，细心观察药物不良反应并进行积极抢救！救死扶伤、甘于奉献、时间就是生命。

教学重点及难点：

**重 点：**链霉素药物的抗菌作用及抗菌谱

**难 点：**链霉素药物的不良反应及其解救

**学 时：**3 学时

教学方法及手段：老师讲解示范，学生操作

教学内容：

**【作用原理】**链霉素为氨基糖类药物，在大剂量静脉滴注或腹腔注射时，其与血液中的钙离子络合，体内游离的钙离子浓度下降，抑制了钙离子参与的 Ach 的释放，主要表现为四肢肌肉松弛，严重者还会出现呼吸肌麻痹，出现呼吸困难导致死亡，而钙剂可以解救链霉素的急性中毒。

**【实验动物】**家兔。

**【实验仪器与材料】**磅秤、剪刀、注射器和酒精棉球。

**【实验药品】**25%硫酸链霉素溶液和 5%氯化钙注射液。

**【操作过程】**

取家兔 2 只，分别称体重，观察甲乙兔在给药前生命活动及肌张力情况。然后每只家兔

由耳静脉注射 25%硫酸链霉素 1ml/kg，注意一定要缓慢注入并观察家兔的生命活动情况。待家兔中毒症状出现后立即由另一侧耳静脉注射 5%氯化钙溶液 2ml/kg，进行抢救，注意观察甲兔生命活动有何变化，乙兔不注射氯化钙解救作对照有何变化？

**【操作要点】**

- (1)注射硫酸链霉素时不宜过快，出现中毒症状立即停止给药。
- (2)注射硫酸链霉素前氯化钙注射液同时准备好，抢救操作要迅速。

**【实验结果】**

兔	体重	活动情况	药物及剂量	中毒表现	抢救药物	解救效果
甲						
乙						

作业：

- 1、解释甲乙兔的中毒现象及钙剂解救机制。
- 2、实验报告

教案制订人：聂利华（生物工程系）