

### （一）药理学的性质与任务：

药理学(pharmacology)是一门研究药物与机体相互作用及作用规律的学科。

药理学的主要学科任务有三：1 阐明药物作用及作用机制，帮助医药卫生工作者正确地合理用药，发挥药物的治疗效果，防治不良反应，指导临床合理用药，提高药物疗效、减少不良反应的发生率和严重程度；2 为寻找新药、发掘祖国医药学遗产提供线索--即是新药研究的重要组成部分；3 对阐明生物机体的生物化学及生理学现象提供重要的科学资料--是推动生命科学发展的学科之一。

总之，药理学是一门桥梁学科，中介医学和药学、基础医学和临床。药理学为合理用药提供基本理论、基本知识和科学的思维方法。

药物(drug)的定义(狭义)：是用于治疗、预防和诊断疾病或计划生育等的化学物质，这些物质能影响机体(包括病原体)的生理机能及生化过程，并对用药者产生有益的效果。(广义)：凡能影响机体功能和/或细胞代谢的化学物质都属药物范畴。

毒物：在较小剂量对机体产生毒害作用，损害机体健康的化学物质。

注意：药物与毒物之间是没有明显界限的，但它们的剂量范围的不同

药理学(pharmacology)主要研究两方面的内容，一方面研究药物对机体的作用及作用原理，即药物效应动力学

(pharmacodynamics)

，简称药效学；另一方面研究药物在体内的过程，即机体对药物处置的动态变化，包括药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的演变过程，称为药物代谢动力学

(pharmacokinetics)，简称药动学。这两个过程同时进行，相互联系。

药理学研究方法：在严格控制的条件下，从各个水平(整体、器官、组织、细胞、亚细胞和分子)观察药物的作用和作用原理。所采用的研究手段来自各相关学科：生理学、生化学、免疫学、形态学、行为学、分子生物学等。按研究对象分为：

实验药理学：对象为动物

实验治疗学：对象为动物病理模型

临床药理学：对象为人

### （二）药理学发展简史

#### 1、早期的经验积累，如：

★公元一世纪的《神农本草经》，收载药物 365 种，许多药物的作用和应用被现代医学承认。

★唐代的《新修本草》，是我国第一部药典，收载药物 884 种。

★明朝李时珍的《本草纲目》，是一科学巨著，历时 27 载，全书 190 万字、共 52 卷、收载药物 1892 种、方剂 11000 多条、插图 1160 幅。全世界广为传播，是药物发展史上的光辉一页。

#### 2、相关学科的发展

★天然药物活性成分的提取：如吗啡、奎宁、阿托品、依米丁、土的宁、可卡因等。

★化学、生理学的进展促成了药理学的诞生，R. Buchheim 创建了药理学学科，成为全世界第一位药理学教授。

★药理学与相关学科相互渗透，彼此借鉴和促进，已衍生出许多分支学科。

### （三）药理学在新药研究与开发中的地位

新药的定义：指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。新药研究过程大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测(post-marketing

surveillance)三个阶段。

临床前研究由药化学和药理学两部分内容组成,前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等,后者包括以符合《实验动物管理条例》(1998年,中华人民共和国科技部)的实验动物为研究对象的药效学、药代动力学及毒理学研究,目的在于保证用药的安全、有效、可控。临床前药理研究是整个新药评价系统工程中不可逾越的桥梁阶段,其所获结论对新药从实验研究过渡到临床应用具有重要价值。

新药的临床研究一般分为四期。I期临床试验是在正常成年志愿者身上进行初步的临床药理学及人体安全性评价试验,是新药人体试验的起始阶段,为后续研究提供科学依据。I期:开放,20~30例,摸索剂量。II期临床试验为随机双盲对照临床试验,目的是选定最佳临床应用方案。II期:盲法、随机,≥100对。III期临床试验是新药批准上市前,试生产期间,扩大的多中心临床试验,目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察。新药通过该期临床试验后,方能被批准生产、上市。III期:盲法、随机,≥300例。IV期临床试验是上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性评价,在广泛长期使用的条件下考察疗效和不良反应,该期对最终确立新药的临床价值有重要意义。IV期:开放,>2000例。

## 第一节 药物的基本作用

### 一、药物作用与效应

药物作用(pharmacological

action)是药物与靶部位间的初始作用,是动因。有其特异性(specificity)

。药理效应(pharmacological

effect)是机体对药物的反应,是结果。药理效应的专一性称选择性(selectivity)。作用(action)与效应(effect)意义相近,通常二者通用。以 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药为例区分特异性和选择性。由于不同部位可有相同受体分布,特异性高者选择性不一定高。

药理效应的基本类型和选择性是药理学中药物分类的主要依据,又是临床用药时选择药物和制定治疗方案的依据。机体组织细胞的结构与药物药理效应的选择性有关。

### 二、治疗作用与不良反应

#### 1. 治疗作用

治疗作用(therapeutic

effect)指药物所产生的,符合临床用药目的作用。根据治疗作用的(1)对因治疗(etiological

treatment)是指针对病因的治疗(治本),例如应用抗生素类杀灭或抑制致病微生物,应用解药促进体内毒物消除等;

#### (2)对症治疗(symptomatic

treatment)。指改善症状的治疗(治标),例如高热时应用解热镇痛药阿司匹林,降低体温解除发热给病人带来的痛苦。有时对症治疗对维持重要生命指标,赢得对因治疗的时机非常重要,例如对休克、心力衰竭、脑水肿、惊厥等临床急症分秒必争地进行抢救多属对症治疗。

(3) 补充疗法(supplement therapy)又称代替疗法,可纠正发病原因并改善症状。但补充疗法并非针对原发病灶,亦不直接针对症状,与对因治疗和对症治疗均有区别。

## 2. 不良反应

药物所引起的不符合药物治疗目的,并给病人带来痛楚或危害的反应称为不良反应(adverse drug reaction, ADR)。药物与毒物之间是没有明显界限的,因此药物的治疗作用和不良反应是其本身固有的两重性作用。药物的不良反应主要有以下几类:

### (1) 副作用(side

reaction)是非治疗目的的药理效应。指药物在治疗剂量时引起的,与治疗目的无关的作用,给病人带来轻微的不舒适或痛苦,多半是可以恢复的功能性变化。副作用是药物本身所固有的作用。产生副作用的原因是药物选择性作用差,作用所涉及的范围广泛。当其某一效应被用作治疗目的时,其它效应就成了副作用。副作用一般是可预料并可以避免或减轻的,例如麻黄碱在解除支气管哮喘时,也兴奋中枢神经系统,引起失眠,同时给予镇静药可对抗其中枢兴奋作用。

### (2) 毒性反应(toxic

reaction)一般是用量过大或用药时间过长,药物在体内蓄积过多引起的严重不良反应。有时用药量不大,但机体对药物过于敏感也能出现毒性反应。绝大多数药物都有一定的毒性,例如治疗慢性心功能不全的药物地高辛过量可引起心律失常等。短期内过量用药引起的毒性称急性毒性(acute

toxicity),多损害循环、呼吸及神经系统功能。长期用药时由于药物在体内蓄积而逐渐发生的毒性称为慢性毒性(chronic

toxicity),常损害肝、肾、造血器官及内分泌等器官的功能。药物的致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)、致突变(mutagenesis)作用属于慢性毒性中的特殊毒性。

### (3) 后遗效应(after

effect)是指停药后血浆药物浓度下降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如服用巴比妥类催眠药后,次晨仍有困倦现象;长期应用肾上腺皮质激素后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复等。注意区分副作用与后遗效应:两者浓度不同;作用性质不同。

### (4) 变态反应(allergic

reaction)是药物引起的免疫反应,包括免疫学中的各种免疫反应,反应性质与药物原有效应无关。

影响药物不良反应发生的原因:机体的生理病理状况、性别、年龄、遗传因素、用药剂量、用药时间等许多因素。此外,药物相互作用、环境因素以及机体的自身内环境的稳定情况均可影响不良反应的发生。例如,头孢菌素类能增强氨基糖苷类的肾毒性。

## 第二节 药物剂量与效应关系

药理效应的强弱与其剂量大小或浓度高低呈一定关系,即剂量-效应关系(dose-effect

relationship),简称量效关系(dose-effect

relationship)。以药理效应的强度为纵座标,药物剂量或浓度为横座标作图表示量效关系的曲线即为量效曲线(dose-effect

curve)。

药理效应按性质可分为量反应和质反应两种情况。效应的强弱呈连续性量的变化者,叫做量反应(graded

response),如血压的升降等。将横座标的剂量或浓度改为以对数剂量或对数浓度表示,以效应强度为纵座标作图则曲线呈对称的 S 型;

药理效应不随药物剂量或浓度的增减呈连续性量的变化,而表现为反应性质的变化,则称为质反应(quantalresponse)。质反应以阳性或阴性、全或无(all-or-none)的方式表现,如存活或死亡等。

量效曲线在药理学上有重要意义,分析 S 形量效曲线,可解释如下概念:希望掌握这些概念的定义和意义。

1 最小有效量(minimal effective dose)或最小有效浓度(minimal effective

concentration)系指能引起效应的最小药量或最小药物浓度,亦称阈剂量或阈浓度(threshold

dose or concentration)。

2 半数有效量(50% effective dose, ED50)在量反应中指能引起 50%最大反应强度的药量,

在质反应中指引起 50%实验对象出现阳性反应时的药量。以此类推,如效应为惊厥或死亡,则称为半数惊厥量(50%

convulsion)或半数致死量(50% lethal dose, LD50)。药物的 ED50 越小,

LD50 越大说明药物越安全,一般常以药物的 LD50 与 ED50 的比值称为治疗指数(therapeutic

index, TI),用以表示药物的安全性。但如果某药的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行,则 TI 值不能完全反映药物安全性,故有人用 LD5 与 ED95 值或 LD1 与 ED9 之间的距离表示药物的安全性。表示药物的安全性的指标有两个:治疗指数和安全范围(更可靠)。

3 最大效应(maximal effect, Emax)

在反应系统中,随着剂量或浓度的增加,效应强度也随之增加,当效应增强到最大程度后虽再增加剂量或浓度,效应不再继续增强,这一药理效应的极限称为最大效应或效能(efficacy)。

4 个体差异(individual

variability)量效曲线上的某个点是在该条件时一组实验动物产生效应的平均值。5 效价强度(potency)用于作用性质相同的药物之间的等效剂量的比较,

达到等效时所需药量较小者效价强度大,所用药量大者效价强度小。

效能和效价强度反映药物的不同性质(图 2-3),二者具有不同的临床意义,在临床用药时可作选择药物和确定剂量的依据。例如氢氯噻嗪排钠利尿作用的相对效价强度明显大于呋塞米,但后者的最大效能却远远大于前者;重症水肿患者宜选用高效能的呋塞米以获得较好的利尿效果。

6 斜率(slope)

量效曲线在效应量的 16%~84% 区间大致呈直线,该段直线与横坐标夹角的正切值称量效曲线的斜率。斜率大的药物说明药量的微小变化即可引起效应的明显改变。

### 第三节 构效关系

化学结构相似的药物可通过同一机制发挥作用,引起相似或相反的效应。药物结构的改变,包括其基本骨架、侧链长短、立体异构(手性药物)、几何异构(顺式或反式)的改变均可影响药物的理化性质,进而影响药物的体内过程,影响药效乃至毒性。药物的结构与药理活性或毒性之间的关系称为构效关系(structure

activity

relationship)。了解药物的构效关系不仅有利于深入认识药物的作用,指导临床合理用药,而且在定向设计药物结构,研制开发新药方面都有重要意义。

### 第四节 药物作用机制

药物与机体生物大分子之间的相互作用常称作药物作用机制(mechanism of

action)。药物的作用几乎涉及生命代谢活动过程的所有环节,因此药物的作用机制十分复杂。

#### 一、酶(enzymes)

例如奥美拉唑(omeprazole)抑制胃粘膜的 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP 酶,减少胃酸分泌;

#### 二、离子通道(ion channels)

离子通道系细胞内外物质的被动转运中的一种途径。通道的开放或关闭影响细胞内外无机离子的转运,能迅速改变细胞功能,引起神经兴奋,心血管收缩或腺体分泌。例如:激活 N-胆碱受体可引起 Na<sup>+</sup>通道开放;激活 GABA 受体可引起 Cl<sup>-</sup>通道开放。

#### 三、核酸(nucleic acid)

例如抗癌药氟尿嘧啶(flourouracil)通过阻断 DNA 的合成而抑制肿瘤细胞生长;磺胺类(sulphonamides)抗菌药通过抑制细菌。

#### 四、免疫系统(immune system)

如免疫抑制药如环孢素(cyclosporin),可用于抑制器官移植后的排异反应、自身免疫疾病及 Rh 阳性新生儿溶血病等。免疫增强药多作为辅助治疗药物用于免疫缺陷疾病如艾滋病、慢性感染及癌症等。

#### 五、基因(gene)

基因治疗与基因工程药物治疗不同,前者是把经过遗传修饰的基因导入体内,通过基因的表达发挥效应;后者则是将修饰基因的细胞产物作为药物应用于病人发挥治疗作用。

基因治疗是指通过基因转移方式将正常基因或其它有功能的基因导入体内, 并使之表达以获得疗效。

基因工程药物是指应用基因工程技术生产的药品, 这类药物是将目的基因与载体分子组成重组 DNA 分子后转移到新的宿主细胞系统, 并使目的基因在新的宿主细胞系统内进行表达, 然后对基因表达产物进行分离、纯化和鉴定, 大规模生产目的基因表达的产物。已应用的产品有人胰岛素、干扰素类等。

## 六、其他

有些药物通过简单的物理化学作用, 如酸碱反应、渗透压改变、氧化还原(自由基清除)等改变机体内环境。还有些药物补充机体所缺乏的物质, 如维生素、多种元素等。

## 七、受体(见后)

### 第五节 药物受体的概念和药物与受体相互作用的学说

#### 一、受体的概念

受体是对生物活性物质具有识别能力并可与之选择性结合的生物大分子。多数受体存在于细胞膜上, 并镶嵌在双层脂质的膜结构中(胞膜受体), 少数受体存在于细胞内(胞浆受体)。与受体特异性结合的生物活性物质称为配体(ligand), 受体都有内源性配体。配体与受体大分子中的一小部分结合, 该结合部位叫做结合位点或受点(binding site)。

受体具有如下特性: (1) 灵敏性(sensitivity) (2) 特异性(specificity) (3) 饱和性(saturability) (4) 可逆性(reversibility) (5) 多样性(multiple-variation) (6) 含量极微 (7) 存在受体后信息放大系统

#### 二、药物与受体相互作用的学说

##### (一) 占领学说(occupation theory)

该学说认为受体只有与药物结合才能被激活并产生效应, 而效应的强度与被占领的受体数量成正比, 全部受体被占领时出现最大效应。

修正后的占领学说: 药物与受体结合不仅需要亲和力, 而且还需要有内在活性才能激动受体而产生效应。

1956 年 Stephenson 认为, 药物只占领小部分受体即可产生最大效应, 未经占领的受体称为储备受体(spare

receptor)。因此, 当不可逆性结合或其它原因而丧失一部分受体时, 并不会立即影响最大效应。进一步研究发现, 内在活性不同的同类药物产生同等强度效应时, 所占领受体的数目并不相等。激动药占领的受体必须达到一定阈值后才开始出现效应。当达到阈值后被占领的受体数目增多时, 激动效应随之增强。阈值以下被占领的受体称为沉默受体

(silent

receptor)。

## (二) 速率学说(rate theory)

该学说认为药物作用最重要的因素是药物分子与受体结合与分离的速率，即药物分子与受体碰撞的频率。药物作用的效应与其占领受体的速率成正比，效应的产生是一个药物分子和受体相碰撞时产生一定量的刺激，并传递到效应器的结果，而与其占领受体的数量无关。

## (三) 二态模型学说(two model theory)

此学说认为受体的构象分活化状态( $R^*$ )和失活状态( $R$ )。 $R^*$ 与  $R$  处于动态平衡，可相互转变。在无药物作用时，受体系统无自发激活。加入药物时则药物均可与  $R^*$  和  $R$  两态受体结合，其选择性决定于亲和力。激动药与  $R^*$  状态的受体亲和力大，结合后可产生效应；而拮抗药与  $R$  状态的受体亲和力大，结合后不产生效应。当激动药与拮抗药同时存在时，两者竞争受体，其效应取决于  $R^*$ -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  $R$  均有不同程度的亲和力，因此它既可引起较弱的效应，也可阻断激动药的部分效应。

## 第六节、药物受体反应动力学

### 1. 药物反应动力学基本公式

药物与受体的相互作用首先是药物与受体结合，结合后产生的复合物仍可解离。配体（包括药物）与受体结合的化学力主要有共价键、离子键、偶极键、氢键以及范德华引力等，其中离子键较常见。药物与受体之间可有多多个结合部位，各结合部位可能存在不同的化学键。

药物作用的第一步是与受体结合，按质量作用定律：（A: 药物，R:受体，AR: 药物受体复合物，E:效应）

（ $K_D$  是解离常数）

因为  $RT=[R]+[AR]$  ( $RT$ : 受体总量)，代入上式：

根据占领学说的观点，受体只有与药物结合才能被激活并产生效应，而效应的强度与被占领的受体数量成正比，全部受体被占领时出现最大效应。由上式可得：

该公式是药物反应动力学的基本公式，Langmuir 公式。

设 ( $r$  为药物受体结合百分率)，则可得：

当 50%受体被占领时， $K_D=A$ 。

KD 反映 L 与 R 的亲合力，为引起 50%效应时所需药物剂量；KD 越大，药物与受体的亲合力越小。

pD<sub>2</sub> 值：为 KD 的负对数，产生 50%最大效应时的激动剂的摩尔浓度的负对数（EC<sub>50</sub> 的负对数）。pD<sub>2</sub> 值的大小与亲和力的高低呈正变关系。其意义是引起 50%效应激动药摩尔浓度的负对数。此参数适合所有的受体与配体。

## 2. 量-效公式的直线化

Langmuir 方程是双曲线类型，不便进行回归分析，可用以下方法直线化。

(1) Scott 比值法 (2) Lineweaver-Burk 双倒数法 (3) Scatchard 比值法 (4) Hill 对数法 (5) Schil 法

应当指出不同方法估算出的 KD 和 E<sub>max</sub> 有一定的差异，上述不同方法估算的

E<sub>max</sub> 代入 Hill 式中，计算 KD 值也有差异。

## 第七节、激动药与拮抗药

根据与受体相互作用的情况,可将药物分为激动药、拮抗药等类型。

### （一）激动药(agonist)

激动药为既有亲和力又有内在活性的药物，它们能与受体结合并激动受体而产生效应。

完全激动药(full agonist)有较强的亲和力和较强的内在活性 ( $\alpha=1$ )，可产生较强的效应，如吗啡。

部分激动药(partial

agonist)有较强的亲和力，但内在活性不强 ( $\alpha<1$ )。部分激动药只引起较弱的效应，有时还可以对抗激动药的部分效应，即表现部分阻断作用，如喷他佐辛。

反转激动药 (inverse agonist) 或负性拮抗药(negative

antagonist)：引起与原来的激动药相反的生理效应。如苯二氮卓类的 ethyl β-carboline

3-carboxylate

(β-CCE)可产生与地西泮(diazepam)完全相反的作用，即产生焦虑和惊厥作用。

### （二）拮抗药(antagonist)

拮抗药是有较强的亲和力，而无内在活性( $\alpha=0$ )的药物。

根据拮抗药与受体结合是否有可逆性而将其分为：竞争性拮抗药(competitive

antagonists)：能与激动药竞争相同受体，其结合是可逆的。通过增加激动药的剂量与拮抗药竞争结合部位，最终能使量效曲线的最大效应达到原来的高度。当存在不



同浓度的竞争性拮抗药时，激动药量效曲线逐渐平行右移，但最大效应不变(图 2-6A)。竞争性拮抗药与受体亲和力通常用  $pA_2$  表示，即  $pA_2$  值只适用于竞争性拮抗药的大小，反映竞争性拮抗药对相应激动药的拮抗程度。在实验系统中加入拮抗药后，若 2 倍浓度的激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药引起的效应，则所加入拮抗药的摩尔浓度的负对数称为  $pA_2$  值。

非竞争性拮抗药(noncompetitive antagonists): 拮抗药与受体结合是相对不可逆的，它能引起受体构型的改变，从而干扰激动药与受体的正常结合，而激动药不能竞争性对抗这种干扰，因此，增大激动药的剂量也不能使量效曲线的最大作用强度达到原来的水平。随着此类拮抗药剂量的增加，激动药量效曲线逐渐下移。 $pD_2'$  是非竞争拮抗剂的亲和力参数，又称减活指数，是指使激动剂的最大效应降低一半时，非竞争拮抗剂克分子浓度的负对数。

## 第八节、跨膜信息传递与细胞内信使

生物信息的特征：1) 级联反应；2) 网络结构；3) 多样性；4) 可逆性

### (一) 根据跨膜信息传递机制对受体的分类

#### 1. G 蛋白偶联受体

配体通过 G 蛋白偶联受体将配体带来的信号通过第二信使环磷酸腺苷(cAMP)、肌醇三磷酸(inositol-1,

4,

5,-triphosphate)、二酰甘油(diacelglycerol, DG) 以及  $Ca^{2+}$  传导至效应器，产生生物效应。

G 蛋白偶联受体有共同的基本结构，可分为四种主要类型，即兴奋型 G 蛋白( $G_s$ )，

抑制型 G 蛋白( $G_i$ )，转导素(transducin,

$G_t$ ) 及  $G_o$ 。由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种亚基组成的三聚体，激活时分解为  $\alpha$  亚基与  $\beta\gamma$  二聚体。 $\alpha$  亚基与鸟苷二磷酸(GDP) 结合并与配体受体复合物偶合，继之可使 GDP 被鸟苷三磷酸(GTP) 置换成  $\alpha$ -GTP 复合物，从与受体结合中释放出来、并与反应体分子相互作用。 $\alpha$  亚基本身有 GTP 酶活性，使与  $\alpha$  结合的 GTP 水解，又成为 GDP, 恢复  $\beta\gamma$ -GTP 状态而进入循环。

#### 2. 配体门控离子通道受体

离子通道按生理功能分类，可分为配体门控离子通道及电压门控离子通道。

配体门控离子通道受体(ligand gated ion channel

receptor) 由配体结合部位与离子通道两部分构成，当其配体结合后，受体变构使通道开放或关闭，改变细胞膜离子流动状态，从而传递信息。

#### 3. 酪氨酸激酶受体

胰岛素及一些生长因子的受体本身具有酪氨酸蛋白激酶的活性，称为酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase

receptor)。这些受体都是跨膜糖蛋白，胞外部分构成结合域以结合配体，

中间有 20 多个疏水氨基酸构成的跨膜段，胞内有可被磷酸化的酪氨酸残基。如胰岛素受体或生长因子受体

#### 4. 细胞核激素受体

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(cell nuclear hormone receptor)。所形成的激素受体复合物，在细胞核中产生作用。细胞核激素受体本质上属于转录因子(transcript factor)，激素则是这种转录因子的调控物。

#### 5. 细胞因子受体

细胞因子包括白细胞介素(interleukins)、红细胞生成素(erythropoietin)等在体内的受体称为细胞因子受体(cytokine receptor)。

#### 6. 其它酶类受体

鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase)也被认为是一受体系统，存在两类鸟苷酸环化酶，一类为膜结合酶，另一类存在于胞浆中。

(二) 细胞内信号传导：从下图进行分析，从分子生物学角度看，细胞信息传递是以一系列蛋白质的构型和功能改变，引发瀑布式级联反应的过程。

第一信使系指细胞外信使物质。大多数第一信使不进入细胞，而是与靶细胞膜表面的特异受体结合，进而改变受体的构象。激活的受体能引起细胞某些生物学特性的改变，如膜对某些离子通透性及膜上某些酶活性的变化等，从而调节细胞功能。

第二信使为第一信使作用于靶细胞后刺激胞浆内产生的信息分子，是胞外信息与细胞内效应之间必不可少的中介物。

第三信使是指负责细胞核内外信息传递的物质，包括生长因子、转化因子等。它们传导蛋白以及某些癌基因产物，参与基因调控，细胞增殖和分化，以及肿瘤的形成等过程。

#### (三) 受体与细胞内信息传导系统

众多种类的受体与细胞内信使，受体与效应器之间存在着复杂的调节机制。

### 第一节：药物的体内过程

从药物进入机体至排出体外的过程称药物的体内过程，也称人体对药物的处置(disposition)过程。它包括药物在体内的吸收、分布、生物转化和排泄。其中，吸收、分布与排泄统称机体对药物的转运，生物转化又称药物转化。

#### 一、药物通过生物膜的转运

药物在体内的转运与转化都要通过具有复杂分子结构与生理功能的生物膜（包括细胞膜及各种细胞器的亚细胞膜），药物通过生物膜的能力主要决定于药物的脂溶性、解离度及分子量，其转运机制可分为被动转运（passive

transport）和载体转运（carrier transport）两大类。

#### （一）被动转运

被动转运又名“下山”或顺流转运，它是指药物依赖于膜两侧的浓度差从高浓度一侧通过物理扩散过程经生物膜向低浓度一侧的转运过程。该过程不消耗细胞能量、无饱和现象、不被其他转运物质所抑制。被动转运包括滤过和简单扩散。

1. 滤过（filtration）是指药物通过亲水膜孔的转运。

#### 2. 简单扩散

简单扩散（simple

diffusion）又称被动扩散，是药物转运的一种最常见、最重要的形式。简单扩散的速度主要决定于膜两侧的药物浓度梯度以及药物的脂溶性。脂溶性越大（油水分布系数越大）、浓度梯度越高，扩散就越快。

多数药物是弱酸或弱碱，在体内以解离和非解离两种形式存在。药物解离度受其  $pK_a$  值及所在溶液的  $pH$  值。根据离子障的原理（非离子型药物易于通过生物膜，而离子型药物则被限制在膜的一侧），其关系可用 Handerson-Hasselbalch 氏方程式表示。

当  $pH=pK_a$  时，则  $[HA]=[A^-]$ ， $[B]=[BH^+]$ ，即  $pK_a$  值——是弱酸性或弱碱性药物在 50%解离时溶液的  $pH$  值。通常， $pH$  值较高（碱化），酸性药物解离多，碱性药物解离少。 $pH$  值较低（酸化），酸性药物解离少，碱性药物解离多。每个药物都有固定的  $pK_a$  值。从一般规律来看，弱酸性药物

$pK_a$  值越低，酸性越强，弱碱性药物的  $pK_a$  值越高，则碱性越强。注意： $pK_a$  值不是药物自身的  $pH$  值。

应指出，极弱的弱酸性药物（如异戊巴比妥， $pK_a=7.9$ ）或极弱的弱碱性药物（如地西洋， $pK_a=3.3$ ）在机体生理性  $pH$  值范围内基本上是非解离的，其扩散较快， $pH$  值变化对其影响不大；较强的弱酸性药物（如色甘酸钠， $pK_a=2.0$ ）或较强的弱碱性药物（如胍乙啶， $pK_a=11.4$ ）在生理性  $pH$  值范围内基本上解离的，其扩散困难， $pH$  值变化对其影响也不大。

#### （二）载体转运

载体转运是指细胞膜上的载体与药物结合，并载运它到膜另一侧的过程。包括主动转运（active

transport）与易化扩散（facilitated diffusion）。

#### 1. 主动转运

主动转运又称“上山”或逆流转运。它的特点是：①逆浓度梯度或逆电化学梯度透过细胞膜；②细胞膜的载体对药物有特异的选择性；③消耗细胞能量；④竞争性抑制；⑤转运过程有饱和现象

#### 2. 易化扩散

易化扩散与主动转运有相似之处，如有饱和现象，也受代谢抑制物的影响等，但不同的是易化扩散不能逆浓度梯度移动，也不耗能。此外，还有一些物质如某些大分子及重金属等可通过胞饮（pinocytosis）或入胞（endocytosis）的形式而被转运。

## 二、吸收

吸收（absorption）是指药物从给药部位进入血液循环的过程。应注意药物吸收的速度和程度。药物的吸收速度能影响药物产生作用的快慢，而药物的吸收程度可影响其作用的强弱。根据给药方法与吸收部位不同，可将其分为经消化道内吸收与消化道外吸收。

### （一）消化道内吸收

#### 1. 从口腔吸收

片剂舌下（sublingual）给药，药物溶解后通过简单扩散可从口腔粘膜吸收。口腔粘膜吸收面积虽小，但它有丰富的血管，故吸收迅速，如高脂溶性的硝酸甘油舌下给药。由于经口腔粘膜吸收的药物不经过门静脉，故可避免首关效应。

#### 2. 从胃肠道吸收

口服（per os）是最常用最安全的给药方式。口服后药物自胃肠道吸收的主要方式是简单扩散。

(1) 从胃吸收 弱酸性药物在酸性胃内容中多不解离，因而可在胃内吸收。

(2) 从小肠吸收 小肠是口服给药的重要吸收部位。

(3) 从直肠吸收 栓剂或溶液剂直肠给药（per rectum）时，药物可从直肠吸收。直肠的吸收面积虽小，但血液供应充足，药物吸收很快，药物的首关效应较少。

### （二）影响药物从消化道内吸收的主要因素

#### 1. 物理化学因素

#### 2. 生物学因素

(1) 胃肠 pH (2) 胃排空速度和肠蠕动 (3) 胃肠食物及其他内容物

#### 3. 首关效应---应重点掌握此概念

首关效应又称首关消除（first-pass elimination）或首关代谢（first-pass metabolism），它是指某些药物首次通过肠壁或经门静脉进入肝脏时被其中的酶所代谢致使进入体循环药量减少的一种现象。

### （三）消化道外吸收

#### 1. 从注射部位吸收

静脉注射（intravenous injection, iv）、静脉滴注（intravenous infusion）、皮下注射（subcutaneous injection, sc）、肌肉注射（intramuscular injection, im）、动脉注射（intraarterial, ia）

#### 2. 从皮肤粘膜吸收

### 3. 从鼻粘膜、支气管或肺泡吸收

### 三、分布

分布（distribution）是指吸收入血的药物随血流转运至组织器官的过程。大部分药物的分布过程属于被动转运，少数为主动转运。药物的分布速率主要取决于药物的理化性质、各器官组织的血流量与对药物的通透性，以及药物在组织与血浆的分配比。

#### （一）药物在血液中的分布

##### 1. 与血细胞结合

某些药物可与红细胞结合，例如，氯酞酮在红细胞与血浆的分配比为 20:1。阿的平在白细胞的浓度高于血浆浓度 100 倍。5-羟色胺可在血小板浓集。

##### 2. 与血浆蛋白结合

1) 游离型药物与结合型药物经常处在平衡状态之中 2) 结合型药物不能通过细胞膜，仅游离型才能通过。3) 结合型药物不能透入脑脊液。4) 药物与血浆蛋白结合也限制药物从肾小球滤过。5) 结合型药物常失去药理活性。仅游离型药物才有药理活性。

#### （二）药物在血液与组织间的分布

药物在血液与组织器官间的分布是不均匀的，它受许多复杂因素的影响。除药物与血浆蛋白结合外，还有下述影响因素。

##### 1. 体液 pH （结合前面所述 pKa 值的概念讲解）

在生理情况下细胞内液 pH 为 7.0，细胞外液及血浆为 7.4。由于弱酸性药物在细胞外液解离型药物多，不易进入细胞内，因此，它们在细胞外液的浓度高于细胞内液。提升血液 pH 值可使弱酸性药物向细胞外转运，降低血液 pH 值则使其向细胞内浓集。在临床上给予碳酸氢钠使血及尿液碱化能促进巴比妥类弱酸由脑细胞向血浆转运，并促进它从尿排出，因而可以解救巴比妥类药物的中毒。

##### 2. 器官血流量与膜的通透性

##### 3. 组织细胞结合

##### 4. 体内屏障

###### (1) 血脑屏障

###### (2) 胎盘屏障

### 四、生物转化

生物转化（biotransformation）又称代谢或药物转化，是指药物在体内发生的化学结构改变。其意义在于：①原形药经生物转化生成的代谢物水溶性增强，易从肾及胆汁排出；②多数药物经生物转化后活性降低，即从活性药物变成无活性的代谢物，可称灭活（inactivation）；③某些无活性药物或前体药物（prodrugs）经生物转化后形成活性代谢物，可称活化（activation）；也有的活性药物转化成仍具有活性的代谢物，但与母药相比，它们的作用或体内过程可能发生不同程度地改变；④有些药物等外源性化合物（xenobiotic

s) 经生物转化后可形成具有高度化学反应性的毒性代谢物 (toxic chemically reactive metabolites)

生物转化的部位及其催化酶

生物转化的主要部位是肝脏。生物转化可由肝微粒体细胞色素 P450 酶系及非微粒体酶系催化, 其中最重要的是肝微粒体细胞色素 P450 酶系, 简称“肝药酶”。

细胞色素 P450 (cytochrome

P450,CYP) 酶系是一个基因超家族 (superfamily), 根据基因编码的蛋白质的氨基酸序列的相似程度, 可将其划分为不同的基因家族 (family) 和亚家族 (subfamily)。CYP 基因超家族的命名是以英文字根 CYP 开头, 后面的阿拉伯字母表示基因家族, 如 CYP2, 其后的大写英文字母表示亚家族, 如 CYP2D, 最后的阿拉伯字母表示某个 CYP 酶的基因号码, 如 CYP2D6。生物转化有明显的种属差异、种族差异和个体差异。造成生物转化差异性的重要原因是遗传因素、环境因素以及生理病理状态。

(1)

酶的诱导 某些化学物质能提高肝微粒体药物代谢酶的活性, 增加自身或其他药物的代谢速率, 此现象称酶的诱导 (enzyme

induction)。具有酶诱导作用的化学物质称酶的诱导剂 (enzyme inducin

g

agent)。例如苯巴比妥是典型的酶诱导剂, 它能提高 CYP2C9 及 CYP2C19 几个同工酶的催化能力。

(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, 此现象称酶的抑制 (enzyme

inhibition)。具有酶抑制作用的化学物质称酶的抑制剂 (enzyme inhibito

ry

agent)。通常, 酶的抑制剂对 CYP 酶的抑制作用也有一定的特异性。表 3-4 列举了一些在临床上常见的抑制剂以及受其抑制的 CYP 酶。例如中介于 CYP3A4 代谢的红霉素能竞争性抑制其底物华法林、卡马西平、环孢素及咪达唑仑的代谢, 使它们作用增强, 甚至可致中毒水平。

## 五、排泄

排泄 (excretion) 是指体内药物或其代谢物排出体外的过程, 它与生物转化统称为药物消除 (elimination)。肾脏是大多数药物排泄的重要器官, 经胆汁排泄也较重要, 某些药物也可从肺、乳腺、唾液腺或汗腺排出。

(一) 肾脏排泄

(二) 胆汁排泄

由胆汁排入十二指肠的药物可由小肠上皮吸收, 并经肝脏重新进入全身循环, 这种小肠、肝脏、胆汁间的循环称为肠肝循环 (enterohepatic

circulation)。肠肝循环的临床意义视药物的胆汁排出量而定。药物从胆汁

排出量多, 肠肝循环能延长药物的作用时间, 如洋地黄毒苷。洋地黄毒苷中毒时, 服用消胆胺可在肠道中与其结合, 能切断肠肝循环而加速其排泄。

(三) 乳汁排泄

(四) 其他途径排泄

## 第二节：体内药量变化的时间过程

### 一、时量关系及时量曲线

时量关系 (time-concentration relationship) 是指血浆药物浓度 (C) 随时间 (t) 的改变而发生变化的规律。以血浆药物浓度为纵坐标, 以时间为横坐标作图, 即为时量曲线 (time-concentration curve)。时量曲线亦称药-时曲线或 C-t 曲线。

当单次血管外给予一室模型药物后, 其时量曲线可区分为升段、峰值与降段。

曲线升段主要反映吸收过程, 其坡度反映该过程的速度。坡度越陡, 则吸收越快。曲线的峰值 (或称峰浓度, peak

concentration,

C<sub>max</sub>) 是指给药后所达到的最高血药浓度, 它反映吸收速度与消除速度相等。从给药后至峰值的时间称为达峰时间 (peak

time,

t<sub>max</sub>), 它反映药物的吸收速度。曲线的降段主要反映药物的消除过程, 其坡度反映消除过程的速度。坡度陡, 则消除快; 坡度平, 则消除慢。当然, 曲线升段时分布与消除过程已经开始, 只是吸收超过分布与消除, 同样, 曲线降段时吸收也未完全停止, 只是消除超过吸收。

时量曲线下面积 (area under the time-concentration curve,

AUC) 与吸收后进入体循环的药量成正比例, 它反映进入体循环药物的相对量。AUC 是血药浓度随时间变化的积分值, 可由下式求得:

式中 C(t) 代表 t 时的药物浓度, C<sub>0</sub>

代表零时的药物浓度, t 代表时间, k<sub>e</sub> 代表消除速率常数。AUC 也可用梯形法求得。AUC 的单位是每小时

g/ml, 它是计算生物利用度的基础数值。

### 二、生物利用度

生物利用度 (bioavailability, F) 是指药物从某制剂吸收进入血液循环的相对数量和速度。即血管外给药后能被吸收进入体循环的分数或百分数。生物利用度是评价药物制剂质量的一个重要指标。

生物利用度可区分为绝对生物利用度 ("absolute"

bioavailability) 与相对生物利用度 ("relative" bioavailability)。

绝对生物利用度---静脉注射药物的生物利用度是 100%, 如果把静脉注射 (iv) 与血管外途径给药 (ev) 时的 AUC 值进行比较所得, F

=  $AUC_{ev}/AUC_{iv} \times 100\%$ , 以评价同一种药的不同给药途径的吸收程度。

相对生物利用度---在同一给药途径下对不同制剂进行比较,  $F = \frac{AUC_{\text{受试制剂}}}{AUC_{\text{标准制剂}}}$

$\times 100\%$ , 以评价不同厂家同一种制剂或同一厂家的不同批号药品间的吸收情况是否相近或等同。

### 第三节：几种常见的消除动力学过程

药物消除动力学过程 (elimination kinetic process) 是指进入血中的药物由于分布、生物转化及排泄, 使其血药浓度不断衰减的过程。该过程可控制着作用部位的药物浓度, 从而影响作用的持续时间及药物效应强度。按药物自血中的消除速率与血中药物浓度之间的关系, 可将药物自血中的消除动力学分为一级动力学、零级动力学以及米氏动力学过程。

#### 一、一级消除动力学

一级消除动力学 (first-order elimination kinetics) 是指血中药物消除速率 ( $dC/dt$ ) 与血中药物浓度的一次方成正比。即血药浓度高, 单位时间内消除的药量多, 血药浓度降低, 药物消除速率也按比例下降, 也称为定比消除。描述一级消除动力学的方程式是:

$$dC/dt = -k_e C$$

式中  $C$  为药物浓度,  $k_e$  为消除速率常数 (elimination rate constant)。

一级动力学又称线性动力学 (Linear kinetics)。

一级动力学过程是被动转运的特点。由于多数药物的分布与消除是被动转运, 故多数药物自血中的消除属一级动力学消除。除定比消除外, 一级消除动力学还有下述特点:

(1) 半衰期恒定, 与血药浓度高低无关。半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 是指血浆药物浓度下降一半所需时间, 即  $C_t = 1/2 C_0$ , 将此代入上式, 则:

$$t_{1/2} = \frac{\log 2}{k_e} \times 2.303 = \frac{0.301}{k_e} \times 2.303 = \frac{0.693}{k_e}$$

式中均为恒定常数且与  $C_0$  无关。

(2) 停药后约经 5 个  $t_{1/2}$  药物从体内基本消除完了, 按相同剂量相同间隔时间给药, 约经 5 个  $t_{1/2}$  达到稳态浓度。

(3) 时量曲线下面积与所给予的单一剂量成正比。

#### 二、零级消除动力学

零级消除动力学 (zero-order elimination kinetics) 是指血中药物消除速率与血中药物浓度的零级方成正比。即血药浓度按恒定消除速度 (单位时间消除的药量) 进行消除, 与血药浓度无关, 也称定量消除。描述零级消除动力学的方程式是:



$dC/dt = -k_0C = -k_0$  式中  $k_0$  为零级消除速率常数, 单位是药量/时间。  
将上式积分:  $Ct =$

$$C_0 - k_0t$$

零级动力学过程是主动转运的特点。有少数药物的分布与消除过程需一些载体或酶系统参与, 当体内药量过大, 超过其负荷能力, 则可成为零级消除动力学。

零级消除动力学还有下述特点:

(1) 定量消除

(2)

$t_{1/2}$  不恒定, 它与初始血药浓度 (给药量) 有关, 剂量越大,  $t_{1/2}$  越长。  
这是因为将  $Ct/C_0=1/2$  代入上式,  $t_{1/2}C_0=C_0-k_0t_{1/2}$ , 则  $t_{1/2}=0.5C_0/k_0$ 。

(3) 时量曲线下面积与给药剂量不成正比, 剂量增加, 其面积可以超比例增加。

### 三、米氏消除动力学

米氏消除动力学 (Michaelis-Menten elimination kinetics) 是包括零级和一级消除动力学在内的混合型消除过程。该消除过程在高浓度时为零级过程, 而在低浓度时为一级过程。

### 第四节: 药代动力学参数的计算及意义

#### (一) 半衰期

半衰期 (half-life,  $t_{1/2}$ ) 通常是指血浆消除半衰期, 它是指药物在体内分布达到平衡状态后血浆药物浓度降低一半所需的时间, 是表述药物在体内消除快慢的重要参数 (parameter)。对于一级消除动力学药物, 不论给药量多少, 其  $t_{1/2}$  是一个常数, 它可用  $k_e$  计算。

$$t_{1/2} = 0.693/k_e$$

了解  $t_{1/2}$  有助于设计最佳给药间隔、预计停药后药物从体内消除的时间以及预计连续给药后达到稳态血药浓度的时间 (见一级消除动力学)。一次用药后经过 4~6 个半衰期, 体内药量消除 93.5%~98.4%; 每隔 1 个半衰期用药一次, 经过 4~6 个半衰期, 体内药量可达稳态水平的 93.5%~98.4%。肝肾功能不良者, 半衰期将改变。

#### (二) 表观分布容积

表观分布容积 (apparent volume of distribution,  $V_d$ ) 是指体内药物总量待平衡后, 按测得的血浆药物浓度计算时所需的体液总容积。 $V_d$  可用 L/kg 体重表示。

$$V_d = \text{给药量} \times \text{生物利用度} / \text{血浆药物浓度}$$

$V_d$  是一个假想的容积, 它不代表体内具体的生理性容积。但从  $V_d$  可以反映药物分布的广泛程度或与组织中大分子的结合程度。

$V_d \approx 5L$  表示药物大部分分布于血浆

$V_d \approx 10 \sim 20L$  表示药物分布于全身体液

$V_d > 40L$  表示药物分布于组织器官

$V_d > 100L$  表示药物集中分布至某个组织器官或大范围组织内

$V_d$  越小，药物排泄越快，在体内存留时间越短；分布容积越大，药物排泄越慢，在体内存留时间越长。

### （三）总体清除率

总体清除率（total body clearance, TBCL）又称血浆清除率（plasma clearance, CL），是机体消除药物速率的另一种表示方法。它是指体内诸消除器官在单位时间内清除药物的血浆容积，是肝、肾以及其他消除途径清除率的总合。其计算式为：TBCL

$$= V_d \cdot k_e \text{ 或 } TBCL = A/AUC$$

式中  $V_d$  为表观分布容积， $k_e$  为消除速率常数， $A$  为体内药量， $AUC$  为时量曲线下面积。CL 是以 L/小时或 L/kg 体重/小时表示。

## 第五节：房室模型

为了定量地分析药物在体内的动力学过程，常将身体视为一个系统，系统内部按动力学特点分为若干房室（compartments），房室是一个假想的空间，它的划分主要取决于药物在体内的转运速率。转运速率与房室数常用半对数纸作图的 C-t 曲线来判断。若 C-t 曲线呈直线，即血药浓度的衰减速率始终一致，则为一室模型；若 C-t 曲线不是直线，而是由几个不同斜率的线段组成，则可能为二室模型或多室模型。

### （一）一室模型

一室模型（one-compartment model）

假定身体由一个房室组成。药物进入全身循环后迅速分布到机体各部位，并瞬即达到动态平衡。血浆药物浓度变化能成比例地定量反映组织内浓度变化。

### （二）二室模型

二室模型（two-compartment model）假定身体由两个房室组成，分别称中央室（central

compartment）与周边室（peripheral

compartment）。药物首先进入中央室并在该室瞬间均匀地分布，而后才缓慢地分布到周边室（图 3-5b）(PPT0305B)。一般认为，中央室包括血液、细胞外液以及血流丰富的组织如肝、肾、心、肺等；周边室则包括血流灌注比较贫乏的组织，如肌肉、皮肤、脂肪等。大多数药物属二室模型药物。

房室模型的选择主要取决于药物与实验设计的精确性。

## 第六节：多次给药

临床用药常需多次给药，其目的是为了使药物达到并维持有效血药水平。在一级动力学药物中，若按固定间隔时间给予固定药物剂量，在每次给药时体内总有前次给药的存留量，多次给药形成不断蓄积，随着给药次数的增加，体内总药量的蓄积逐渐减慢，直至剂量间隔内药物的消除量等于给药剂量，从而达到平衡，这时的血药浓度称为稳态血药浓度或稳态浓度（steady-state

concentration,  $C_{ss}$ ），也称坪水平（plateau level）或靶浓度（target concentration）。静脉滴注时  $C_{ss}$  是一平滑的曲线，而在多次静脉注射或血管外给药时  $C_{ss}$  是一个“锯齿”型的血浆药物浓度曲线，它在最高稳态浓度（稳态峰浓度， $C_{ss,max}$ ）和最低稳态浓度（稳态谷浓度， $C_{ss,min}$ ）之间波动（图 3-7）（PPT0307）。多次给药的  $C_{ss}$  可用下列公式描述：

$$C_{ss}/CL = RE/CL = RA/CL = D_m/KeV_d = D_m/V_d = 1.44D_m t_{1/2}$$

式中  $RE$  为消除速度（单位时间消除的药量）， $RA$  为给药速度（单位时间给予的药量）， $D_m$  为维持剂量（maintenance

dose）， $\tau$  为给药间隔时间。从上式可见， $C_{ss}$  与给药的维持量成正比，与给药间隔时间成反比。即剂量大， $C_{ss}$  高，剂量小， $C_{ss}$  低，给药间隔时间缩短能提高  $C_{ss}$ ，并使其波动减少。达稳态浓度的时间，仅决定于药物的  $t_{1/2}$ ，与剂量、给药间隔时间以及给药途径无关。从临床用药角度，通常认为在给药 5 个  $t_{1/2}$  后，可视为达到  $C_{ss}$ 。如果实际测得的  $C_{ss}$  过高或过低，可以按已测得的  $C_{ss}$  与希望达到的  $C_{ss}$  比值进行给药速度（ $RA$ ）的调整，即：

$$C_{ss}(\text{已测得的})/C_{ss}(\text{希望的}) = RA(\text{已用的})/RA(\text{将调整的})$$

但从调整给药速度（剂量）时开始需再经过 5 个  $t_{1/2}$  方能达到希望的  $C_{ss}$ 。当预先选好稳态峰、谷浓度，上式也可计算静脉注射的剂量。

在病情危重希望在第一次给药后即刻达到稳态浓度时，可用给予负荷剂量（loading

dose,  $DL$ ）的方法，其计算式为：

$$DL = C_{ss} \cdot V_d = RA_{ke} = RA/(0.693/t_{1/2}) = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot RA$$

式中  $DL$  为负荷剂量， $RA$  为给药速度。可见，将第一个  $t_{1/2}$  内静脉滴注剂量的 1.44 倍在静脉滴注开始时一次推注静脉内即可立即达到并维持  $C_{ss}$ 。已知，在多次恒速给药达到  $C_{ss}$  时，体内药量（ $A_{ss}$ ）是维持剂量与体内上一剂量残余药量的和，即

$$A_{ss} = D_m + A_{ss} \cdot e^{-ke t}, \quad DL = A_{ss} = D_m/(1 - e^{-ke t})$$

当给药间隔时间  $= t_{1/2}$  时，则：

$$DL = D_m/(1 - e^{-0.693}) = D_m/0.5 = 2D_m$$

可见，每隔一个  $t_{1/2}$  给一次药时，采用首剂加倍剂量的负荷量，可使血药浓度迅速达到  $C_{ss}$ 。

## 第一节：药物方面的因素

（一）理化性质与药物的化学结构的影响。

（二）药物剂型的影响

缓释剂（slow release formulation）和控释剂（controlled release formulation），前者的药物按一级速率（一级动力学）缓慢释放，能较长时间维持血药浓度在有效范围内。控释剂则按零级速率释放药物，使血药浓度较稳定地处于有效水平上。有的缓释剂以缓慢释放为主，称为延迟释放剂（extended

release  
formulation)；有的将不同释放速率的药物组合在一起，达到快速生效和长期维持药效的效果，称为持续释放剂（sustained release formulation）。实际上，很难在体内明确鉴别后二种剂型持效时间的差异，因此二者名称的应用也不够严格。钙拮抗药硝苯地平的普通片剂治疗高血压需每日三次给药，其控释片仅需每日一次，不仅服用方便，疗效增高，而且减少不良反应，实是治疗上的一大改进。

### （三）给药方法

- 1、给药剂量。
- 2、给药途径。
- 3、给药时间与间隔。
- 4、长期或反复用药。（1）耐受性（tolerance）。在长期用药过程中，药物效应会逐渐减弱，需加大剂量才能取得原来强度的效应，此即耐受性。用药后很短时期内就发生的耐受性，又称快速耐受性（tachyphylaxis），停药后药效容易恢复，如麻黄碱、硝酸甘油所引起的。若在较久用药时间后发生的，就称慢速耐受性，如苯巴比妥所引起的。

耐受性的发生有二种因素，即药效学耐受性和药动学耐受性。前者由机体调节功能改变所致，有受体下调（数量减少），酶活性饱和，作用底物耗竭等；药动学耐受性由吸收减少，转运减慢，消除加快，特别是肝药酶 CYP450 被诱导而活性加强所致。

（2）耐药性（resistance）。在化学治疗过程中，病原体对药物（抗菌药）的敏感性降低称为耐药性，由病原体基因发生变异所致。此时需加大抗菌药剂量才能有效，甚至该药已无效而需改用其他抗菌药。临床用药时，要注意耐药性的发生和传播。此外，病原体对抗菌药物也可发生交叉耐药性。

（3）药物依赖性（drug dependence）。是麻醉药品（多为成瘾性药物，非指全身或局部麻醉药）或精神药品所具有的严重不良反应，分为精神依赖性和身体依赖性二类。

精神依赖性反复应用麻醉药品或精神药品后所产生的欣快、满足、舒适、安乐等感受，促使应用者产生渴求连续用药的欲望和不择手段的“觅药行为”，在中断用药后，仅感主观心理上不适而并不引起戒断症状，可卡因、印度大麻等可引起精神依赖性。

身体依赖性连续应用上述两类药品后，机体所发生的一种适应状态，此时机体需有足量该两类药品的支持，方能处于正常功能状态。一旦停药，机体的生理功能就会紊乱，并出现戒断症状。吗啡、哌替啶及多数麻醉药品除引起精神依赖外，还引起身体依赖性。

药物依赖性危害较大，已成为严重社会问题。我国政府已颁布《麻醉药品管理办法》和《精神药品管理办法》。医务人员、药学专业技术人员需按两个《管理办法》对此类药品严加管理、严格控制、严禁滥用，以达合理使用的目的。

#### （四）联合用药和药物相互作用

临床上为了达到满意疗效常采取两种或多种药物同时或先后应用，这就是联合用药。联合用药可以提高疗效，对治疗有利，如治疗高血压病、结核病。另一方面联合用药也会增加不良反应的发生率，造成不利。一般，两种或多种药物合用，将发生相互影响，且在体内体外都会发生。

药物在体外发生相互影响主要是配伍禁忌（incompatibility）。这是指将药物混合在一起所发生的物理或化学反应，常见于静脉滴注时的联合用药，如氨基苷类抗生素与  $\beta$  内酰胺类抗生素合用时，二者不可在同一针管或同一溶液中混合，因  $\beta$  内酰胺环可使氨基苷类失去抗菌作用。又如红霉素可放入葡萄糖溶液作静脉滴注而不能混于生理盐水溶液中，否则红霉素将析出结晶而沉淀。因此，在静脉滴注联合用药时，必须注意有无配伍禁忌，应先查阅药物配伍禁忌表。

药物在体内发生相互影响称为相互作用（interaction），发生相互作用的结果有二，或使原有的效应增强，称为协同（synergism），或使原有效应减弱称为拮抗（antagonism）。协同作用中又分为相加（addition）和增强（potentiation），前者指合用的总效应等于单用效应相加之和，后者指合用效应大于单用效应之和。拮抗作用中又分相减（subtraction）和抵消（counteraction），前者指合用时的效应小于单用时的效应，后者指合用时药的效应完全消失。

### 第二节：机体方面的因素

#### （一）生理因素

- 1、年龄
- 2、性别
- 3、精神或心理因素。

#### （二）病理因素

各种病理因素（疾病状态）都会对体内各器官系统发生影响，并由此引起药效动力学变化，使药物效应增强或减弱，引起不良反应甚至毒性，也会通过吸收、分布、代谢、排泄等药物代谢动力学变化，使药物效应发生改变。

#### （三）遗传因素

#### （四）环境、时间、饮食等外界因素

1. 环境因素

## 2. 时间因素

近年建立的时间药理学 (chronopharmacology)

## 3. 饮食因素

### 第三节 合理用药原则

第一段：明确诊断

第二段：分析病情正确选用药物

第三段：联合用药

第四段：负责的工作态度

第五段：实行治疗药物的监察

### 第一节：传出神经的解剖学分类

#### 1、运动神经 (somatic motor nervous system)

#### 2、自主神经 (autonomic nervous system)

包括交感神经及副交感神经

### 第二节：自主神经按递质的分类

#### (一)自主神经系统递质的研究历史

1898 年 Lewandowsky 对肾上腺提取物及刺激交感神经产生的效应比较。

1921 年 Cannon 刺激动物交感神经，释放一种物质，使  $Bp \uparrow$ ， $HR \uparrow$ ，将之命名为交感素

1946 年 Von Euler 证实交感物质是 NA。

1907 年 Dixon 使用毒蕈碱与刺激迷走神经，产生相同效应，提出毒蕈碱是迷走神经冲动释放的化学物质。

### 1921 年 Loewi 的离体双蛙心实验及其伟大意义

证明迷走神经兴奋时释放递质的双蛙心灌流实验

确认化学递质介导的传递过程，需包括：①证实所在部位有生理活性物质及其生物合成酶的存在；②刺激所支配的神经，在灌流液中可检出该化合物；不刺激时则不能检出（或很少量）；③证实该物质可产生与刺激神经相似的效应；④证实由刺激神经所引起的反应和由该物质所引起的反应，可被药物以相同的方式所影响，尤其是阻断药。

认识化学递质介导神经冲动的传递过程，对于掌握自主神经系统药物的作用、部位、性质和机制有十分密切的关系，下面将分述化学递质与受体两个方面的基本概念。

## （二）递质的分类

去甲肾上腺素（NA）、乙酰胆碱（Ach）

## （三）递质的合成、转运、贮存、释放、作用的消失

## （四）自主神经系统按递质分类

### 第三节 自主神经系统的受体和分类

自主神经系统的受体可以分为：乙酰胆碱受体包括 M（M1、M2、M3）及 N（NN、NM）胆碱受体，以及肾上腺素受体包括  $\alpha$ （ $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ ）和（ $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ ）肾上腺素受体

各型受体的分布。

### 第四节：受体的信号转导途径

#### （一）N 胆碱受体

N 受体属配体门控型受体（离子通道）， $\alpha$  亚基为 Ach 的结合受点，当接受信息后，离子通道开放，膜外  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  进入、引发终板电位；大量进入胞内，产生可传播的 Ap，胞内  $\text{Ca}^{2+}$  释放，激发兴奋收缩耦联，骨骼肌收缩。

#### （二）M 胆碱受体

属于 G 蛋白偶联受体，与 M 受体偶联的 G 蛋白有：Gq（毒素不敏感型）蛋白、Go / Gi（百日咳毒素敏感型）蛋白

M（m1，m3，m5）受体兴奋：

①通过 Gq 蛋白激活 PLC，生成 IP3 和 DAG；IP3 引起胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ↑，→致使平滑肌收缩，腺体分泌。DAG 激活 PKC，使靶蛋白磷酸化→效应。

②通过 Gq 蛋白使钙依赖性  $\text{K}^+$ 、Cl-通道开放，膜超极化→窦房结兴奋性 ↓

HR ↓

M（m2，m4）受体兴奋：通过 Go/Gi 蛋白抑制 AC→cAMP ↓→心肌收缩力

↓

#### （三）肾上腺素受体

磷酸肌醇-钙信号系统是  $\alpha_1$  受体介导的信号转导途径。该系统通过 G 蛋白激活磷脂酶 C（phospholipase C，PLC）导致磷酸酰肌醇（phosphatidylinositol，PI）水解，产生二酰甘油（diacylglycerol，DAG）和三磷酸肌醇（inositol triphosphate，

IP3), IP3 作用于内质网上的受体,引起胞内  $\text{Ca}^{2+}$  库释放和胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流。所有  $\alpha_1$  受体激活均导致  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  升高。

不同亚型偶联的 G 蛋白不同:  $\alpha_1A$  受体与  $G_{aq}$ 、 $G_{a11}$  或  $G_{a14}$  相偶联;  $\alpha_1B$  受体与  $G_{aq}$ 、 $G_{a11}$ 、 $G_{a14}$  或  $G_{a16}$  相偶联,而  $\alpha_1D$  受体与  $G_{aq}$  或  $G_{a11}$  相偶联。 $\alpha_1$  受体三种亚型所介导的磷酸肌醇- $\text{Ca}^{2+}$  信号也存在差异。 $\alpha_1A$  受体受体主要以细胞内贮  $\text{Ca}^{2+}$  动员为主,而  $\alpha_1B$  和  $\alpha_1D$  亚型比  $\alpha_1A$  亚型更依赖于细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流。 $\alpha_1$  受体亚型所介导的信号转导途径存在差异,有可能是由于采用的组织或细胞不同所致。

$\beta$  受体 所有  $\beta$  受体亚型与激动药结合后,通过 G 蛋白均能兴奋腺苷酸环化酶,使 cAMP 增加,产生不同效应

## 第五节: 自主神经系统的生理功能

### 自主神经的生理效应

#### 1、胆碱能神经兴奋时的效应

M 受体兴奋: 心血管系统抑制、胃肠道、膀胱、腺体、眼睛兴奋。

N 受体兴奋: 神经节 (NN)、骨骼肌 (NM) 兴奋。

#### 2、去甲肾上腺素能神经兴奋时的效应

$\alpha$ 、 $\beta$  受体兴奋: 心血管系统兴奋、支气管扩张。

## 第六节: 自主神经系统药物作用的靶点与药物分类

### (一)、自主神经系统药物作用的靶点

自主神经系统药物的效应甚为广泛,它们主要通过自主神经在传导冲动过程中不同靶点而发挥作用。药物可能产生干预的环节包括以下方面:

#### 1.抑制递质的生物合成

在去甲肾上腺素合成过程中,药物通过抑制递质生物合成过程中酶而起作用的有甲酪氨酸 ( $\alpha$ -methyltyrosine) 抑制酪氨酸羟化酶。卡比多巴 (carbidopa) 和  $\alpha$ -甲基多巴抑制外周多巴脱羧酶,前者左旋多巴是治疗帕金森病的重要辅助药物,后者也是脱羧酶底物,形成  $\alpha$ -甲基去甲肾上腺素是血管运动中中枢突触后膜  $\alpha_2$  受体激动药。

#### 2.抑制递质释放

胍乙啶、溴苄铵,稳定去甲肾上腺素能神经末梢膨体膜,妨碍细胞外排中的膜融合过程,阻止去甲肾上腺素释放;肉毒杆菌毒素 (botulinus

toxin) 致死性的作用是阻止所有胆碱能神经末梢部位释放乙酰胆碱。



3.促进神经递质释放 麻黄碱、间羟胺可促进去甲肾上腺素释放，有间接拟交感作用。

4.妨碍递质贮存 利血平影响去甲肾上腺素在囊泡内贮存，使囊泡内递质耗竭。

#### 5.影响递质再摄取

三环类抗抑郁药为非选择性单胺摄取抑制剂，阻断去甲肾上腺素及 5-HT 递质的再摄取，使突触间隙递质浓度增加。

6.抑制递质代谢 帕吉林（pargyline），反苯环丙胺（tranylcypromine）抑制 MAO。

pyrogallol 抑制 COMT，可使外周组织去甲肾上腺素浓度增高。

7.激动受体 。

8.阻断受体 。

### （二）自主神经系统药物分类

#### 自主神经系统药物分类

胆碱能神经系统

肾上腺素能神经系统

#### （一）胆碱受体激动药

1. M、N 胆碱受体激动药

2. M 胆碱受体激动药

3. N 胆碱受体激动药

#### （二）抗胆碱酯酶药

#### （三）胆碱受体阻断药

1. M 受体阻断药

(1)非选择性 M 受体阻断药

(2)M1 受体阻断药

(3)M2 受体阻断药

2. N 受体阻断药

(1)N1 受体阻断药

（神经节阻断药）

(2)N2 受体阻断药

（骨骼肌松弛药）

（一）肾上腺素受体激动药

1.  $\alpha$  受体激动药

$\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体激动药

$\alpha_1$  受体激动药

$\alpha_2$  受体激动药

2.  $\alpha$ 、 $\beta$  受体激动药

3.  $\beta$  受体激动药

$\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体激动药

$\beta_1$  受体激动药

$\beta_2$  受体激动药

（二）肾上腺素受体阻断药

1.  $\alpha$  受体阻断药

$\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体阻断药

$\alpha_1$  受体阻断药

$\alpha_2$  受体阻断药

2.  $\beta$  受体阻断药

$\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体阻断药

$\beta_1$  受体阻断药

3. 兼有  $\alpha$  受体阻断的  $\beta$  受体阻断药

## 第一节 胆碱受体激动药

### 胆碱受体激动药(cholinoceptor agonists)

是一类作用与胆碱能神经递质乙酰胆碱(ACh)相似的药物。可分为 M、N 胆碱受体激动药、M 胆碱受体激动药和 N 胆碱受体激动药。

### M、N 胆碱受体激动药

本类药物既可作用于节后胆碱能神经所支配的效应器上的 M 胆碱受体,也可作用于神经节和骨骼肌上的 N 胆碱受体

### 乙酰胆碱

### 乙酰胆碱(acetylcholine ,

ACh)是胆碱能神经的递质,现已能人工合成。其化学性质不稳定,遇水分解。在体内迅速被胆碱酯酶水解而失效,故除作为药理学研究的工具药外,无临床实用价值。

【药理作用】 ACh 可直接激动 M 受体和 N 受体,产生 M 样作用和 N 样作用。

### 1.M 样作用

#### (1)心血管系统

ACh 通过激动心脏 M 受体可产生负性肌力(negative inotropic effect)、负性频率(negative chronotropic effect)和负性传导(negative dromotropic effect)作用。

ACh 的血管扩张作用可能是通过激动血管内皮细胞上 M3 受体后,释放一种内皮依赖性舒张因子(endothelium-derived

relaxing factor,EDRF)即一氧化氮(nitric oxide

,NO)释放,NO 扩散至邻近的平滑肌细胞,产生血管扩张效应。

此外,ACh 通过激动交感神经末梢突触前 M 胆碱受体,使去甲肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素减少,间接参与 ACh 的血管扩张作用。ꎀ

### 乙酰胆碱对血压的影响

#### A.

小剂量(2μg)ACh 引起血压下降; B.大剂量(50μg)ACh 除引起血压下降外,还产生心动过缓; C.给阿托品(2mg)后,再给同剂量 ACh,对血压无影响; D.给阿托品后给更大剂量 ACh 引起血压升高,心动过速。

### ACh 对心脏的作用

直接作用于心脏的 M 胆碱受体及通过 ACh 的突触调节,减少交感神经末梢去甲肾上腺素的释放。

使心率减慢。减慢房室结及普肯野纤维的传导,延长房室结及普肯野纤维的不应期,从而使房室传导减慢。

## (2)平滑肌

ACh 对胃肠道、泌尿道、支气管和子宫等平滑肌均有兴奋作用。

## (3)腺体

使泪腺、气管和支气管腺体、唾液腺、消化道腺体和汗腺分泌增加。

## (4)眼

使瞳孔括约肌收缩,瞳孔缩小,眼压降低;睫状肌收缩,调节痉挛。

## (5)中枢

静脉注射 ACh 不产生明显的中枢作用。

## 2.N 样作用

大剂量 ACh 可激动神经节上的 N<sub>1</sub> 受体,产生与兴奋全部植物神经节相似的效应,即节后胆碱能神经和去甲肾上腺素能神经将同时

兴奋。在胃肠道、膀胱平滑肌和腺体是以胆碱能神经占优势;心肌和小血管则以去甲肾上腺素占优势。ACh 还能激动运动神经终板上的 N<sub>2</sub> 受体,引起骨骼肌收缩。

【用途】ACh 本身并无临床价值,但常作为药理实验工具药。新近发现选择性激动中枢 M<sub>1</sub> 受体的药物,

如 Xanomeline、CDD-0102 等,可用于阿尔茨海默氏病的治疗 (Alzheimer's disease)。

## 醋甲胆碱

醋甲胆碱(methacholine,

乙酰甲胆碱, mecholyl)虽可被胆碱酯酶水解,但速度比 ACh 慢,作用时间比 ACh 长,具有选择性 M 样作用, N 样作用很弱。小剂量即可产生明显的心血管作用,使血压下降、心率减慢。但疗效不确切,临床上仅用于口腔黏膜干燥症或偶用于支气管高敏性的诊断。禁用于支气管哮喘、甲状腺机能亢进、冠脉缺血和溃疡病患者。

## 卡巴胆碱

卡巴胆碱( carbamylcholine ,

卡巴可, carbachol)的化学结构和作用与 ACh 相似,能直接激动 M 和 N 受

体，也可促进胆碱能神经末梢释放 ACh 而间接发挥作用。对膀胱和肠道作用明显，故可用于手术后腹气胀和尿潴留。主要用于局部滴眼治疗青光眼。

### 氯贝胆碱

氯贝胆碱(bethanechol chloride, 乌拉胆碱, urecholine)的化学性质稳定，能耐受胆碱酯酶及非特异性胆碱酯酶，口服有效。选择性作用于 M 胆碱受体，

对胃肠道和膀胱平滑肌作用明显，对心血管几无作用。可用于手术后、产后腹气胀、尿潴留，胃肠张力缺乏症及胃滞留等治疗。禁忌证同醋甲胆碱。一般不良反应有脸红、出汗、暖气、腹部痉挛性疼痛、膀胱紧张感。眼调节痉挛、头痛、视力模糊、流涎等。

## 第二段 M 胆碱受体激动药

### 毛果芸香碱

毛果芸香碱(pilocarpine, 匹罗卡品)是从南美洲小灌木毛果芸香属(pilocarpus 属)植物中提出的生物碱。

【药理作用】 能选择性地激动 M 受体，产生 M 样作用。对眼和腺体的作用最为明显。

1.眼 以其溶液滴眼,可引起缩瞳,降低眼内压和调节痉挛等作用。

(1)缩瞳 毛果芸香碱可激动瞳孔括约肌上的 M 胆碱受体，使虹膜括约肌收缩，虹膜缩小。

(2)降低眼内压 房水是由睫状体上皮细胞分泌及血管渗出而产生，经虹膜流入前房，

再由虹膜角膜角隙经小梁网（滤帘）流入巩膜静脉窦而进入血循环。

毛果芸香碱通过缩瞳作用，使虹膜向中心拉紧，虹膜根部变薄，虹膜角膜角隙扩大，房水易于通过巩膜静脉窦而进入血液循环，使眼内压降低。

(3)调节痉挛 毛果芸香碱兴奋睫状肌上的 M 受体，

使睫状肌的环形纤维向虹膜中心方向收缩，悬韧带松弛，晶状体变凸，屈光度增加，使远距离物体不能成像于视网膜上，故视远物时模糊不清，只能视近物，这一作用称为调节痉挛。

2.腺体 本品吸收后，通过激动腺体的 M 受体，使腺体分泌增加，以汗腺和唾液腺分泌增加最为明显。

### 3.平滑肌

除可引起瞳孔括约肌和睫状肌收缩外，还可兴奋肠平滑肌，使其收缩张力

和蠕动频率都增加；支气管平滑肌兴奋，可诱发哮喘；也可使子宫、膀胱、胆囊及胆道平滑肌的兴奋性增加。

4.心血管系统 毛果芸香碱静注(0.1mg/kg)时，可引起心率和血压短暂下降，

5.中枢神经系统 毛果芸香碱小剂量静注，在猫可出现特征性的皮层醒觉或激活效应，这种作用可为阿托品阻断。

#### 【体内过程】

毛果芸香碱具有水溶与脂溶双相特征，滴眼易透过角膜，1%溶液滴眼，10~30 分后可开始缩瞳，持续 4~8 小时。眼内压降低的高峰时间为 75 分钟，可持续 4~14 小时。

【临床应用】 主要用作缩瞳药，其吸收作用可用于抗胆碱药阿托品中毒的解救。

#### (1)青光眼

青光眼患者以进行性视神经乳头凹陷及视力减退为主要特征，主要症状是眼内压增高，头痛、视力减退等，严重时致失明。

青光眼可分为闭角型与开角型两型，前者为急性或慢性充血性青光眼，患者虹膜角膜角狭窄，使房水回流障碍，眼内压增高；后者为慢性单纯性青光眼，主要是因小梁网及巩膜静脉窦发生变性或硬化，阻碍了房水循环，引起眼内压增高。毛果芸香碱对闭角型青光眼疗效较好，用药后虹膜角膜角隙扩大，房水易流入血循环，眼内压迅速降低，从而缓解或消除青光眼的各种症状。对开角型青光眼也有一定疗效，可能是由于此药扩张巩膜静脉窦周围的小血管及收缩睫状肌后，

使小梁网结构改变而导致眼内压降低。

(2)虹膜炎 与扩瞳药交替应用，可防止虹膜与晶状体粘连。

(3)口腔干燥 毛果芸香碱口服，可用于颈部放射治疗后的口腔干燥，但在增加唾液分泌的同时，汗液分泌也明显增加。

#### 【不良反应】

全身给药或滴眼吸收入血后可引起汗腺分泌、流涎、哮喘。恶心、呕吐、腹泻、呼吸困难。眼痛、视力模糊、头痛。

可用足量阿托品并采用对症和支持疗法，如维持血压和人工呼吸等。

#### 包公藤甲素

包公藤甲素(丁公藤碱 II, Erycibe Alkaloid II)是从旋花科植物丁公藤(Erycibe obtusifolia)中提出的有效成分，可直接激动虹膜括约肌上的 M 受体。其缩瞳及降低眼内压作用较毛果芸香碱强而持久。0.05%溶液滴眼后，约 30 分钟显效，3~4 小时达高峰，持续 8 小时左右，对开角型、闭角型青光眼均有较好疗效。

### 第三段 N 胆碱受体激动药

N 胆碱受体激动药有烟碱 (nicotine)、洛贝林 (lobeline)、合成化合物四甲铵 (tetra-methylammonium, TMA) 和二甲基哌嗪 (1,1-dimethyl-4-Phenylpiperazinium, DMPP) 等。

N<sub>1</sub> 受体激动药可分为两类：一类以烟碱为代表，特点是兴奋神经节的作用迅速，第二类包括毒蕈碱 (muscarine)、醋甲胆碱和部分抗胆碱酯酶药，特点是兴奋神经节的作用缓慢，为阿托品样药物所阻断。

烟碱 (nicotine) 烟碱由烟叶 (tobacco) 中提取，作用广泛。可

兴奋 N<sub>1</sub> 和 N<sub>2</sub> 受体，烟碱无临床应用价值，仅具毒理学意义。

### 第一节 胆碱酯酶

胆碱酯酶可分为真性胆碱酯酶和假性胆碱酯酶，前者也称乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE)，主要存在于胆碱能神经元、神经肌肉接头、红细胞以及某些其它组织，是迅速水解 ACh

所必需的酶。假性胆碱酯酶 (pseudocholinesterase) 对 ACh 的作用较弱，可水解其它酯类，如琥珀胆碱。

### 第二节 抗胆碱酯酶药

抗胆碱酯酶药和 ACh 一样，也能与 AChE 结合，但结合较牢固，水解较慢，使胆碱能神经末梢释放的 ACh 水解破坏减少而大量堆积，表现出 M 和 N 样作用。

根据抗胆碱酯酶药与 AChE 结合后水解速度的快慢，可将其分为两类：一类是易逆性抗胆碱酯酶药，如新斯的明和毒扁豆碱等；另一类为难逆性抗胆碱酯酶药，如有机磷酸酯类。

#### 一、易逆性抗胆碱酯酶药

新斯的明

新斯的明 (neostigmine, prostigmine) 人工合成的二甲氨基甲酸酯类化合物。

#### 【作用机制】

新斯的明与 ACh 竞争性地与 AChE 结合，

从而抑制了 AChE 的活性，使胆碱能神经末梢释放的 ACh 破坏减少，突触间隙中 ACh 积聚，表现出 M 样和 N 样作用。

新斯的明结构中的季铵阳离子以静电引力与 AChE 的阴离子部位结合，同时其分子中的羰基碳与酶的酯解部位丝氨酸的羟基以共价键形式结合，生成胆碱酯酶和新斯

的明的复合物。由复合物进而裂解成的二甲氨基甲酰化胆碱酯酶，进一步水解为二甲氨基甲酸和 AChE。

**【药理作用】** 新斯的明对骨骼肌的兴奋作用最强，表现为①抑制 AChE，增强 ACh 的作用。

②直接激动骨骼肌运动终板上的 N<sub>2</sub> 受体。③促进运动神经末梢释放 ACh。对胃肠道和膀胱平滑肌的兴奋作用较强，能促进胃收缩和增加胃酸分泌，促进蠕动。还可增进小肠、大肠，尤其是结肠的蠕动，从而防治肠道弛缓。

### **【临床应用】**

#### **1.重症肌无力**

是一种神经肌肉接头传递功能障碍的自身免疫性疾病。多数患者血清中存在抗 ACh 受体的抗体，与 ACh 受体结合后，抑制了 ACh 与受体的结合。其运动终板 ACh 受体数目可减少 70%~90%，因而发生神经肌肉传递功能障碍，出现骨骼肌进行性肌无力，表现为眼睑下垂，肢体无力，咀嚼和吞咽困难，严重者可致呼吸困难。除严重和紧急情况需注射给药外，一般多采用口服给药。剂量大小视病情严重度和病人的反应而定，因本病需经常、反复给药，故须掌握好剂量，以免出现运动终板处过多的

ACh 堆积，导致持久去极化，加重神经肌肉传递功能障碍，使肌无力症状加重，称为“胆碱能危象”。此时应停用新斯的明，改用阿托品和胆碱酯酶复活药如解磷定或氯磷定。

**2.手术后腹气胀和尿潴留** 促进排气和排尿。

**3.阵发性室上性心动过速** 本品通过其拟胆碱作用，使心率减慢。

**4.肌松药过量中毒** 可用于非去极化型骨骼肌松弛药如筒箭毒碱过量时的解救。

**5.青光眼** 0.05% 甲硫酸新斯的明滴眼液 1~2 滴/次，2 次/日。

**【不良反应及防治】** 治疗量副作用较少，过量可产生恶心、呕吐、腹痛、腹泻。甚至出现“胆碱能危象”，表现为大量出汗、大小便失禁、瞳孔缩小、睫状肌痉挛。前额疼痛、心动过缓和其它类型心律失常、亦可见低血压、肌痉挛、肌无力、心悸、呼吸困难等。还可见中枢症状，如共济失调、惊厥、昏迷、语言不清、焦虑不安、恐惧等。

#### **毒扁豆碱**

毒扁豆碱 (Physostigmine, eserine, 依色林) 是从西非洲产毒扁豆 (Phosphyllanthus venenosum) 种子中提得的一种生物碱。现已能人工合成。



### 【药理作用】

本品具有与新斯的明相似的作用，吸收后在外周可产生完全拟似 ACh 的作用。

#### 1.眼睛

本品对眼的作用类似于毛果芸香碱，但其作用强而持久。滴眼后 5 分钟开始出现瞳孔缩小，眼压降低，1~2 小时作用达高峰，限内压下降可维持 1~2 天。

#### 2.吸收作用

吸收后在外周可产生完全拟似 ACh 的 M、N 样作用。对胃肠道平滑肌兴奋作用较强，过量时可致腹痛、腹泻。也兴奋支气管平滑肌，对腺体分泌有明显的促进作用。

### 【临床应用】

1.青光眼 可单独或与毛果芸香碱合用治疗青光眼，

2.抗胆碱药中毒 常用于阿托品等抗胆碱药中毒的解救及中药麻醉催醒。

### 【不良反应及注意事项】

本品可进入血-脑脊液屏障，故全身毒性反应较新斯的明严重，可出现 ACh 大量堆积的 M、N 作用及中枢中毒症状。一般不作全身应用。

#### 吡斯的明

吡斯的明(吡啶斯的明, pyridostigmine)

为人工合的季铵化合物，作用类似于新斯的明，但起效缓慢，作用较弱。临床主要用于治疗重症肌无力，也用于手术后腹气胀和尿潴留。

#### 依酚氯铵

依酚氯铵(edrophonium, 腾喜龙, tensilon)

本品为超短时抗 AChE 药，作用较弱，但对骨骼肌仍有较强作用。可用于非去极化肌松药中毒解救。

#### 加兰他明

加兰他明(galanthamine) 本品是从石蒜属植物中提取的生物碱，

已人工合成。是短暂的可逆性胆碱酯酶抑制剂。可用于重症肌无力，脊髓灰白质炎（小儿麻痹症）的治疗。

#### 安贝氯铵

安贝氯铵(ambenonium, 美斯的明, mytelase)本品为双季铵类化合物，可逆性抑制 AChE，作用类似于新斯的明，但较持久。临床主要用于重症肌无力治疗，尤其是不能耐受新斯的明患者。

### 地美溴铵

#### 地美溴铵(demecarium

bromide)为一种作用较长的易逆性抗 AChE 药，主要用于青光眼治疗--开角型青光眼及对其它药物无效的青光眼病人。

### 石杉碱甲

石杉碱甲 ( huperzine A)为石杉科植物千层塔( *Huperzia serrata* trev.)中提出的生物碱。

其抗 AChE 作用强度与新斯的明相似，作用较持久，治疗重症肌无力优于新斯的明，不良反应较轻。临床用于治疗老年痴呆和单纯记忆障碍。

### 他克林

#### 他克林(tacrine)

可逆性抑制中枢 AChE 活性，临床主要用于阿尔茨海默病的治疗，可使病人的认识能力改善，亦可改善定向能力。本品最常见和最重要副作用为肝脏毒性，故在开始给药后的 18 周内，应每周测定血清转氨酶，如正常，以后可每隔 3 月测定 1 次。他克林尚可用于非除极化肌松药中毒并可延长琥珀胆碱的作用。亦可用作呼吸兴奋剂，对抗阿片类生物碱引起的呼吸抑制作用。

## 二、难逆性抗 AChE 药

难逆性抗 AChE 药主要为有机磷酸酯类 (organophosphates)，按其用途可分为三类：①医用类，如乙硫磷(echothiophate

iodide)、异氟磷(isofluorophate, dyflos)等主要用于治疗青光眼；②杀虫剂类，如甲拌磷(3911)、对硫磷(parathion, 1605)、内吸磷(systox, E1059)、乐果(rogor)、敌敌畏 (DDVP)、敌百虫(dipterex)等；③战争毒剂类，如塔崩(tabun)、沙林(sarin)、梭曼(soman)等。

【中毒机制】 有机磷酸酯类的作用机制与可逆性抗胆碱酯酶药相似，只是与胆碱酯酶的结合更为牢固。

有机磷酸酯类化合物分子中的磷原子与胆碱酯酶酯解部位丝氨酸上的羟基以共价键方式牢固结合，生成难以水解的磷酸化胆碱酯酶结果使 AChE 失去水解 ACh 的能力，导致 ACh 在体内大量堆积，引起一系列中毒症状。

若不及时抢救，酶在几分钟或几小时内就“老化”。“老化”可能是由于磷酸化胆碱酯酶的磷酸化基团上的一个烷基或烷氧基断裂，生成更加稳定的单烷基磷酸化胆碱酯酶或单烷氧基磷酸化胆碱酯酶。此时，即使再用胆碱酯酶复活药，也不能恢复酶活性，须待新生的 AChE 出现，方能恢复水解 ACh 的能力。

因此，一旦发生有机磷酸酯类中毒，必须分秒必争，立即进行抢救。

### 【急性中毒】

有机磷酸酯类中毒症状表现多样化。轻度中毒以 M 样症状为主，中度中毒可同时有 M 和 N 样症状，重度中毒除周围 M 和 N 样症状外，还出现中枢神经系统症状。

急性中毒死亡的主要原因为呼吸衰竭及继发性心血管功能障碍。

### 【慢性中毒】

生产农药的工人或长期接触农药的工作人员，由于体内 AChE 长期受抑制，可出现慢性中毒的表现。临床体征为神经衰弱综合征、腹胀、多汗、偶有肌束颤动及瞳孔缩小。某些含氟的烷基有机磷酸酯类可引起迟发性神经毒性，当病人与毒性化合物接触后几天，即出现多发性神经炎，开始表现为轻度感觉障碍、共济失调、虚弱、四肢无力、并伴腱反射减弱、抽搐和触痛等。严重者可呈进行性肌无力，肌肉麻痹，可持续几周至数月，甚至难以完全恢复。

## 第三节 胆碱酯酶复活药

胆碱酯酶复活药 (cholinesterase reactivator,

AChE 复活药) 是一类能使已被有机磷酸酯类抑制的 AChE 恢复活性的药物，它不但使单用阿托品所不能控制的严重中毒患者得到解救，而且可以显著缩短中毒的病程。常用的有碘解磷定和氯解磷定等，均为肟类 (oxime) 化合物。

### 碘解磷定

碘解磷定 (pralidoxime iodide, pyraloxime

methiodide) 简称派姆(PAM)，为最早用于临床的 AChE 复活药，水溶性较低，

且不稳定，在碱性溶液中易水解生成剧毒的氰化物，因此忌与碱性药物合用。

### 【药理作用】

碘解磷定分子中带正电荷的季铵氮与磷酸化 AChE 的阴离子部位以静电引力相结合，进而其肟基(=N-OH)与磷酸化 AChE 的磷酸基形成共价键结合，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，恢复其水解 ACh 的活性；碘解磷定还能与体内游离的有机磷酸酯类直接结合，形成无毒的磷酸化碘解磷定经肾排泄，从而阻止游离的有机磷酸酯类进一步与

AChE 结合，避免中毒过程继续发展。使酶复活的作用在神经肌肉接头处最为显著，可迅速制止中毒所致的肌束颤动；对中枢神经系统的中毒症状也有一定改善，可使昏迷病人迅速苏醒、停止抽搐。由于碘解磷定对中毒时体内积聚的 ACh 无直接对抗作用，故应与阿托品合用，以便及时控制症状。

### 【临床应用】

对有机磷酸酯类中毒患者，应早用药；应与阿托品合用。碘解磷定对内吸磷、马拉硫磷和对硫磷中毒的疗效较好，对敌百虫、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。

### 【不良反应】

剂量超过 2g 或静脉注射速度过快(每分钟超过 500mg 时), 由于药物本身的神经肌肉传导阻滞作用和抑制 AChE 的作用, 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。

### 氯解磷定

氯解磷定 (pralidoxime chloride, pyraloxime methylchloride, PAM-Cl) 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。副作用较碘解磷定小, 偶见轻度头痛、头晕、恶心、呕吐和视力模糊。由于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合药中的首选药。

### 双复磷

双复磷 (obidoxime, 商品名 toxogonium, DMO4) 药理作用和用途似碘解磷定, 但它具有两个胍基, 故作用强而持久, 且较易透过血-脑脊屏障, 还兼有阿托品样作用, 对有机磷酸酯类中毒所致 M 样和 N 样作用和中毒所致中枢症状均有一定疗效。

## 第四节 有机磷酸酯类中毒的预防及其解救

### (一) 有机磷酸酯类中毒的预防

### (二) 急性中毒的解救

### (三) 慢性中毒的解救

## 第一节 阿托品和阿托品类生物碱

### (一) 阿托品 atropine

#### 药理作用

1、眼: 阻断虹膜括约肌和睫状肌 M 受体, 使瞳孔括约肌和睫状肌松弛, 出现扩瞳、眼内压升高、调节麻痹。

2、平滑肌: 能松弛许多内脏平滑肌, 尤其是当其活动过度或痉挛时, 此松弛作用更为显著。

3、腺体: 阻断 M 受体、抑制腺体分泌。

4、心脏:

主要表现在对心率和传导的影响。较大剂量阻断心脏的 M<sub>2</sub> 受体, 降低或解除迷走神经对心脏的抑制作用。增加心率, 加快传导。

部分人

在治疗量时可短暂地轻度减慢心率, 可能是因为阻断突触前膜的 M<sub>1</sub> 受体, 反馈性地抑制递质释放的作用被减轻或取消。

5、血管与血压:

拮抗激动血管内皮细胞的 M<sub>3</sub> 受体, 使血管内皮舒张因子 (EDRF, NO) 释放引起血管舒张和血压下降。表现为大剂量阿托品能解除小血管痉挛。问: 有什么意义?

6、中枢神经系统: 较大剂量的阿托品对中枢神经系统有兴奋作用, 随剂量增加而增强。

#### 临床用途

##### 1.解除平滑肌痉挛

可用于各种内脏绞痛, 对胃肠绞痛及膀胱刺激症状如尿频、尿急等疗效较好。松弛膀胱逼尿肌作用可用于小儿遗尿症。

##### 2.抑制腺体分泌

用于全身麻醉前给药, 以减少呼吸道腺体及唾液腺分泌, 防止分泌物阻塞呼吸道发生吸入性肺炎。也可用于严重的盗汗(如肺结核)和流涎症(如重金属中毒和帕金森氏症)。

##### 3.眼科

(1)虹膜睫状体炎: 可用 0.5%~1%阿托品溶液滴眼, 松弛虹膜括约肌和睫状肌使之活动减少, 充分休息, 有利于消炎和止痛。为防止虹膜与晶状体粘连和发生瞳孔闭锁, 尚可与缩瞳药毛果芸香碱交替使用。

(2)验光配镜: 阿托品眼内滴入使睫状肌松弛, 晶状体固定, 调节麻痹, 可准确测定晶体的屈光度。但阿托品作用持续时间较长, 其扩瞳作用可维持 1~2 周, 调节麻痹作用可维持 2~3 天, 视力恢复较慢, 故已少用。目前常用作用较短的后马托品取代之。

4、缓慢型心律失常 用于迷走神经过度兴奋所致窦房阻滞、房室阻滞等缓慢型心律失常。

5、抗休克 用于感染中毒性休克; 如爆发型流行性脑脊髓膜炎、中毒性菌痢、中毒性肺炎等所致。还可选用山莨菪碱。

##### 6、解救有机磷酸酯类中毒

#### 【不良反应】

阿托品的作用广泛, 故副作用多。常见的副作用有口干、瞳孔扩大、视力模糊、心悸、皮肤干燥潮红、排尿困难、便秘等。

随着剂量增大, 其不良反应可逐渐加重, 出现高热、呼吸加快, 烦躁不安、谵妄、幻觉、惊厥等中枢中毒症状。严重中毒时, 可由中枢兴奋转入抑制, 出现昏迷和呼吸麻痹等。

#### 【中毒和解救】

因误食过量的、含莨菪碱的植物, 如颠茄果、曼陀罗果、洋金花等, 可因中毒程度依次出现上述中毒症状。阿托品的最小致死剂量成人为 80mg~130mg, 儿童约为 10mg。

药物解救可考虑注射新斯的明、毒扁豆碱、毛果芸香碱等。

#### 【禁忌症】

禁用: 青光眼、前列腺肥大者、感染性休克伴心率过速或高热者。

慎用: 老年患者(可能诱发或加重排尿困难)

#### (二) 东莨菪碱

对中枢神经系统有较强的抑制作用, 小剂量镇静, 较大剂量催眠; 外周胆碱作用与阿托品相似, 抑制腺体分泌作用较阿托品强。用于麻醉前给药。

晕动病. 帕金森氏病. 麻醉

#### (三) 山莨菪碱

抗乙酰胆碱所致的平滑肌痉挛和心血管系统的抑制作用稍弱于阿托品, 但其解痉作用的选择性较高。不良反应较阿托品少, 故已广泛代替阿托品用于胃肠绞痛及感染中毒性休克。

## 第二节：阿托品的合成代用品

阿托品的药理效应选择性低，作用广泛，内科用药副作用过多、局部滴眼作用时间过长。通过改构，力求合成可用于不同目的的代用品。

合成扩瞳药 后马托品 homatropine

托吡卡胺 tropicamide

特点： 1. 扩瞳和调节麻痹作用明显较阿托品短

2. 调节麻痹出现快但不如阿托品完全

## 合成解痉药

（一）季胺类解痉药：丙胺太林（普鲁本辛）propantheline

（二）叔胺类解痉药：贝那替秦（胃复康）benactyzine

（三）选择性 M1 受体阻断药：哌仑西平（pirenzepine）抑制胃酸胃蛋白酶分泌，用于胃、十二指肠溃疡。

（四）支气管平滑肌解痉药

异丙托溴铵（ipratropium bromide）用于慢性阻塞性肺部疾患及支气管哮喘。

## 第一节 NN 胆碱受体阻断药—神经节阻断药

### 【药理作用】

阻断神经冲动在神经节中的传递。对交感和副交感神经节的阻断效应。

心血管：舒张小动脉、扩张静脉、血压下降

胃肠道、膀胱、眼、腺体：便秘、尿潴留、扩瞳、口干等。

【临床应用】 曾用于治疗高血压。

## 第二节 NM 胆碱受体阻断药—骨骼肌松弛药

在神经肌肉接头处妨碍神经冲动的传导，使骨骼肌松弛，便于在较浅的麻醉下进行外科手术。

根据其作用方式的特点，可分为除极化型和非除极化型两类。

### 一、除极化型肌松药

与 NM 受体结合后，产生较持久的除极化作用，并使终板对 Ach 不反应，骨骼肌松弛。

特点：

①常先出现短时的肌束颤动。此由骨骼肌除极化出现的时间先后不同(不均一)所致。

②连续用药可产生快速耐受性。

③抗胆碱酯酶药不能拮抗其作用，反加强。

琥珀胆碱 suxamethonium，又名司可林 scoline

药理作用特点：

快：静注后出现短时肌束颤动，1 分钟内转为松弛，2 分钟作用时作用最明显。

短： 5 分钟内作用消失。

### 【临床应用】

1、静脉注射：因作用快而短暂、对喉肌作用强→

短时操作：气管内插管、气管镜、食道镜等。

2、静脉滴注：用于较长时间的手术。

【不良反应及应用注意】

1、禁用于清醒病人，因其产生强烈 窒息感。

2、禁用于青光眼和白内障晶体摘除术患者。

3、禁用于血钾已升高的患者，如烧伤、广泛性软组织损伤、偏瘫、脑血管意外的患者因本药可血钾升高。

4、严重肝功能受损、营养不良、电解质紊乱者慎用。

5、必备呼吸机，因过量可致呼吸肌麻痹。禁止使用新斯的明抢救。

6、遗传性血浆胆碱酯酶活性低下者易 中毒。

7、合用有肌松作用的抗生素时，谨防呼吸肌麻痹，如氨基甙类。

## 二、非除极化型肌松药

竞争性阻断 Ach 的除极化作用，使骨骼肌松弛，故也称其为竞争型肌松药特点：

①同类药物间有相加作用。

②吸入性麻醉药和氨基苷类抗生素能加强和延长此类药物的肌松作用。

③与抗胆碱酯酶药之间有拮抗作用，过量 时可用适量新斯的明解救

④兼有不同程度的神经节阻断作用和促进组胺释放作用。

## 筒箭毒碱

药源有限，缺点明显。泮库溴铵类的非除极化型肌松药比筒箭毒碱更安全。

## 第一节 化学、构效关系及分类

### 一、化学

肾上腺素受体激动药的基本化学结构为  $\beta$ -苯乙胺 ( $\beta$ -phenylethylamine)，即苯环和乙胺基侧链。在苯环、 $\alpha$ -、 $\beta$ -碳原子和氨基上分别为不同基团取代后，产生具有不同拟交感活性的药物。去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、异丙肾上腺素等都在苯环上 3、4 位上有羟基取代。因邻位二羟基苯称为儿茶酚，故凡在芳香环的上述部位有羟基的拟交感胺类药物称为儿茶酚胺类 (catecholamines)，而有别于非儿茶酚胺类药的拟交感药如麻黄碱。

### 三、分类

根据对不同肾上腺素受体的选择性，肾上腺素受体激动药可分为：

(一)  $\alpha$  受体激动药 可进一步分为：

1.  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体激动药 如去甲肾上腺素

2.  $\alpha_1$  受体激动药 如去氧肾上腺素

3.  $\alpha_2$  受体激动药 如羟甲唑啉

(二)  $\alpha$ 、 $\beta$  受体激动药 如肾上腺素和麻黄碱

(三)  $\beta$  受体激动药 可进一步分为：

1.  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体激动药 如异丙肾上腺素

2.  $\beta_1$  受体激动药 如多巴酚丁胺

3.  $\beta_2$  受体激动药 如沙丁胺醇

## 第二节 $\alpha$ 受体激动药

### 一、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体激动药

去甲肾上腺素

去甲肾上腺素 **noradrenaline**，亦称 **norepinephrine**。与肾上腺素不同在于 **N** 位上少一个甲基。

去甲肾上腺素是去甲肾上腺素能神经末梢释放的主要递质。药用为人工合成品。

【药理作用】 非选择性激动  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体，对心脏  $\beta_1$  受体作用较弱，对  $\beta_2$  受体几无作用。

1. 心血管系统

血管、血压

激动血管  $\alpha_1$  受体，使小动脉和小静脉收缩。对各器官血管收缩程度与该部位的  $\alpha$  受体分布密度有关。对皮肤粘膜血管的收缩作用最明显。收缩肾血管，但肾小球滤过率可维持不变。若肾血流显著减少，则肾小球滤过率下降。使肠系膜血管收缩，内脏和肝血流量减少。冠脉流量增加是因为心肌兴奋的代谢产物（腺苷）增加，使冠状血管扩张以及血压上升共同作用的结果。

人静脉滴注去甲肾上腺素  $10\mu\text{g}/\text{分钟}$ ，使收缩压、舒张压上升，脉压加大，心排出量不变或减少，总外周阻力加大。

心脏

激动心脏  $\beta_1$  受体，但兴奋心脏作用较肾上腺素为弱。由于血压增高，出现代偿性反射性迷走神经兴奋，使去甲肾上腺素加速心率的直接作用转为心率减慢。2. 其它

去甲肾上腺素不具有肾上腺素体内“激素”效应，故对代谢影响小，仅在大剂量时才出现血糖升高。

【体内过程】

口服在肠道被碱性肠液破坏而失效。皮下或肌肉注射因血管强烈收缩，吸收很少，且易发生局部组织坏死，故通常采用静脉滴注给药。

【临床应用】

嗜铬细胞瘤切除术、交感神经切除术、败血症、药物反应等所引起的急性低血压状况。在心脏骤停的心脏复苏过程中，采用有效恢复心跳、呼吸措施情况下，静脉给予去甲肾上腺素可作为辅助用药，以恢复和维持适当的血压。

【不良反应】

1. 高血压

2. 血管外渗（**extravasation**）药液漏出血管外，可引起局部缺血坏死。

3. 剂量过大，引起肾血流量显著减少，产生少尿或无尿。。

4. 长期静脉滴注 注意不可突然停药。应逐渐减少剂量或减慢滴注速度，避免血压突然下降。

【药物相互作用】

不宜与氟烷等麻醉药同时应用，因可引起心脏毒性，如严重室性心律失常。不宜与三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂同用，因可导致严重持续高血压与心律失常。

【禁忌证】 禁用于高血压、动脉硬化症、器质性心脏病。孕妇禁用。

间羟胺

间羟胺 **metaraminol** 又名阿拉明 **aramine**。其化学结构是烷胺侧链  $\alpha$  位碳原子上的氢为甲基所取代。

为  $\alpha$  受体激动药，对  $\beta_1$  受体作用较弱。除直接作用外，尚可被肾上腺素



能神经末梢摄取，促进囊泡去甲肾上腺素释放，间接发挥作用。有加强心肌收缩力、收缩血管的作用。增加外周阻力，升高血压，反射性引起心率减慢。

静脉给药后 1~2 分钟起效；肌内注射后约 10 分钟起效；皮下注射约 5~20 分钟发挥作用。作用持续 20~60 分钟。因不易为 MAO 破坏，故作用时间较去甲肾上腺素持久。

用于预防或治疗脊椎麻醉时低血压。也用于出血、外科手术、脑外伤等引起的休克，此时间羟胺的缩血管作用对血管收缩不良者有益。

注意避免血压不恰当地升高。血压快速上升可引起急性肺水肿、心律失常、脑出血等。

## 二、 $\alpha_1$ 受体激动药

去氧肾上腺素 phenylephrine 又名新福林 neosynephrine，是人工合成的拟交感药。

### 【药理作用】

主要激动  $\alpha_1$  受体。为血管收缩药，本品显著收缩血管作用与去甲肾上腺素非常相似。可使机体大部分血管床收缩，肾脏、皮肤、肢体血流量减少；肺血管收缩，肺动脉压上升。冠脉血流量增加。注射给药使收缩压、舒张压上升。反射性引起心率减慢。

去氧肾上腺素眼睛局部用药，有明显的缩血管作用，并激动瞳孔开大肌  $\alpha_1$  受体。使开大肌收缩而散瞳。

### 【临床应用】

1. 用于麻醉、药物引起的低血压。在脊椎麻醉中，去氧肾上腺素可以延长脊椎麻醉时间或预防、治疗脊椎麻醉时的低血压。本品也有用作局部麻醉时的血管收缩药。

2. 用于阵发性室上性心动过速。

3. 眼科局部用药作减充血剂；其扩瞳作用用于眼色素层炎、手术或眼科检查诊断。

4. 鼻部减充血用。

### 【不良反应】

严重动脉粥样硬化、严重高血压、甲状腺功能亢进、心肌病、老年人禁用。闭角型青光眼禁用。过量时出现血压过高，应立即用  $\alpha$  受体阻断药酚妥拉明缓解之。

【药物相互作用】 三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂等可显著增加本药的升压作用。

甲氧明（methoxamine, vasoxyI）为人工合成品，有选择性  $\alpha_1$  受体激动作用，可引起与剂量相关的外周阻力增加。收缩血管，血压增高的同时，通过迷走反射，引起窦性心率减慢。用于麻醉、手术等所引起的低血压，并用于对其它治疗无效的室上性心动过速。动脉硬化、器质性心脏病、甲状腺功能亢进、严重高血压者禁用。

## 三、 $\alpha_2$ 受体激动药

羟甲唑啉（oxymetazoline）为外周突触后膜  $\alpha_2$  受体激动药。为鼻部粘膜血管收缩剂。利用其收缩血管作用，用于减轻感冒、鼻炎、枯草热或其它呼吸道过敏引起的鼻粘膜充血症状。

## 第三节 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药

肾上腺素（adrenaline, epinephrine）在肾上腺髓质经苯乙胺 N-甲基转移酶作用，使去甲肾上腺素甲基化形成肾上腺素。是肾上腺髓质的主要激素。药用肾上腺素可

从家畜肾上腺提取或人工合成。

### 【药理作用】

1、心脏 是强效心脏兴奋药。心率↑↑、传导↑↑、收缩力↑↑、心输出量↑↑、

冠脉血流↑、心肌耗氧量↑↑。易致心律失常，如早搏，室性心动过速，并可引起心室纤颤。

### 2、血管

肾上腺素对大动脉和静脉有收缩血管作用，但主要部位在较小动脉和毛细血管前括约肌。由于不同血管床的反应不同，可引起机体血流重分配。一般治疗量对脑血管收缩作用不明显，可使肺动脉压、静脉压上升。骨骼肌血流量增加。冠脉血流量增加。肾血管显著收缩，减少肾血流量；激动肾小球旁器（juxtaglomerular

cells） $\beta_1$ 受体，促进肾素分泌。

### 3、血压

治疗量(皮下注射 0.5~1mg 或 10ug/min 静滴)，兴奋心脏，心输出量增加，收缩压升高。而骨骼肌血管扩张抵消皮肤粘膜血管的收缩，外周阻力变化不明显，舒张压升高不明显，脉压差加大。较大剂量，收缩压和舒张压均升高。脉压不变或降低。

### 4、支气管及其他

对支气管的舒张作用强大，对炎症时的支气管可通过三条途径发挥其治疗作用：

①激动支气管平滑肌的  $\beta_2$  受体

②抑制肥大细胞释放过敏物质，如组织胺。

③收缩支气管粘膜血管，降低毛细血管的通透性，有利于消除水肿、减少渗出。

其他：松弛胃肠平滑肌、膀胱逼尿肌、瞳孔开大肌。

### 5、代谢

升高血糖：肝糖原分解、外周组织对葡萄糖的摄取降低。升高血中游离脂肪酸：使甘油三酯酶活性增加，脂肪分解加速(为  $\beta_3$  受体兴奋所致)。

6、中枢神经兴奋 使用大剂量时出现，可引起激动、肌强直、呕吐，甚至惊厥。

### 【临床应用】

#### 1. 心脏骤停

在采取综合措施的前提下，可心内注射，用于以下原因引起的心脏骤停：

①溺水；②麻醉和手术意外；③药物中毒；

④传染病；⑤心脏传导阻滞；⑥电击等。综合措施：有效的人工呼吸和心脏挤压、除颤(电除颤和药物除颤)。

#### 2. 过敏性休克：

3. 3. 支气管哮喘 皮下或肌肉注射，可迅速控制支气管哮喘的急性发作。

4. 4. 局部止血 将浸有 0.1%盐酸肾上腺素的棉球或纱布填塞出血处，用于鼻粘膜和牙龈出血。

#### 5. 5. 与局麻药配伍

利用其收缩血管的作用，延缓局麻药的吸收，可延长局麻药的作用时间、减少吸收所产生的副作用。

### 【不良反应】

心悸、烦躁、头痛、血压升高。心律失常，甚至心室纤颤（剂量过大，皮下、肌内注射误入血管等）。

**【禁忌症】**

高血压、器质性心脏病、糖尿病、甲亢等。

**麻黄碱（ephedrine）**

**【药理作用】特点：**

①性质稳定、口服有效；②肾上腺素样作用较弱、作用时间较长；③中枢兴奋作用明显；④易产生快速耐受性。

1、心血管 心收缩力加强、心输出量增加，血压升高缓慢而持久。心、脑、骨骼肌血流增加，其他内脏血流减少。

2、支气管平滑肌 舒张支气管平滑肌，作用较肾上腺素弱，但作用持续时间更久。

3、中枢神经系统 兴奋中枢，可能引起用药者不安、失眠等。

**【临床应用】**

1、支气管哮喘 ①预防发作；②轻症的治疗。

2、鼻粘膜充血之鼻塞 0.5%~1%的滴鼻剂。

3、防治某些低血压状态 如麻醉（硬脊膜外、蛛网膜下腔）引起的低血压。

4、缓解荨麻疹和血管神经性水肿。

**【快速耐受机制】**

1、递质逐渐耗损，因其促释放。

2、药物与受体的亲和力降低。

3、受体脱敏。

**【不良反应】**

有时出现不安、失眠。如必须晚间服用且失眠倾向明显，可加服镇静催眠药。

**多巴胺**

是去甲肾上腺素生物合成的前体，药用系工合成品。

**【药理作用】可激动  $\beta_1$ 、D1、 $\alpha$  受体**

1. 心脏 大剂量使心收缩性 $\uparrow$ 、心输出量 $\uparrow$ 。直接兴奋心脏  $\beta_1$  受体和间接促

进 NA 释放。心率略增加或不变，较少引起心律失常。

1、 2. 血管和血压：大剂量作用于血管床的  $\alpha_1$  受体，血管阻微升；治疗量时心输出量增加、

总外周阻力变大，故收缩压增加、舒张压不变或微降，脉压增加。

2、 3.

肾脏和肠系膜血管：小剂量多巴胺作用于(D1)多巴胺受体，使肾和肠系膜动脉阻力降低，治疗量的多巴胺舒张肾血管、增加肾血流、增加

肾小球滤过率，产生排钠利尿作用。

**【临床应用】**

1. 休克 对伴有心收缩力减弱、尿量减少、血容量已补足的休克患者疗效较好。

2. 急性肾功能衰竭 与利尿剂合用。

3. 急性心功能不全。

### 【不良反应】

- 1、一般较轻，偶见恶心、呕吐。
- 2、剂量过大、或滴注速度过快，可能出现呼吸困难、心动过速、心律失常、肾功能下降等。

### 第四节： $\beta$ 受体激动药

#### 一、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体激动药

异丙肾上腺素

异丙肾上腺素(isoprenaline, isoproterenol)在去甲肾上腺素氨基上的氢为异丙基取代。是人工合成品。

### 【体内过程】

口服在肠粘膜产生磺基化结合反应而失效；舌下给药可从粘膜下舌下静脉丛迅速吸收发挥作用。气雾吸入给药，吸收较快。主要经肝脏和其他组织中 COMT 代谢失活，MAO 对其作用弱。本药作用时间虽较肾上腺素长。

【药理作用】 为非选择性  $\beta$  受体激动药，对  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体均有强大的兴奋作用。

#### 1. 心血管

心脏 因激动心脏  $\beta_1$  受体，增加心肌收缩力，加快心率，加速传导。心排出量增加。

血管血压

激动  $\beta_2$  受体使血管舒张。由于骨骼肌血管舒张以及对胃、肠系膜血管作用，使外周阻力下降，舒张压下降，本药对冠状血管也有舒张作用。使心排量增加，收缩压不变或升高，舒张压降低，脉压加大。平均动脉压下降。

#### 2. 平滑肌

本药对于各种平滑肌都有舒张作用，尤其对支气管平滑肌的舒张作用显著。也有抑制肥大细胞释放炎性介质的作用。

#### 3. 其它

异丙肾上腺素升血糖作用较肾上腺素弱，因对胰岛细胞  $\beta$  受体有明显激动作用而促进胰岛素分泌

### 【临床应用】

1. 1. 房室传导阻滞 治疗 II、III 度房室传导阻滞。可采用舌下或静脉点滴给药。

#### 2. 2. 心脏骤停

适用于心室自身节律缓慢、高度房室传导阻滞、窦房结功能衰竭、安装人工起搏器时并发的心脏骤停。心内注射，常与 NA

或间羟胺合用。

#### 3. 3. 支气管哮喘

舌下或喷雾给药，可用于控制支气管哮喘的急性发作。现已少用，被选择性的  $\beta_2$  受体激动药所取代。

4. 休克 对中心静脉压高，外周阻力较高，心排出量较低者有一定疗效。

### 【不良反应】

常见心悸、头晕。控制心率尤其重要。支气管哮喘者已处缺氧状态，如用此气雾剂

其量难以把握。用量过大，心肌耗氧量增加，易致心律失常，甚至心室纤

颤。

**【禁忌症】**

禁用于冠心病、心肌炎、甲亢等。

**二、 $\beta_1$  受体激动药**

多巴酚丁胺 (dobutamine)

**【药理作用】** 激动

$\beta_1$  受体作用强。与异丙肾上腺素比，多巴酚丁胺的正性肌力作用比正性频率作用更为显著，对外周阻力无明显影响。

**【临床应用】**

静滴短期应用治疗某些心衰，如，心肌梗死，心脏手术后

**第一节  $\alpha$  肾上腺素受体阻断药**

**(一) 非选择性  $\alpha$  肾上腺素受体阻断药**

酚妥拉明

酚妥拉明 (立其丁 phentolamine, regitine) 为咪唑啉衍生物 (图 11-1)。对  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体阻断作用相似。由于与受体结合力弱，容易解离，故作用维持时间短，属短效类竞争性  $\alpha$  受体阻断药。

**【药理作用】**

**1. 心血管系统**

酚妥拉明阻断  $\alpha_1$  受体，使小动脉、阻力血管和静脉扩张，外周阻力降低，血压下降。降低程度与给药时的交感张力有关，卧位时的降压程度较直立位为小。使心肌收缩力加强，心率加快，心排血量增加。本药对心脏的兴奋作用，部分由血压下降、通过压力感受器反射性引起；部分因为阻断交感神经末梢突触前膜  $\alpha_2$  受体，促进去甲肾上腺素释放，激动心脏  $\beta_1$  受体所致。

酚妥拉明可使肾上腺素升压作用翻转为降压作用，称为“肾上腺素作用翻转” (adrenaline reversal)，因为这时  $\alpha$  受体收缩血管作用被取消，表现了激动  $\beta_2$  受体的血管扩张。

**2. 其它作用** 兴奋胃肠道平滑肌，增加胃酸分泌。阻断 5-HT 受体，引起肥大细胞释放组胺。

**【临床应用】**

1. 肾上腺嗜铬细胞瘤的诊断及后期给药控制嗜铬细胞瘤并发的高血压。
2. 静脉滴注去甲肾上腺素发生外漏时，可局部浸润注射酚妥拉明，防止组织坏死。

3. 抗高血压药可乐定突然停药引起高血压危象和心悸、出汗等交感神经功能亢进的症状，可用酚妥拉明进行阻断。

4. 治疗外周血管痉挛性疾病，如肢端动脉痉挛性疾病，血栓闭塞性脉管炎等。

#### 【不良反应】

主要为  $\alpha$  受体阻断后引起的直立性低血压和心动过速。心律失常、心绞痛、心肌梗死等也有发生。其它不良反应有恶心、腹痛、乏力、头晕、鼻塞等。加剧消化性溃疡。冠心病、胃十二指肠溃疡患者慎用。

妥拉唑林 (tolazoline) 与酚妥拉明相似，属咪唑啉类、短效  $\alpha$  受体阻断药。对  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体均有阻断作用，但较弱。拟胆碱作用较强，能兴奋胃肠道平滑肌，可促进胃酸、肠液、唾液腺、泪腺、汗腺等分泌。妥拉唑林口服吸收较好，肌肉注射吸收更为迅速。因能有效降低肺动脉压，临床用以治疗新生儿持续肺高压，此外还用于血管痉挛性疾病，如肢端动脉痉挛、闭塞性血栓性静脉炎等的治疗。不良反应与酚妥拉明相似，但发生率较高。

#### 酚苄明 (phenoxybenzamine)

##### 【药理作用及作用机制】

为长效类非竞争性  $\alpha$  受体阻断药，对  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体均有阻断作用，能降低外周血管阻力，血压下降。反射性引起心率加快，心排出量增加。酚苄明阻断突触前膜  $\alpha_2$  受体，促进去甲肾上腺素释放，并能抑制神经元和非神经元组织对儿茶酚胺的摄取，使心率加快更为明显。

##### 【临床应用】

主要用于肾上腺嗜铬细胞瘤术前准备或不能施行手术的病人，以控制过量儿茶酚胺释放引起的严重高血压。酚苄明也用以良性前列腺肥大尿阻塞，病人若不宜进行手术，本品通过阻断前列腺、膀胱等部位  $\alpha_1$  受体，可减轻尿道阻塞症状和减少夜尿次数。

#### (二) 选择性 $\alpha_1$ 受体阻断药

选择性  $\alpha_1$  受体阻断药具有哌唑嗪啉结构。对  $\alpha_1$  受体亲和力大于对  $\alpha_2$  受体的 1000 倍以上。主要治疗高血压。现用于临床的药物有哌唑嗪 (prazosin)、特拉唑嗪 (terazosin)，多沙唑嗪 (doxazosin) 等。

#### 哌唑嗪 (prazosin)

##### 【药理作用】

通过阻断小动脉、静脉  $\alpha_1$  受体，使血管扩张，外周阻力下降，回心血量减少。在治疗剂量不阻断  $\alpha_2$  受体，故不促进去甲肾上腺素释放。此外哌唑嗪降低心脏前负荷，心排量不增加。与其它扩血管不同，本药对心率影响较小。尚可松弛由  $\alpha_1$  受体介导的膀胱颈部、前列腺囊和前列腺尿道平滑肌收缩，改善良性前列腺增生出现的排尿困难，膀胱底部  $\alpha_1$  受体较少，故对膀胱收缩影响较小。有报道在前列腺部位主要是  $\alpha_{1A}$  受体。

以原形经肾排出。 $t_{1/2}$  约 2~3 小时。药物作用时间持续 4~6 小时。

#### 【临床应用】

用于治疗高血压。对良性前列腺肥大患者，可降低排尿阻力，缓解尿道阻塞症状。因能降低心脏前、后负荷，可用于抗慢性心功能不全。

特拉唑嗪(terazosin)化学结构与哌唑嗪相似，作用较哌唑嗪稍弱，主要区别在其药动学特点。特拉唑嗪水溶性高，生物利用度>90%， $T_{peak}$  为 1 小时，消除  $t_{1/2}$  约 12 小时，作用时间可持续 18 小时以上。因作用时间长，故有些病人可以每日用药一次。临床应用与不良反应哌唑嗪。

多沙唑嗪(Doxazosin)化学结构与哌唑嗪相似，对  $\alpha_1$  受体也具有高度亲和力。口服后，约 2~3 小时血药浓度达峰值。生物利用度约 65%。主要经肝脏代谢。 $t_{1/2}$  约 10~20 小时，作用持续时间 36 小时。有肝肠循环。其血流动力学性质、临床应用与不良反应同哌唑嗪。

### 三、选择性 $\alpha_2$ 受体阻断药

育亨宾 yohimbine 对  $\alpha_2$  受体有选择性、竞争性阻断作用。

### 第二节 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药

$\beta$  受体阻断药拮抗去甲肾上腺素能神经递质或肾上腺素受体激动药对  $\beta$  受体的作用，而产生  $\beta$  受体阻断效应。

【分类】 根据对受体的选择性，药物可分为：

1.  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体阻断药 如普萘洛尔。
2. 选择性  $\beta_1$  受体阻断药 如阿替洛尔。
3. 兼有  $\alpha$  受体阻断作用的  $\beta$  受体阻断药 如拉贝洛尔。

#### 【药理作用】

1.  $\beta$  受体阻断作用 本类药物主要通过竞争性拮抗作用，阻断  $\beta$  受体对心血管、支气管平滑肌的效应

##### (1) 心血管系统

减弱或取消儿茶酚胺对  $\beta$  受体激动作用，使心率减慢，心肌收缩力减弱阻断  $\alpha_1$  受体，当机体交感神经活动增加时（如运动、应激状况），上述效应更为明显。

短期用药，心排血量降低，外周阻力增加，外周血管阻力反射性增高，这是因为阻断血管  $\beta_2$  受体以及代偿性交感神经反射，使血管  $\alpha$  受体活性增加的结果。

$\beta$  受体阻断药减慢窦房结节律，延缓心房和房室结的传导，延长房室结有效不应期。。

$\beta$  受体阻断药对高血压病人有降压作用，其机制未充分阐明。通过阻断肾小球旁器细胞  $\beta_1$  受体，抑制肾素释放，可能是其降血压的部分原因。

### (2)肺系统

对正常人肺功能影响较小；对支气管哮喘或慢性阻塞性肺部疾患病人， $\beta$  受体阻断药使支气管平滑肌收缩，增加呼吸道阻力，严重时可危及生命。

### (3)代谢

肝糖原分解与激动  $\alpha_1$  和  $\beta_2$  受体有关。当  $\beta$  受体阻断药与  $\alpha$  受体阻断药合用时，可拮抗肾上腺素的升高血糖作用。 $\beta$  受体阻断药减少游离脂肪酸从脂肪组织释放。非选择性  $\beta$  受体阻断药可轻度升高血甘油三酯水平，降低高密度脂蛋白浓度，而低密度脂蛋白水平基本不变。选择性  $\beta_1$  受体阻断药和有内在活性  $\beta$  受体阻断药对脂类代谢影响较小。

2.内在拟交感活性 有些  $\beta$  受体阻断药具有部分激动药（partial agonists）的受体动力学特征。它们除有阻断  $\beta$  受体作用外，尚对  $\beta$  受体有部分激动作用，称为内在拟交感活性（intrinsic sympathomimetic activity, ISA）。

### 3.膜稳定作用

较多的  $\beta$  受体阻断药可降低细胞膜对离子的通透性，产生膜稳定作用（membrane-stabilizing activity），即具有奎尼丁样作用（quinidine-like effects）。

4.其他 某些  $\beta$  受体阻断药可减少儿茶酚胺引起的震颤；抗血小板聚集作用和减少房水形成而降低眼内压。

## 【临床应用】

### 1.心律失常

主要用于室上性心律失常。普萘洛尔还可用于运动或情绪激动所引发的室性心律失常以及减少肥厚型心肌病所致的心律失常。

2.高血压病 是治疗高血压的常用药物。能有效控制高血压。可单独应用或与其它药物合用

### 3.心绞痛和心肌梗死

使心绞痛发作减少，运动耐量增加。急性心肌梗死早期静脉注射  $\beta$  受体阻断药美托洛尔、阿替洛尔可降低死亡率 10%。

### 4.慢性心功能不全

传统的概念认为  $\beta$  受体阻断药可抑制心肌收缩力，因此禁用于慢性心力衰



竭。目前研究表明本类药物可以改善慢性心力衰竭症状，提高射血分数，减轻左室肥厚等。其机制与抗交感神经、降低心率等有关。

## 5 其它

甲状腺功能亢进的辅助用药，可以缓解激动不安、心动过速等症状，普萘洛尔也可抑制甲状腺素（T<sub>4</sub>）转变为三碘甲腺原氨酸（T<sub>3</sub>）。预防偏头痛、预防社交恐慌征引起的心动过速、肌肉震颤。减轻原发性震颤。噻吗洛尔局部用药治疗青光眼，降低眼内压。

【不良反应】 主要由阻断  $\beta$  受体所致。

### 1. 心血管系统

对心功能不全、窦性心动过缓、房室传导阻滞病人，使病情加剧，出现重度心功能不全、肺水肿，房室完全传导阻滞。由于外周血管收缩，可引起四肢发冷，皮肤苍白或发绀，引起间歇性跛行、雷诺症等。

### 2. 诱发或加剧支气管哮喘

### 3. 反跳现象

长期应用  $\beta$  受体阻断药突然停药，常使原来的病情加重，如血压上升，严重心律失常、心绞痛发作加剧，增加猝死危险性。

### 4. 中枢神经系统 出现疲劳，睡眠障碍（失眠、恶梦等）、精神抑郁。

### 5. 其它 恶心，轻度腹泻，偶见过敏性皮疹和血小板减少等。

## 一、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体阻断药

### 普萘洛尔(propranolol)

对  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体均有阻断作用，无内在拟交感活性，不阻断  $\alpha$  受体。

脂溶性高，口服吸收完全。有明显首关消除，仅约 25% 可到达体循环，但个体差异性大，血药浓度差异可达 20 倍。临床用药需从小剂量开始，逐渐增加到适当剂量。

### 纳多洛尔(nadodol)

对  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体亲和力大致相同，缺乏膜稳定作用和内在拟交感活性。

### 噻吗洛尔(timolol)

非选择性、强效  $\beta$  受体阻断药，无内在拟交感活性，无膜稳定性。药理作用与普萘洛尔相似。

口服和滴眼都可以减少房水生成，降低眼内压，治疗青光眼时。

## 二、选择性 $\beta_1$ 受体阻断药

### 美托洛尔(metoprolol)

选择性阻断  $\beta_1$  受体，无内在拟交感活性。

胃肠道吸收完全。有首关消除。生物利用度较低，约 40%。血药浓度个体差异可达 17 倍。主要经肝脏代谢。约 10%以原形经肾排除。血浆  $t_{1/2}$  约 3~4 小时。

临床上用于治疗高血压，稳定型心绞痛。也用于急性心肌梗死早期治疗。但心率低于 45/次、P-R 间期 $\geq 0.24$  秒，收缩期血压低于 100mmHg 的心肌梗死患者禁用。

### 阿替洛尔(atenolol)

选择性阻断  $\beta_1$  受体，无内在拟交感活性。临床用于治疗高血压。

## 三、兼有 $\alpha$ 受体阻断作用的 $\beta$ 受体阻断药

### 拉贝洛尔(labetalol)

拉贝洛尔可选择性阻断  $\alpha_1$  受体，同时阻断  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体，还有  $\beta_2$  受体部分激动作用和抑制去甲肾上腺素重摄取过程。其阻断  $\beta$  受体作用是阻断  $\alpha$  受体的 5~10 倍。

$\alpha_1$  受体阻断引起动脉血管扩张，血压下降，直立性时降压作用更为显著； $\beta_1$  受体阻断也与降压有关，同时也阻断反射性交感神经引起的心脏兴奋。高血压患者口服给药，高血压危象可采用静脉注射。