

第一章 绪论

一、根本概念

- 1、药理学(pharmacology) 是研究药物与机体(含病原体)相互作用与作用规律的学科。
- 2、药效学(pharmacodynamics) 研究药物对机体的作用与作用机制的学科。
- 3、药动学(pharmacokinetics) 研究药物在机体的影响下所发生的变化与规律的学科。
- 4、药物(drug) 指可以改变或查明机体的生理功能与病理状态,用于预防、诊断和治疗疾病的化学物质。
- 5、药物、食物、毒物三者之间辩证关系。
三者之间没有质的区别,只有使用的目的和量的不同。

二、药理学的学科任务

- 1、说明药物的作用与作用机制,为临床合理用药、发挥药物最正确疗效、防治不良反应提供依据
- 2、研究开发新药,发现药物的新用途
- 3、为其他生命科学的研究探索提供重要的科学依据和研究方法

四、理学的开展简史

《神农本草经》记载药物 365 种;唐代《新修本草》为我国政府颁发的第一部药典,记载药物 844 种;明朝李时珍《本草纲目》全书 52 卷,190 万字,记载药物 1892 种,药方 11000 条,图谱 1162 幅。

出现生化药理学、分子药理学、免疫药理学、遗传药理学、临床药理学等新型学科分支。

五、新药开发与研究

新药:指我国未生产过的药品。已经生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应症或制成新的复方制剂,亦按新药管理。

1、新药的来源〔天然、半合成、全合成〕

2、新药开发与研究

1) 临床前研究

2) 临床研究

I 期:在 20-30 例成年志愿者肾上进展初步的药理学与人体安全性试验。

II 期:为随机双盲对照,主要是对新药的安全性与有效性作初步评价,推荐临床给药剂量。

III 期:上市前、试生产期间,扩大多中心试验,对新药安全性、有效性进展社会考察。

IV 期:上市后大 X 围的安全性和有效性评价,包括不良反应。

3) 上市后药物监测

第二章 药物代谢动力学(pharmacokinetics)

一、药物的体内过程

〔一〕药物的跨膜转运

1、被动转运(passive transport)

〔1〕简单扩散(simple diffusion):

离子障〔ion trapping〕:

非离子型药物可以自由通过生物膜,而离子型药物被限制在膜一侧的现象。

特点: 1) 弱酸性药物在酸性环境、弱碱性药物在碱性环境,解离少易转运;弱酸性药物在碱性环境、弱碱性药物在酸性环境,解离多难转运。

2) 当膜两侧 PH 不等时,弱酸性药物容易从酸侧进入到碱侧;弱碱性药物容易从碱侧进入到酸侧。

3) 当扩散达平衡时,弱酸性药物在碱侧的浓度大于酸侧;弱碱性药物在酸侧的浓度大于碱侧。

4) 在生理 PHX 围,强酸、强碱与季铵盐都以离子形式存在,很难跨膜转运。

Handerson-Hasselbalch 公式:

弱酸性药物: $10^{\text{PH}-\text{PKa}} = \text{离子型}/\text{非离子型}$

弱碱性药物: $10^{\text{PKa}-\text{PH}} = \text{离子型}/\text{非离子型}$

〔2〕滤过(filtration)

〔3〕易化扩散(facilitated diffusion)

2、主动转运(active transport)

3、膜动转运 [cytosis]

[1] 胞饮(pinocytosis)

[2] 胞吞(exocytosis)

[二] 药物的吸收与影响因素

1、吸收(absorption):是指药物从用药部位进入血循环的过程。

[1] 口服 [2] 吸入 [3] 局部用药 [4] 舌下 [5] 注射

2、影响因素

[1] 药品的理化性质

[2] 首过效应(first-past effect):

由于胃肠道消化酶与肝细胞的破坏作用使进入体循环的药量减少的现象。

[3] 吸收环境

[三] 药物的分布和影响因素

1、分布(distribution):是指药物从血循环系统到达组织器官的过程。

2、影响因素

[1] 与血浆蛋白结合 [特点:竞争性和饱和性]。

临床意义:

因药物与血浆蛋白结合后不被转运、转化,在血中形成贮库,当游离药物浓度降低时,可从血浆蛋白上游离,故可延长药物作用的持续时间。当合用两种以上药物都与同一血浆蛋白结合时,置换现象可使各药游离型血药浓度增加,药效和毒性随之增强。

[2] 局部器官的血流量。

[3] 组织亲和力。

[4] 体液的PH和药物的解离度。

[5] 体内屏障。

血脑屏障(blood-brain barrier):血-脑、血-脑脊液、脑-脑脊液三层屏障的总称。(护脑)

胎盘屏障(placental barrier):母体与胎儿之间的屏障。

血眼屏障 [blood-eye barrier]:血液与眼之间的屏障。

[四] 药物代谢 [生物转化]

1、药物代谢 [metabolism]:是指药物在体内多种药物代谢酶 [尤其肝药酶] 作用下,化学结构发生改变的过程。**主要代谢部位是肝脏。**

2、代谢步骤

[1] 第一相反响:氧化、复原、水解。

[2] 第二相反响:结合。

3、药物转化的结果:

1] 活化; 2] 灭活; 3] 代谢产物保持母药活性,但强度改变; 4] 毒性物质。

4、参与代谢的酶

[1] 肝药酶 [drug enzyme]:

存在于肝细胞微粒体内的以细胞色素 P₄₅₀ 酶系为主参与肝脏药物代谢转化酶的总称。

特点:选择性低、催化活性有限、个体差异大、易受药物影响。

[2] 肝药酶诱导剂和抑制剂

药酶诱导剂 [drug enzyme inducing agent]:

能使肝药酶的量 and 活性都增加的药物。[如苯巴比妥钠]

药酶抑制剂 [drug enzyme inhibitor]:

能使肝药酶的量 and 活性都降低的药物。[如氯霉素]

[五] 排泄(excretion):是指药物从体内排出体外的过程。

1、肾排泄〔遵循离子障原理〕

2、胆汁排泄

肠肝循环〔hepatoenteral circulation〕:

主要经胆汁排泄的药物,进入肠道后被重新吸收进入肝脏的过程。

3、乳腺排泄

4、其他〔呼吸、粪便等〕

二、药代动力学根本概念

〔一〕血药浓度-时间曲线的意义

〔二〕给药途径和药-时曲线

〔三〕生物利用度(the fraction of bioavailability, F)

不同剂型的药物经肝脏首过消除后,进入体循环的相对量和速度。

临床意义:

生物利用度是评价药品制剂质量的一个重要指标。

1. 评价各种药物制剂的生物等效性

2. 评价药物的首过消除和作用强度

3. 指导临床合理用药

4. 查明药物无效或中毒的原因

〔四〕表观分布容积(apparent volume of distribution, Vd)

根据给药剂量和实测血药浓度推算药物在理论上占体液的体积。

临床意义:

1. 推测药物的分布 X 围: Vd=5L 左右,表示药物主要分布于血浆;

Vd =10-20L,全身体液;

Vd =40L,全身组织器官;

Vd =100-200L,体内蓄积。

2. 推测药物的排泄速度:分布容积越大,排泄越慢;分布容积越小,排泄越快。

3. 推测达到某一血药浓度所需药物的剂量。 $D=C \cdot Vd$

4. 间接反映药物与血浆蛋白的结合情况。

〔五〕半衰期(elimination half-life, $t_{1/2}$):血浆药物浓度下降一半所需要的时间。

临床意义:

1. 药物分类的依据。

2. 确定给药的时间间隔。

3. 预测血药浓度达稳态的时间。

4. 预测药物根本消除的时间。

〔六〕一级动力学(one-order elimination kinetics):

体内药量以瞬时浓度为参比单位时间下降恒定比例。

特点: 1〕半衰期恒定。2〕是大多数药物在体内消除方式。

3〕时量曲线用普通坐标时为曲线,血药浓度改为对数尺度时呈直线。

〔七〕零级动力学〔zero-order elimination kinetics〕:体内药量单位时间消除恒定的量。

特点: 1〕半衰期不恒定 2〕是体内药物蓄积过多超出机体最大去除能力时的消除方式。

3〕时量曲线用普通坐标时为直线

〔八〕房室模型(partment model):为了研究药物在体内分布而理想化的数学模型。

〔九〕去除率〔clearance, CL〕:单位时间有多少体积体液内的药物被彻底去除出体外。

〔十〕屡次用药和给药方案

1、稳态浓度(steady state plasma concentration, C_{ss}):

按一级动力学消除的药物,在恒速给药〔等量等时间间隔〕时,约经5个半衰期血药浓度达相对稳定状态,此时的浓度即稳态浓度〔坪值、靶浓度〕。

临床意义:

〔1〕调整给药剂量。

〔2〕确定负荷剂量。

〔3〕制定理想给药方案。

2、负荷剂量(loading dose):一次给药使血药浓度立即达稳态的剂量。

3、维持剂量(maintenance dose):血药浓度达稳态后每天补充被机体消除的剂量。

4、个体化给药方案:设计理想治疗方案步骤:

1) 确定靶浓度

2) 根据人群药代参数估计病人CL和V_d。

3) 计算负荷量和维持量

4) 估计达稳态后测定血药浓度

5) 根据测的血药浓度计算CL和V_d

6) 根据需要,根据临床反响修正靶浓度。

7) 修正靶浓度后,再从第三步做起。

第三章 药效学(pharmacodynamics)

一、药物的根本作用

〔一〕药物作用与药理效应

1、药物作用(drug action):药物与机体组织细胞间的初始作用。

2、药理效应(pharmacological effect):是药物作用的结果,即药物引起机体机能的改变。

药物作用的根本表现形式:

〔1〕兴奋(excitation):药物使机体原有的功能水平上调〔如血压升高、心率加快等〕。

〔2〕抑制(inhibition):药物使机体原有的功能水平下调〔如心率减慢、腺体分泌减少等〕。

3、药物作用的选择性(selectivity)

药物在适当剂量时,对机体的某些组织器官起作用,而对其他的组织器官很少起作用或不起作用的现象。

临床意义:

药物作用的选择性是药物分类和临床选择药物的依据。

药物作用的选择性高,产生效应的器官少,作用的针对性强,使用X围窄,不良反响少;

选择性低,那么产生效应的器官多,作用针对性弱,使用X围宽,不良反响多。

〔二〕治疗效果

治疗作用(therapeutic action):符合用药目的,达到防治疾病效果的作用。

〔1〕对因治疗(etiological treatment):用药的目的在于消除原发发病因素,彻底治愈疾病。

〔2〕对症治疗(symptomatic treatment):用药的目的在于缓解疾病的临床症状。

疾病药物治疗原那么:利大于弊,急那么治标,缓那么治本,标本兼治。

〔三〕不良反响(adverse reaction):但凡与用药目的无关,并为病人带来痛苦和不适的反响。药源性疾病〔drug-induced disease〕:

药物引起的机体结构和功能的损害,同时伴有临床过程的疾病称药源性疾病。

〔1〕副作用(side effect):治疗量下出现的与用药目的无关的作用。

原因

：由于选择性低，药理效应涉与多个器官，当某一效应做治疗目的时，其他效应就成为副作用或副反响。

〔2〕毒性反响(toxic effect)：由于用药剂量过大或药物在体内蓄积过多发生的危害性反响。

有急性毒性；慢性毒性；特殊毒性：致突变(mutagenesis)、致畸(teratogenesis)与致癌(carcinogenesis)。

〔3〕后遗效应(residual effect)：停药后血药浓度下降到阈浓度以下时残存的药理效应。

〔4〕停药反响(withdrawal reaction)：突然停药导致疾病复发甚至加剧的现象。

〔5〕变态反响(allergic reaction)：药物引起的病理性〔危害性〕免疫应答反响。

〔6〕特异质反响(idiosyncrasy)：由于遗传素质的不同引起的药物反响性的差异。

二、药物作用的根本规律

〔一〕量效关系(dose-effect relationship)——量效曲线。

1、量反响(graded response)：药理效应的强弱用数量的增减来表示。

〔1〕最小有效量(minimum effective dose)：即阈剂量，刚引起药理效应的药物剂量。

〔2〕极量：药典上规定的临床使用药物的最大剂量〔引起最大效应而不发生中毒的剂量〕。

〔3〕常用量：比阈剂量大，比极量小的剂量。一般情况下治疗量不应超过极量。

〔4〕最小中毒量：刚引起轻度中毒的量。

〔5〕耐量：机体所能耐受药物的最大剂量。

〔6〕致死量：引起死亡的剂量。

〔7〕ED₅₀：是能引起50%阳性反响〔质反响〕或50%最大效应〔量反响〕的剂量。

2、质反响(all-or-none response or quantal response)：药理效应强弱用有或无〔阴性或阳性〕表示。

3、效能(efficacy)或最大效应(maximum effect)：不断增加药物剂量所能达到的最大效应。

4、效价强度(potency)：产生等效效应〔50%Emax〕所需药物的相对剂量或浓度。

三、药物安全性评价

1、LD₅₀(median lethal dose)：引起一半动物死亡的剂量。〔评价药物急性毒性大小〕

2、治疗指数(therapeutic index, TI)：LD₅₀/ED₅₀。

3、安全X围(margin of safety)：ED₉₅—LD₅之间的距离。

4、可靠安全系数〔certain safety factor, CSF〕 LD₁/ED₉₉

5、安全界限(safety margin) (LD₁-ED₉₉)/ED₉₉×100%

6、安全指数(safety index) LD₅/ED₉₅

四、药物与受体

〔一〕受体〔receptor, R〕

1、定义：细胞进化的蛋白组分，能识别周围环境的某些微量物质，并首先与之结合，通过信息中介转导与放大系统，触发随后的生理反响或药理效应。

2、主要特征：

饱和性(saturability)、特异性(specificity)、可逆性(reversibility)、结构专一性(structural specificity)、立体选择性(stereo selectivity)、内源性配体(endogenous ligand)。

3、配体(ligand)

〔1〕定义：能与相应受体特异性结合的物质。

〔2〕种类：

激动药(agonist)：与受体有较强的亲和力，同时有较强的内在活性的药物。

完全激动药〔full agonist〕：与受体有较强的亲和力，内在活性 $\alpha = 1$ 。

局部激动药 [partial agonist]: 与受体有较强的亲和力, 内在活性 $\alpha < 1$ 。

反向激动药 [inverse agonist]: 与受体结合后产生与激动药相反的效应的药物。

拮抗药(antagonist): 与受体具有较强的亲和力而无内在活性的药物。

竞争性拮抗药 [petitive antagonist]: 与激动剂竞争同一受体可逆性减弱其效应。

非竞争性拮抗药 [nonpetitive antagonist]: 与激动剂作用于不同受体或同一受体的不同部位不可逆减弱其效应。

〔二〕受体效应动力学

1、亲和力(affinity): 指配体与受体之间的结合能力。

2、内在活性(intrinsic activity): 指配体与受体结合后产生效应的能力。

3、储藏受体 [spare receptor]: 配体与受体结合产生最大效应时尚未被占领的受体。

4、解离常数(K_D): 和亲和力一样, 反响配体与受体的结合能力。

5、亲和力指数(PD_2): 产生 50% E_{max} 时激动药浓度的负对数。

6、拮抗参数(PA_2): 能使产生 50% E_{max} 的激动药剂量增加一倍的拮抗药浓度的负对数。

〔三〕三种拮抗药对激动药量效曲线的影响

1、竞争性拮抗药: 1) 阈剂量增加 2) 量效曲线平行右移 3) E_{max} 不变。

2、非竞争性拮抗药: 1) 阈剂量增加 2) 量效曲线非平行右移 3) E_{max} 变小。

3、局部拮抗药: 1) 阈剂量减小 2) 在达局部拮抗药的 E_{max} 之前, 与激动药协同, 曲线左上移位; 在达局部拮抗药的 E_{max} 之后, 与激动药拮抗, 曲线右移位 3) E_{max} 不变。

〔四〕三种学说〔受体占领、二态模型、速率学说〕

占领学说 [occupation theory]:

药物要发挥作用, 必须与受体结合, 药物与受体结合后产生效应的强弱与结合的受体数目成正比, 当所有受体被占领那么达最大效应。

$E/E_{max} = LR/TR = [D]/K_D + [D]$ (LR: 结合受体 TR: 总受体 [D]: 激动药浓度 K_D : 解离常数)

〔五〕受体调节

1、受体增敏 [receptor hypersensitization]: 长期使用拮抗剂使受体的数量和敏感性增加。

2、受体脱敏 [receptor desensitization]: 长期使用激动剂使受体的数量和敏感性降低。

假设受体增敏和脱敏只涉及受体密度的变化, 那么分别称之为受体上调和下调。

〔六〕第二信使 [secondary messenger]:

能把激素或神经递质的信息传到细胞内, 并引起相应生理效应。

1、G 蛋白 2、cAMP 3、cGMP 4、 IP_3 5、 Ca^{2+}

第四章 影响药效的因素

个体差异 [interindividual variation]: 一样剂量的药物在不同个体产生血药浓度不同, 一样的血药浓度在不同的个体产生不同的效应, 这种因人而异的药物反响性不同称个体差异。〔有量的差异, 也有质的不同。〕

一、药物方面的影响

〔一〕药物制剂和给药途径

〔二〕药物的相互作用(drug interaction)

1、配伍禁忌: 药物在体外直接配伍发生理化反响而影响疗效或毒性反响。

2、药动学方面

〔1〕影响药物的吸收 〔2〕竞争与血浆蛋白结合 〔3〕影响药物代谢 〔4〕影响药物排泄。

3、药效学方面

〔1〕协同作用(synergism):

联合用药的效果等于或大于单用效果之和。有相加、增强、增敏。

〔2〕拮抗作用(antagonism)：联合用药的效果小于单用效果之和。

有竞争性〔药理性拮抗〕、生理性、生化性、化学性拮抗。

二、机体方面的因素

〔一〕年龄。

〔二〕性别。

〔三〕遗传因素。

1、遗传多态性 (genetic polymorphism) 2、药物反响种族差异(racial differences in drug response)

〔四〕特异质反响。

〔五〕疾病状态〔肝、肾功能不全〕。

〔六〕心理因素—安慰剂〔placebo〕：不含活性药物的制剂。

〔七〕长期用药引起的机体反响性变化。

1、耐受性(tolerance)：反复用药导致人体对药物的敏感性降低甚至消失的现象。

2、耐药性(drug resistance)：反复用药导致病原体或肿瘤细胞对药物敏感性降低甚至消失现象。

3、依赖性(dependence)：长期用药导致机体对药物产生生理性或精神性的需求。

可分为生理依赖性〔躯体依赖性〕和精神依赖性〔习惯性〕。

第五章 传出神经系统药理概述

一、传出神经系统分类

1、自主神经系统〔植物神经—主要支配心肌、平滑肌和腺体〕。

〔1〕交感神经〔2〕副交感神经

2、运动神经〔主要支配骨骼肌〕。

二、传出神经突触的超微结构

1、突触前膜 2、突触间隙 3、突出后膜

三、传出神经系统的递质

1、主要递质：乙酰胆碱〔ACh〕和去甲肾上腺素〔NA〕

2、传出神经按递质分类：

〔1〕胆碱能神经。

〔2〕去甲肾上腺素能神经：几乎绝大多数交感神经的节后纤维。

3、递质的合成、贮存、释放与消除。

〔1〕去甲肾上腺素；〔2〕乙酰胆碱

四、传出神经系统的受体

〔一〕胆碱受体

1、M胆碱受体

M₁R：主要分布在自主神经节、胃壁细胞、S。

M₂R：主要分布在心脏、神经末梢、突触前膜、S。

M₃R：主要分布在外分泌腺、平滑肌、血管内皮、S。

M₄R：主要分布在外分泌腺、平滑肌、S。

M₅R：主要分布在S。

M样作用：M受体激动以后产生的效应，如瞳孔缩小、腺体分泌增加、胃肠道平滑肌兴奋、心脏抑制等。

2、N胆碱受体：

N₁R：主要分布在神经节、肾上腺髓质。

N₂R：主要分布在骨骼肌运动终板膜上。

N样作用：N受体激动以后的效应，如神经节兴奋、肾上腺髓质兴奋、骨骼肌兴奋收缩等。

〔二〕肾上腺素受体

1、 α 受体

α_1R : 主要分布在皮肤黏膜血管、内脏血管、虹膜辐射肌、小汗腺。

α_2R : 主要分布在 NA 神经末梢的突触前膜上。

2、 β 受体

β_1R : 主要分布在心脏、肾小球旁细胞上。

β_2R : 主要分布在支气管平滑肌、骨骼肌血管、冠脉血管、NA 神经末梢的突触前膜上。

β_3R : 主要分布在脂肪细胞。

〔三〕多巴胺受体

D_1R : 主要分布在冠脉、肠系膜血管、肾动脉。

D_2R : 主要分布在中枢黑质-纹状体通路、中脑-皮质通路、中脑-边缘叶、结节-漏斗。

〔四〕突触前膜受体—— α_2R 、 β_2R 、 M_1R 、 N_1R

当突触间隙的递质含量增加时，激动 α_2R 负反响使 NA 释放减少。

当突触间隙的递质含量减少时，激动 β_2R 正反响使 NA 释放增加。

〔五〕受体共存现象与优势受体

胃肠道平滑肌、腺体、血管和肝细胞等组织有 α 、 β 与 M 受体共存，但有主次之分，其中占主导地位的称**优势受体**。

五、传出神经系统药物的作用方式

〔一〕作用于受体

〔二〕影响递质

1、影响递质的释放 2、影响递质的贮存与转运 3、影响递质的转化

六、传出神经系统药物的分类

| 拟似药 | 拮抗药 |
|-------------------------------------|---|
| 1、胆碱受体激动药 | 1、胆碱受体阻断药 |
| (1) M, N 受体激动药: 卡巴胆碱 | (1) M 受体阻断药 |
| (2) M 受体激动药: 毛果芸香碱 | ① 非选择性 M 受体阻断药: 阿托品 |
| (3) N 受体激动药: 烟碱 | ② M_1 受体阻断药: 哌仑西平 |
| | ③ M_2 受体阻断药: 戈拉碘胺 |
| | ④ M_3 受体阻断药: hexahydrosiladifenidol |
| 2、抗 AChE 药: 新斯的明 | 2、AChE 复活药: 解磷定 |
| 3、肾上腺受体激动药 | 3、肾上腺受体阻断药 |
| (1) α 受体激动药 | (1) α 受体阻断药 |
| ① $\alpha_1\alpha_2$ 受体激动药: NA | ① $\alpha_1\alpha_2$ 受体阻断药: 酚妥拉明 |
| ② α_1 受体激动药: 新福林 | ② α_1 受体阻断药: 哌唑嗪 |
| ③ α_2 受体激动药: 可乐定 | ③ α_2 受体阻断药: 育亨宾 |
| (2) α 、 β 受体激动药: AD | (2) βR 阻断药 |
| (3) β 受体激动药 | ① β_1 、 β_2R 阻断药: 普萘洛尔 |
| ① β_1 、 β_2 受体激动药: ISOP | ② $\beta_1 R$ 阻断药: 阿替洛尔 |
| ② β_1 受体激动药: 多巴酚丁胺 | ③ $\beta_2 R$ 阻断药: 布他沙明 |
| ③ β_2 受体激动药: 沙丁胺醇 | (3) $\alpha_1\alpha_2 \beta_1\beta_2$ 阻断药: 拉贝洛尔 |
| | 4、抗肾上腺素能神经药(利血平、胍乙啶) |

第六章 胆碱受体激动药

能与胆碱受体结合，激动受体，产生与递质乙酰胆碱相似的作用，可分为：

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。

第一节 M胆碱受体激动药

毛果芸香碱(pilocarpine, 匹鲁卡品)

【药理作用】

能选择性激动MR，产生M样作用，对眼和腺体作用最明显。

缩瞳---治疗虹膜睫状体炎。

降低眼内压---治疗青光眼。

调节痉挛---近视〔副作用〕。

腺体---汗腺、唾液腺分泌(副作用)。

【临床应用】

1、青光眼。2、虹膜睫状体炎。3、抗胆碱药物过量解救。

第二节 N胆碱受体激动药

烟碱〔nicotine, 尼古丁〕

作用于神经节和神经肌肉接头。对神经节具有双向作用。

第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药

一、易逆性抗AChE药的一般特性

眼：瞳孔括约肌收缩--缩瞳。

促进房水回流，降低眼内压--治疗青光眼。

睫状肌收缩--调节痉挛〔近视〕--不良反响。

胃肠平滑肌：胃肠蠕动↑，胃酸分泌↑--治腹气胀。

泌尿道平滑肌：膀胱逼尿肌收缩，膀胱括约肌松弛--治疗尿潴留。

骨骼肌神经接头：骨骼肌收缩---治重症肌无力。

腺体：支气管腺体、汗腺、唾液腺，消化腺等分泌↑。

【临床应用】

1、重症肌无力。

2、术后腹气胀和尿潴留。

3、青光眼。

4、阵发性室上性心动过速。

5、竞争性神经肌肉阻滞药过量时解毒〔常用药物：新斯的明、依酚氯铵、加兰他敏〕。

6、阿尔茨海默病〔主要治疗药物：donepezil, rivastigmine〕

【不良反响】禁用于机械性肠梗阻、尿路梗阻、支气管哮喘。

新斯的明(neostigmine)

(1)对腺体、眼、心血管和支气管平滑肌作用较弱。

(2)对胃肠道和膀胱平滑肌有较强兴奋作用；

(3)对骨骼肌的兴奋作用最强。

原因：a、通过抑制胆碱酯酶发挥作用；b、直接兴奋骨骼肌运动终板上的N₂R；

c、促进神经末梢释放乙酰胆碱。

主要用于重症肌无力、腹气胀、尿潴留、阵发性室上性心动过速与非去极化肌松药过量。

毒扁豆碱〔physostigmine, 依色林 eserine〕

药理作用与新斯的明相似，结构属叔胺类，故易通过血脑屏障，中枢作用明显。主要用于青光眼，作用较新斯的明强而持久。

吡斯的明〔pyridostigmine〕

与新斯的明作用类似，起效慢而维持时间长，应用与不良反响与新斯的明类似。

依酚氯铵〔edrophonium chloride, 滕喜龙〕

抗胆碱酯酶作用弱,对骨骼肌作用较强,起效快而维持时间短,主要用于诊断肌无力。

安贝氯铵〔ambenonium chloride〕

作用类似于新斯的明,但较持久。主要治重症肌无力。

加兰他敏〔galanthamine〕

作用类似新斯的明,用于重症肌无力、脊髓灰质炎后遗症与竞争性神经肌肉阻滞药过量中毒。

地美溴铵〔demecarium bromide〕

对胆碱酯酶抑制时间较长,主要用于青光眼的治疗。

二、难逆性胆碱酯酶抑制剂

敌百虫〔dipterex〕、乐果〔rogor〕、马拉硫磷〔malathion〕、敌敌畏〔DDVP〕、内吸磷〔systox E1059〕、对硫磷〔parathion, 605〕、沙林〔sarin〕、梭曼〔soman〕、塔崩〔tabun〕等。

【药动学】

有机磷酸酯类易挥发,脂溶性高,可经以下途径吸收进入体内:

1、呼吸道 2、消化道 3、皮肤粘膜。

【中毒机制】

有机磷酸酯+ AchE—磷酸化 AchE—酶失活—ACh 堆积,出现一系列中毒症状。

【中毒症状】

- 1、轻度中毒,以 M 样症状为主。
- 2、中毒中毒, M 样+N 样症状。
- 3、重度中毒, M 样+N 样+S。

【中毒诊断与救治】

- 1、诊断。
- 2、预防为主。
- 3、急性中毒的治疗。
 - 1) 人毒别离。
 - 2) 与时、足量、反复、交替使用阿托品与胆碱酯酶复活药。
 - 3) 其他措施:如气管吸引、人工呼吸、吸氧、地西洋抗惊厥等。
- 3、慢性中毒;劳动保护,定期检查。

【考前须知】

- 1、使用阿托品解救急性有机磷酸酯类中毒时,注意用药剂量“阿托品化”即可,以免过量中毒:
〔1〕瞳孔较前散大;〔2〕颜面潮红;〔3〕肺部罗音减少;〔4〕口干、皮肤干燥;〔5〕心率加快。
- 2、监测胆碱酯酶活性,防止解磷定中毒:血清胆碱酯酶活性达 60%即可考虑停用解磷定。
- 三、胆碱酯酶复活药——解磷定〔pralidoxime iodide〕、氯磷定〔pralidoxime chloride〕
 - 1、解毒原理〔①与磷酸化胆碱酯酶结合,释放胆碱酯酶;②直接与血液游离有机磷结合〕。
 - 2、解毒特点〔半衰期短,需反复用药〕。
 - 3、解救效果:
 - (1) 对内吸磷、马拉硫磷、对硫磷中毒疗效好。
 - (2) 对敌百虫、敌敌畏中毒疗效稍差。
 - (3) 对乐果中毒无效。

第八章 M 胆碱受体阻断药

一、M 受体阻断药

〔一〕阿托品(atropine)

【药理作用】

- 1、抑制腺体分泌〔汗腺、泪腺、唾液腺、支气管腺、消化腺分泌减少〕。
- 2、眼〔散瞳、升高眼内压、调节麻痹〕
- 3、松弛内脏平滑肌〔对痉挛、收缩的平滑肌松弛效果最好〕。
- 4、心脏
 - 1〕心率：小剂量心率减慢，大剂量加快。
 - 2〕房室传导：加快房室传导速度。
- 5、血管与血压：大剂量扩张微循环血管，血压降低。
- 6、中枢神经系统：中毒可出现中枢兴奋的表现。

【临床应用】

- 1、解除平滑肌痉挛〔缓解内脏绞痛，胆绞痛、肾绞痛必须合用吗啡类药物〕。
- 2、抑制腺体分泌〔麻醉前给药、盗汗、小而流涎〕。
- 3、眼科〔1、虹膜睫状体炎 2、检查眼底 3、验光配镜〕。
- 4、抗休克〔流行性脑脊髓膜炎、中毒性菌痢、中毒性肺炎所致的感染性休克〕。
- 5、缓慢型心律失常。
- 6、解救有机磷酸酯中毒〔合用解磷定〕。

【不良反应】 禁用于青光眼和前列腺肥大患者

【中毒解救】 1、镇静、抗惊厥对抗中枢兴奋。2、用拟胆碱药或毒扁豆碱对抗周围作用。

三、山莨菪碱〔anisodamine〕和东莨菪碱〔scopolamine〕

| 药 物 | 作用特点 | | | | | 用 途 |
|------|------|------|----|-----|------|------------------------------|
| | 解痉 | 抑制腺体 | 扩瞳 | 心血管 | 中枢作用 | |
| 东莨菪碱 | 一般 | 强 | 强 | 较弱 | 抑制 | 1、麻醉前给药 2、抗晕动病 3、抗震颤麻痹 |
| 山莨菪碱 | 明显 | 较弱 | 弱 | 较强 | 弱 | 1、内脏绞痛 2、感染性休克 |

三、其他

- 1、合成扩瞳药：后马托品〔homatropine〕、托吡卡胺〔tropicamide〕、环喷托酯〔cyclopentolate〕、尤卡托品〔eucatropine〕等，主要用于检查眼底。
- 2、合成解痉药：溴丙胺太林〔普鲁本辛，propantheline bromide〕、贝那替秦〔胃复康，benactyzine〕等，主要作为消化性溃疡的辅助用药。

四、选择性 M 受体阻断药：

M₁：替仑西平 M₂：tripitamine M₃：darifenacin M₄：绿色蛇毒

第九章 N 胆碱受体阻断药

一、N₁受体阻断药—美加明〔mecamylamine〕、阿方那特〔trimetaphan camsilate〕

二、N₂受体阻断药—骨骼肌松弛药

| | 除极化肌松药 | 非除极化肌松药 |
|----------|--|---------------------------|
| 1. 代表药 | 琥珀胆碱(succinylcholine, 司可林 scoline) | 筒箭毒碱 (d-tubocurarine) |
| 2. 作用机制 | 与 N ₂ R 结合引起持久除极化, 降低对 Ach 的敏感性 | 与 Ach 竞争 N ₂ R |
| 3. 肌松前肌颤 | 短暂 | 无 |
| 4. 作用时间 | 短 4-6 分 | 长 30 分 |
| 5. 蓄积性 | 无 | 有 |

| | | |
|---------|------------|-------------|
| 6. 中毒解救 | 无特效药，人工呼吸机 | 新斯的明 |
| 7. 不良反响 | 高钾和肌梭损伤 | 阻断神经节，促组胺释放 |
| 8. 禁忌症 | 高血钾，青光眼 | 休克、哮喘、肌无力 |

目前临床使用的肌松药主要为非除极化肌松药，主要代表药物有：

阿曲库铵〔atracurium〕、多库铵〔doxacurium〕、米库铵〔mivacurium〕、泮库铵〔pancuronium〕、哌库铵〔pipecuronium〕、罗库铵〔rocuronium〕、维库铵〔vecuronium〕。

第十章 肾上腺素受体激动药

〔一〕 α R 激动药

α_1 R, α_2 R 激动药

去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)

【药理作用】

非选择性激动 α_1 R和 α_2 R，对 β_1 R作用较弱，对 β_2 R几乎无作用。

1、血管：

激动 α_1 R，使血管收缩，主要为小动脉、小静脉、皮肤粘膜血管最明显，其次为肾血管，此外，脑、肝、肠系膜、骨骼肌血管也呈收缩反响。

冠脉扩张，其机制同AD。

在一定情况下，激动血管壁突触前膜 α_2 R，可抑制递质释放。

2、心脏：

作用弱于AD，激动心脏 β_1 R，心肌收缩性增加，心率加快，传导加快，心输出量增加，整体情况下，心率可由于血压升高而反射性减慢。过大量可致自律性增高，引起心律失常。

3、血压：

小剂量，心脏兴奋，收缩压升高，血管收缩尚不明显，故舒张压升高不多而脉压增大；

大剂量，血管强烈收缩，外周阻力增大，收缩压升高、舒张压升高、脉压下降。

4、其他：其他作用较弱，大剂量血糖升高，对于孕妇可使子宫收缩频率加快。

【临床用途】

1、抗休克：缩血管药物在抗休克中已不占主要地位，仅限于某些休克如：早期神经源性休克、药物中毒引起的低血压等，NA使收缩压维持在12kPa左右，保持重要脏器血供。

现也主XNA+ α R阻断剂酚妥拉明，仅保存其 β R效应。

2、药物中毒性低血压：如氯丙嗪中毒引起的低血压〔禁用肾上腺素〕。

3、上消化道出血：1-3mg适当稀释后口服，再食道、胃内局部收缩血管而止血。

【不良反响】

1、局部组织坏死：

处理：(1)更换给药部位 (2)局部热敷 (3)普鲁卡因或酚妥拉明局部注射以对抗缩血管。

2、急性肾衰：

用药时间过长或剂量过大，使肾血管剧烈收缩，肾血流减少，出现少尿、无尿、肾实质损伤，用药期间尿量应大于25ml/h。

3、不宜突然停药，以免出现低血压休克。

【禁忌症】

1、高血压，动脉硬化，器质性心脏病与孕妇禁用。

2、不宜碱性药物配伍。

3、不能混入血浆或全血中滴注。

间羟胺(metaraminol)

又名阿拉明，性质稳定，主要作用于 α R，对 β_1

R 作用弱，囊泡摄取通过置换作用促使 NA 释放，间接发挥作用。不易被 MAO 破坏，作用持久，连续用药那么产生快速耐受性。

与 NA 比拟：

- 1、收缩血管，升高血压作用弱而持久，略增加心肌收缩力，心率不变或下降，使休克病人心输出量增加，很少引起心律失常。
- 2、肾血管收缩作用较弱，但仍能显著减少肾血流。
- 3、性质稳定，可肌注。

【临床用途】

主要 NA 的代用品，用于各种休克早期、手术后、脊椎麻醉后的休克。

选择性 α_1 R 激动药

去氧肾上腺素(phenylephrine)

也叫苯肾上腺素，新福林。为人工合成品。

主要激动 α_1 R，作用 NA 相似而较弱，少具或不具 β 型作用，在产生缩血管升压时，使肾血流的减少比 NA 更为明显。作用维持时间较长，用于抗休克，防治脊椎麻醉或全身麻醉的低血压。

〔二〕 α 、 β R 激动药

肾上腺素(adrenaline, AD)

【药理作用】 AD 能激动 α R 和 β R，有较强的 α 作用和 β 作用。

1、心脏：兴奋心脏“正三变”，对离体心脏的 β 作用表现为正性缩率作用有利方面：

- (1) 心肌收缩性增强，心率加快，使心输出量增加。
- (2) 舒 X 冠脉，迅速改善心肌血液供给。
 - ① 直接激动冠脉 β_2 受体。
 - ② 心肌代谢增加，产生腺苷，使冠脉舒 X。
 - ③ α_1 效应，血管收缩，血压升高，冠脉灌注压升高。

不利方面：

心肌代谢增强，耗氧增加，同时心肌兴奋性增高，在剂量较大、给药过快时易引起心律失常，严重时室颤。

2、血管：AD 主要作用于小动脉与毛细血管前括约肌，静脉和大动脉作用较弱。

皮肤粘膜的血管收缩最强烈。

内脏血管〔尤其是肾血管〕，也显著收缩。

脑、肺血管收缩微弱，有时由于血压升高反而被动舒 X。

骨骼肌 β_2 R 占优势，血管舒 X。

冠脉舒 X，机理同心脏。

3、血压：

(1) 皮下注射治疗量或低浓度注射时，心脏兴奋，心输出量增加，收缩压升高，舒 X 压不变或下降，引起血液重新分布。

(2) 较大剂量静脉注射时，收缩压和舒 X 压均升高，同时激动肾小球旁细胞的 β_1 R，肾素分泌增加，RAAS 系统激活，缓慢升压。原因是剂量增加时，AD 对 α_1 R 的作用大于骨骼肌血管的舒 X 作用。

4、支气管：

治疗支气管哮喘的药理学依据：

- (1) 激动支气管平滑肌上的 β_2 R，平滑肌舒 X。

(2) 抑制肥大细胞释放过敏物质如组胺、5-HT。

(3) 支气管粘膜血管上 α_1R 激动，减轻支气管粘膜水肿。

5、代谢：

(1) αR 和 β_2R 激动，肝糖原分解增加，AD 同时降低外周组织对血糖的利用使血糖升高。

(2) AD 激动 β_1R 和 β_3R 激活甘油三酯脂肪酶，脂肪分解加快。

(3) 细胞耗氧增加，由于甘油三酯分解，伴有产热增加。

【临床用途】

1、心脏骤停。

2、过敏性休克〔禁与 βR 阻断药合用〕。

AD 抗过敏的机理为：

(1) 兴奋 βR 稳定细胞膜，阻止肥大细胞等组织释放活性物质。

(2) β_1R 兴奋心脏，心输出量增加。

(3) α_1R 收缩血管，血压升高，减少血浆渗出。

(4) β_2R 舒 X 支气管平滑肌， α_1R 收缩粘膜血管减轻水肿。

3、治疗支气管哮喘：治疗支气管哮喘急性发作迅速强大。

注意：禁用于心源性哮喘。

4、局部止血。鼻粘膜、牙龈出血时，用浸有 1:5000 或 1:10000 AD 溶液的纱布填塞出血处。

5、与局麻药配伍：AD 可使局部血管收缩：

(1) 减轻毒性作用〔主〕(2) 延缓局麻药的吸收 (3) 延长局麻药的作用时间。

【不良反应与禁忌症】

1、主要不良反应：心悸、头痛、血压升高、烦躁不安、皮肤苍白，休息多可自行缓解；剂量过大、静滴过快可引起血压剧升、高血压危象，可出现脑溢血；过度兴奋心脏引起心律失常，最严重为室颤。

2、禁忌症：高血压、器质性心脏病、甲亢、糖尿病等。老年人慎用。

多巴胺(dopamine)

【药理作用】

1、心脏：激动 β_1R ，也有释放 NA 的作用。

心肌收缩性增加，心输出量增加，但对心率影响不明显，大剂量心率加快。

与 ISOP 相比，DA 对心脏的作用较弱。

2、血管和血压：能激动 DAR 和 αR ，对 β_2R 作用微弱。

(1) 血管：小剂量时，主要激动 DAR，使肾血管、肠系膜血管、冠脉舒 X； αR 激动，使皮肤粘膜血管收缩。大剂量时，主要激动 αR ，表现为血管收缩，血压升高，外周阻力增加。

(2) 血压：收缩压、脉压升高，舒 X 压不变或稍有增加。

3、肾脏

(1) 小剂量，DA 激动 DAR，舒 X 肾血管，肾血流增加，肾小球滤过率增加，排钠利尿。

(2) 大剂量， αR 兴奋为主，肾血管收缩。

【临床用途】

1、抗休克：对心肌收缩力减弱，尿量减少，肾功能不良的休克疗效好。

2、与利尿药合用治疗急性肾功能衰竭，

3、用于急性心功能不全。

【不良反应与禁忌症】

大剂量可引起心律失常和肾功能下降，应减慢给药速度或停药。

麻黄碱(ephedrine)

从中药麻黄中提取的生物碱，药用其左旋体或消旋体。〔陈克辉〕

【药理作用】激动 α R和 β R，AD比拟有以下特点：

- 1、性质稳定，口服有效。
- 2、拟肾上腺素作用弱而持久。
- 3、中枢兴奋作用显著〔为拟肾上腺素药之最〕。
- 4、同时促末梢释放NA。
- 5、快速耐受性。

【临床应用】

- 1、支气管哮喘：仅用于预防发作和轻症治疗。
- 2、鼻粘膜充血引起的鼻塞。
- 3、防治某些低血压状态：如硬膜外和腰麻引起的低血压。
- 4、荨麻疹和血管神经性水肿。

【不良反应和禁忌】 中枢兴奋、失眠。禁忌同AD。

〔三〕 β 受体激动药

一、 β_1 、 β_2 受体激动药

异丙肾上腺素(isoproterenol, ISOP)

【药理作用】对 β 受体有很强的激动作用，对 β_1 和 β_2 的选择性很低。

1、心脏

具有典型 β_1 受体激动作用，表现为正性肌力、正性缩率作用，缩短收缩期和舒X期。同AD可引起心律失常，但不易引起室颤。

2、血管血压

对血管有舒X作用，主要是 β_2 受体兴奋。

3、缓解支气管平滑肌痉挛

激动 β_2 受体，舒X支气管平滑肌作用大于AD，具有抑制过敏物质释放的作用，但对支气管粘膜血管无收缩作用，久用耐受。

- 4、其他：增加组织耗氧量，AD相比，升高FFA作用相似，升高血糖作用较弱。不易通过血脑屏障，中枢作用微弱。

【临床用途】

- 1、治疗支气管哮喘，疗效快而强，但易耐受。
- 2、房室传导阻滞，治疗II、III度房室传导阻滞。
- 3、心脏骤停，常与NA或间羟胺合用做心内注射。
- 4、感染性休克：用药前注意补足血容量。

【不良反应】

常见心悸，头晕。支气管哮喘已致缺氧，剂量增大时，引起心律失常。

禁忌：冠心病，心肌炎、甲亢等。

二、 β_1 受体激动药

多巴酚丁胺(dobutamine)

临床用于治疗手术后或心肌堵塞并发心衰，连续用药耐受。

禁用于梗阻性肥厚性心肌病。

三、 β_2 受体激动药

沙丁胺醇(salbutamol)一平喘

第十一章 肾上腺素受体阻断药

肾上腺素受体阻断药能阻断肾上腺素受体从而拮抗NA能神经递质或肾上腺素受体激动药的作用。分 α 受体阻断药和 β 受体阻断药。

第一节 α 受体阻断药

α 受体阻断药能选择性地与 α 受体结合，其本身不激动或很少激动肾上腺素受体，却能妨碍神经递质与肾上腺素受体激动药与 α 受体结合，从而产生抗肾上腺素作用。

“肾上腺素作用翻转”：

如果事先使用 α 受体阻断药，再使用AD出现的血压不但不升反而降低的现象。

α_1, α_2 受体阻断药

一、短效——酚妥拉明(phentolamine)与妥拉唑啉 [tolazoline]

【药理作用】

竞争性阻断 α 受体，作用较弱。

1、血管：静脉注射使血管舒张，血压下降，肺动脉压和外周血管阻力降低。其机制主要是直接舒张血管平滑肌，大剂量出现阻断 α 受体的作用。

2、心脏：对心脏有兴奋作用，使收缩力增强，心率加快，输出量增加，其机制为：

(1)血管舒张，血压下降，反射性兴奋心脏。(2)阻断突触前膜上的 α_2 受体，NA释放增加。

3、其他：

(1)拟胆碱作用，胃肠平滑肌兴奋。

(2)组胺样作用，胃酸分泌增多，皮肤潮红。

【临床应用】

1、外周血管痉挛性疾病，如雷诺病、血栓闭塞性脉管炎。

2、静滴NA外漏，AD等过量所致高血压。

3、嗜铬细胞瘤诊治与手术前准备。

4、抗休克，主X和NA合用，注意药前补足血容量。

5、其他药物无效的急性心梗与充血性心衰。

6、男性勃起功能障碍，妥拉唑啉可用于治疗新生儿肺动脉高压。

【不良反应】

常见低血压，腹痛，腹泻、呕吐、诱发溃疡。

静脉给药有时引起心动过速、心律失常、心绞痛。

胃炎、胃与十二指肠溃疡、冠心病患者慎用。

二、长效类——酚苄明(phenoxybenzamine, 竹林胺)

【药理作用】

酚苄明进入体内后起分子结构中的氯乙胺基须环化形成乙撑亚胺基，才能与 α 受体结实结合，加以起排泄慢，故作用起效慢而持久。

对心率的影响同酚妥拉明。

较弱的抗胆碱和抗组胺作用。

【临床应用】

外周血管痉挛性疾病、感染性休克、嗜铬细胞瘤、良性前列腺增生。

【不良反应】

低血压、心悸、鼻塞，恶心、呕吐与思睡。

选择性 α_1 R阻断药——哌唑嗪(prazosin) [抗高血压]

选择性 α_2 R阻断药——育亨宾(yohimbine) [工具药]

第二节 β 受体阻断药

β 受体阻断药的特殊分类 [为了学习记忆方便]：

1、非选择性 β 受体阻断药：普萘洛尔 [propranolol]、纳多洛尔 [nadolol]

2、选择性 β_1 受体阻断药：

美托洛尔〔metoprolol〕、阿替洛尔〔atenolol〕、艾司洛尔〔esmolol〕、醋丁洛尔〔acebutolol〕

3、具有内在拟交感活性的 β 受体阻断药：吲哚洛尔〔pindolol〕

4、可以治疗青光眼的 β 受体阻断药：噻吗洛尔〔timolol〕

5、既可阻断 β 受体，还可阻断 α 受体的药物：

拉贝洛尔〔labetalol〕、阿罗洛尔〔arotinolol〕、布新洛尔〔bucindolol〕、氨磺洛尔〔amosulalol〕

【药理作用】

1、 β 受体阻断作用

(1)心血管系统：

阻断心脏 β_1 受体，心率减慢，心肌收缩力减弱，心输出量减少，耗氧下降，血压稍降低；延缓心房和房室结的传导，P-R间期延长； β_2 受体阻断，加之心功能受抑制，反射性引起交感兴奋，血管收缩，外周阻力增加，肝、肾、骨骼肌血流减少。

(2)支气管平滑肌：

β_2 受体阻断，支气管平滑肌收缩，此作用较弱。但对哮喘患者可诱发哮喘发作。

(3)代谢：抑制脂肪分解，〔脂肪分解与 β 受体激动有关〕。

不影响正常人血糖水平和胰岛素降低血糖的作用，但延缓用胰岛素后血糖的恢复。可掩盖低血糖症状。〔糖原分解与 α_1 受体和 β_2 受体激动有关。〕

(4)肾素：阻断肾小球旁细胞 β_1 受体，抑制肾素的释放，即 β 受体阻断药的降压机制。

2、内在拟交感活性〔intrinsic sympathomimetic activity, ISA〕：

有些 β 受体阻断药在阻断受体的同时，尚可有局部激动作用，称之为内在拟交感活性。如吲哚洛尔，可削弱其受体阻断效应，但这种作用较弱，被其阻断作用掩盖。

3、膜稳定作用：小剂量阻断受体的剂量无膜稳定作用，大剂量降低膜对离子的通透性，产生膜稳定作用。

4、其他：普萘洛尔有抗血小板聚集的作用、抑制 T_4 转化为 T_3 和促进氧和血红蛋白的别离；噻吗洛尔可减少房水的形成，降低眼内压等。

【临床应用】

1、“四抗”〔抗心律失常、抗心绞痛和心梗、抗高血压、抗充血性心力衰竭〕。

2、其他：如甲亢、甲状腺危象，嗜铬细胞瘤，肥厚性心肌病，青光眼。

【不良反应】

恶心，呕吐，轻度腹泻。

严重不良反应为急性心力衰竭，支气管哮喘。

无ISA的 β 受体阻断药长期用药，突然停药会出现反跳现象。

【禁忌症】 心功能不全、窦性心动过缓、重度房室传导阻滞、支气管哮喘，慎用于心梗。

第十四章 局部麻醉药

局部麻醉药(local anaesthetics)简称局麻药，是一类以适当的浓度应用于局部神经末梢或神经干周围，能暂时、完全和可逆性的阻断神经冲动产生与传导，在意识清醒的条件下可使局部痛觉等感觉暂时消失，同时对各类组织无损伤性影响的药物。

局麻药的应用方法：

1. 外表麻醉(surface anaesthesia)
2. 浸润麻醉(infiltration anaesthesia)
3. 传导麻醉(conduction anaesthesia)
4. 蛛网膜下腔麻醉(subarachnoid anaesthesia)
5. 硬脊膜外麻醉(epidural anaesthesia)

局麻药的作用机制：阻断电压门控性钠通道。

使用依赖性〔use-dependence, 频率依赖性〕:

在静息状态下,局麻药作用较弱,增加电刺激的频率那么使其局麻作用明显加强。

常用的局麻药:

酯类:普鲁卡因〔procaine〕、丁卡因〔tetracaine〕。

酰胺类:利多卡因〔lidocaine〕、布比卡因〔bupivacaine〕、罗哌卡因〔ropivacaine〕、依替卡因〔etidocaine〕。

局麻药的不良反应主要有:过敏反应〔酯类〕与吸收后的中枢神经系统〔兴奋,严重可引起惊厥〕和心血管系统抑制。

影响局麻药作用的因素:

- 1、局麻组织的 pH。
- 2、血管收缩情况。
- 3、局麻药的代谢。
- 4、体位与比重。
- 5、神经干的粗细。

第十五章 镇静催眠药

镇静催眠药〔sedative-hypnotics〕是一类通过抑制中枢神经系统而达到缓解过度兴奋和引起近似生理性睡眠的药物。镇静催眠药因所用剂量的不同而出现不同的药理作用,小剂量引起安静和嗜睡状态,表现为镇静作用,随着剂量的加大,依次出现催眠、抗惊厥和麻醉作用。

分类:苯二氮卓类、巴比妥类和其他镇静催眠药

一、苯二氮卓类——地西洋〔diazepam〕、氟西洋〔flurazepam〕、氯氮卓〔chlordiazepoxide〕、

奥沙西洋〔oxazepam〕三唑仑〔triazolam〕。

【药理作用与临床应用】

- 1、抗焦虑。
- 2、镇静和催眠。
 - (1)对快动眼睡眠时相影响小。
 - (2)反跳症状轻。
 - (3)安全范围大。
 - (4)大剂量也不引起麻醉。
 - (5)无肝药酶诱导作用。
- 3、抗惊厥、抗癫痫。
- 4、中枢性肌肉松弛作用。

【作用机制】

增强 GABA 能神经功能,促进 GABA 与 GABA_A 受体结合,使 Cl⁻ 通道开放频率增加,使神经细胞超极化,产生突触后抑制效应。

【不良反应】

- 催眠剂量引起眩晕、困倦、头昏、乏力。
- 大剂量引起共济失调、心血管抑制。
- 久用产生依赖性、成瘾性。

【特异解毒药】

苯二氮卓类药物急性中毒时可采用氟马西尼〔flumazenil〕解毒,它是选择性的中枢性苯二氮卓受体拮抗药。

二、巴比妥类(barbiturates)

【药动学】 弱酸性药物，肝代谢，中毒时应碱化尿液。

【药理作用与临床应用】

1、镇静、催眠。 2、抗惊厥、抗癫痫。 3、静脉麻醉与麻醉前给药。

【作用机理】

增强 GABA 介导的 Cl^- 内流，减弱谷氨酸介导的去极化。

与苯二氮卓类不同，巴比妥类延长 Cl^- 通道开放的时间。

在无 GABA 时，也能直接增加 Cl^- 内流。

【不良反应】

后遗效应、呼吸抑制、耐受性、依赖性、肝酶诱导作用。偶可致剥脱性皮炎等严重过敏反应。

【中毒解救】 大剂量中毒引起深度昏迷、瞳孔散大、呼吸抑制、血压下降、呼吸循环衰竭，对策：

1、催吐、洗胃、导泻。2、碱化血液、尿液。3、呼吸兴奋药。

三、其他镇静催眠药

水合氯醛 [chloral hydrate]，对 REMS 无影响，现已少用，也可成瘾。

甲丙氨酯 [meprobamate，眠尔通]、格鲁米特 [glutethimide]、甲喹酮 [methaqualone]

附录：主要兴奋延髓呼吸中枢的药物

尼可刹米 [nikethamide] 又名可拉明 [coramin]：直接兴奋延髓呼吸中枢，也可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器反射性兴奋呼吸中枢。一次给药仅维持 5~10 分钟，作用温和，安全 X 围大。

二甲弗林 [dimeflin，回苏林]：直接兴奋呼吸中枢，比尼可刹米强 100 倍。安全 X 围小，过量易引起肌肉震颤和惊厥。

山梗菜碱 [lobeline，洛贝林]：不直接兴奋延髓，而是通过刺激颈动脉体和主动脉体的化学感受器，反射性兴奋延髓呼吸中枢，作用短暂，安全 X 围大，很少引起惊厥。

贝美格 [bemegride，美解眠]：中枢兴奋作用迅速，维持时间短。安全 X 围小，用量过大或注射速度太快可致惊厥。

第十六章 抗癫痫药和抗惊厥药

癫痫 [epileptic] 是大脑局部神经元异常高频放电并向周围正常组织扩散所引起的反复发作的慢性脑疾患，表现为突然发作、短暂的运动、感觉功能或精神异常，并伴有异常脑电图。

惊厥 [convulsion] 是中枢神经系统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，多见于小儿高热、子痫、破伤风、癫痫大发作和中枢兴奋药中毒等。

一、癫痫的发作类型：[见临床用药原那么]

二、代表药

1、苯妥英钠 [phenytoin sodium]

【药理作用与临床用途】

1) 抗癫痫：大发作首选，失神性发作无效。其机理为：

a、抑制突触传递的强直后增强 [posttetanic potentiation, PTP]，使异常放电的扩散受阻抑

b、稳定细胞膜，抑制 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流，阻止异常放电扩散。

2) 治疗外周神经痛：三叉神经、舌咽神经痛。

3) 抗心律失常。

【不良反应】

1) 局部刺激 [碱性药物]。

2) 长期用药引起青少年牙龈增生。

3) 神经系统反响：眼球震颤、共济失调。

4) 造血系统：抑制二氢叶酸还原酶，引起巨幼贫血，偶致再障。

5) 肝酶诱导作用。

6) 致畸反响：“胎儿妥因综合征” [fetal hydantion syndrome]。

2、苯巴比妥〔phenobarbital，鲁米那，luminal〕

【作用机理】既能抑制病灶的异常放电，又能抑制异常放电的扩散。

三、临床用药原那么：

1、根据发作类型选药

- (1)强直-阵挛型首选苯妥英钠。
- (2)失神性发作首选乙琥胺。
- (3)单纯局部性发作首选卡马西平。
- (4)复杂局部性发作首选苯妥英钠。
- (5)肌阵挛型发作首选丙戊酸钠。
- (6)婴儿阵挛症首选氯硝西洋。
- (7)持续状态首选安定静推。

2、单纯型癫痫最好选一种药物，如效果不好可联合用药。

3、治疗中不可突然停药，停药一般需症状消失两年后逐渐进展。

4、长期用药注意毒副作用。

5、孕妇可引起畸胎、死胎。

四、抗惊厥药：巴比妥类、苯二氮卓类、水合氯醛、硫酸镁。

其中前三类为镇静催眠药，且巴比妥类和苯二氮卓类为抗癫痫药物。

硫酸镁〔magnesium sulfate〕：主要表现为拮抗钙离子的作用。

第十七章 治疗中枢神经退行性病药

第一节 抗帕金森病药物

震颤麻痹又称帕金森病〔Parkinson's disease, PD〕，主要病变在黑质和纹状体。纹状体有来自黑质起抑制作用大多巴胺〔DA〕能神经，还有来自其它部位起兴奋作用胆碱能神经。在生理情况下，这两种神经在功能上相互拮抗，共同调节运动机能，维持平衡状态。当黑质中多巴胺神经元变性后，多巴胺神经能不足，而胆碱能神经相对占优势，从而出现震颤麻痹症状。

根据上述发病机制，抗震颤麻痹药有①拟多巴胺类药和②中枢性抗胆碱药。

一、拟多巴胺类药

(一)多巴胺的前体药

左旋多巴(L-dopa)

【作用与用途】

抗震颤麻痹 少量〔1%左右〕进入脑内当左旋多巴，经多巴脱羧酶脱羧转变为多巴胺而发挥作用，余下大局部在脑外生成多巴胺引起不良反响。

【作用特点】

- 1、对多数患者有效，对轻症，较年轻患者疗效较好。
- 2、改善肌肉僵直与运动困难效果较好，对肌震颤效果差。
- 3、对抗精神病药吩噻嗪类引起对锥体外系反响无效。
- 4、显效慢，1~6个月显示最大疗效。

【不良反响】

- 1、胃肠反响 最常见，消化性溃疡慎用。
- 2、心血管反响 可出现体位性低血压，心律失常。
- 3、精神障碍 不安、焦虑、失眠。
- 4、不自主的异常运动和“开关现象”

【药物相互作用】

- 1、VitB6可增强多巴胺脱羧酶活性，故左旋多巴与VitB6合用其外周不良反响增强。
- 2、与外周多巴脱羧酶抑制剂 α -甲基多巴肼或苄丝肼合用可增加疗效。

3、抗精神病药〔如吩噻嗪类、丁酰苯类〕禁与左旋多巴合用，因前者阻断DA受体。

〔二〕左旋多巴的增效药

1、氨基酸脱羧酶抑制药：

卡比多巴〔carbidopa〕，与L-DOPA的复方名为：心宁美。

苄丝肼〔benserazide〕，与L-DOPA的复方名为：美多巴。

2、MAO-B抑制药

司来吉兰〔selegiline〕，选择性抑制S的MAO-B，增加脑内DA含量。

托卡朋〔tocapone〕和安托卡朋〔entacapone〕，新型T抑制药，延长L-DOPA的 $t_{1/2}$

〔三〕多巴胺受体激动药

溴隐亭〔bromocriptine〕、培高利特〔pergolide〕、罗匹尼罗〔ropinirole〕、普拉克索〔pramipexole〕

〔四〕促多巴胺释放药

金刚烷胺〔amantadine〕

对多型震颤麻痹有效，机制可能是促使脑中多巴胺的释放，与左旋多巴有协同作用。

二、中枢性抗胆碱药

苯海索〔tribexyphenidyl, 安坦, artane〕

【作用与用途】

中枢抗胆碱作用较强，而外周抗胆碱作用约为阿托品的1/10~1/2。

用于震颤麻痹，疗效壁左旋多巴和金刚烷胺差，适用于轻症，也可作为左旋多巴治疗的辅助药物。对抗精神病药引起的震颤麻痹〔锥体外系反响〕有效。

【不良反响】 较阿托品少。

第二节 治疗阿尔茨海默病药

老年性痴呆症可分为原发性痴呆症和血管性痴呆症，前者又称阿尔茨海默病〔Alzheimer's disease, AD〕，是一种与年龄高度相关的、以进展性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性病。表现为记忆力、判断力、抽象思维等一般智力的丧失，但视力、运动能力等那么不受影响。AD与老化有关，但与正常老化又有本质区别。其发病机制尚未完全明了，最具特征的两大病理学变化为细胞外淀粉样蛋白沉积和神经元纤维缠结。

目前的主要治疗药物有：

一、胆碱酯酶抑制药

第一代易逆性抗胆碱酯酶药：他克林〔tacrine〕，有效但不良反响大，如肝脏毒性。

第二代易逆性抗胆碱酯酶药：

多奈哌齐〔donepezil〕，具有剂量小、毒性低和价格低等优点。

Rivastigmine：提高患者认知能力如：记忆力、注意力和方位感，具有安全、耐受性好、不良反响轻等优点，尤其适用于伴有心脏、肝脏与肾脏等疾病的AD患者。

加兰他敏〔galanthamine〕，疗效与他克林相当，但没肝毒性。可能成为AD首选药。

石杉碱甲〔huperzine A, 哈伯因〕，用于衰老性记忆功能减退与老年痴呆患者，改善记忆力。

第一个胆碱酯酶抑制剂：美曲磷酯〔metrifonate〕，敌百虫，对轻、中度AD有效，不良反响轻。

二、M受体激动药：

占诺美林〔xanomeline〕，选择性M₁受体激动剂，对M₂、M₃、M₄作用弱。

Sabedine：相对选择性M₁受体激动药。

第十八章 抗精神失常药

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、抑郁症和焦虑症。治疗这些疾病的药物通称为抗精神失常药，也称之为精神药物〔psychotropic drugs〕。

一、分类

〔一〕抗精神病药

1、吩噻嗪类

- 1) 脂肪胺类：氯丙嗪 [chlorpromazine, 冬眠灵]
 - 2) 哌嗪类：奋乃静 [perphenazine]、氟奋乃静 [fluphenazine]
 - 3) 哌啶类：硫利达嗪 [thioridazine]
- 2、硫杂蒟类：泰尔登 [tardan]、氟哌噻吨 [flupenthixol]
- 3、丁酰苯类：氟哌啶醇 [haloperidol]、氟哌利多 [droperidol]、匹莫齐特 [pimozide]
- 4、二苯氧氮平类：氯氮平 [clozapine]
- 5、苯酰胺类：舒必利 [sulpiride]
- 6、二苯丁哌啶类：五氟利多 [penfluridol]
- 7、新药：利培酮 [risperidone]，新的一线抗精神病药物。

〔二〕抗躁狂症药和抗抑郁药

1、抗抑郁药

- 1) 三环类：米帕明 [imipramine]、阿米替林 [amitriptyline]、氯米帕明 [clomipramine]、多塞平 [doxepin]、曲米帕明 [trimipramine]。
- 2) NE 摄取抑制药：地昔帕明 [desipramine]、马普替林 [maprotiline]、去甲替林 [nortriptyline]。
- 3) 5-HT 再摄取抑制药：氟西汀 [fluoxetine]、帕罗西汀 [paroxetine]、舍曲林 [sertraline]。
- 4) 其他：曲唑酮 [trazodone]、米安色林 [mianserin]、米他扎平 [mirtazapine]、反苯环丙氨 [tranylcypromine]、吗氯贝胺 [moclobemide]。

2、抗躁狂药：碳酸锂 [lithium carbonate]。

〔三〕抗焦虑药

二、抗精神病药

〔一〕精神分裂的发病学说：

- 1、L-Dopa 使精神分裂症病人病情恶化。
- 2、精神分裂症患者 DA- β 羟化酶活性较正常人低。
- 3、促 DA 释放药物 [苯丙胺、哌醋甲酯、可卡因] 可引起精神症状。
- 4、精神分裂症病人脑内 D₂ 受体数目增加。
- 5、D₂ 受体阻断药 [氯丙嗪] 可缓解症状。
- 6、ACh、NA、5-HT 增加与发病也有一定关系。

〔二〕中枢多巴胺通路

- 1、中脑-边缘叶 2、中脑-皮质 3、结节-漏斗 4、黑质-纹状体 5、延脑 CTZ

〔三〕代表药

吩噻嗪类：

1、氯丙嗪 [chlorpromazine, 冬眠灵]

【药理作用】

〔1〕中枢神经系统作用

- 1) 抗精神病作用 2) 镇吐作用 3) 影响体温调节 4) 加强中枢抑制药的中枢抑制作用。

〔2〕自主神经系统

- 1) α 受体阻断作用，反复用药耐受 2) M 受体阻断作用

〔3〕内分泌系统

主要为阻断结节-漏斗处 D₂ 受体，使下丘脑催乳素抑制因子释放减少，催乳素分泌增加，乳房肿大、泌乳。

【临床应用】

- 〔1〕精神分裂症，急性患者效果显著。
- 〔2〕呕吐和顽固性呃逆。对晕动病无效。
- 〔3〕低温麻醉与人工冬眠 [氯丙嗪、异丙嗪、度冷丁三者为冬眠 1 号]。

【不良反应】

1] 常见不良反应。

2] 锥体外系反应。

[1] 药源性帕金森综合症 [2] 静坐不能 [3] 急性肌 X 力障碍 [4] 迟发性运动障碍。

3] 精神异常。

4] 惊厥与癫痫。

5] 心血管系统：体位性低血压与心动过速。

6] 过敏反应。

7] 其他：肝损害与白细胞减少、内分泌紊乱。

8] 急性中毒。

【禁忌症】 癫痫、肝功不全、心血管疾病的老年患者。

2、其他吩噻嗪类药物

奋乃静(perphenazine)：

作用缓和，具有镇静作用，心血管、肝脏与造血系统副作用比氯丙嗪轻。

三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟奋乃静 [fluphenazine]：

二者镇静作用弱，具有明显抗幻觉妄想作用，适用于偏执型和慢性精神分裂症。

硫利达嗪 [thioridazine, 甲硫达嗪]：

镇静作用明显，锥体外系副作用小，老年人易耐受，作用缓和等优点。

硫杂蒯类

氯普噻吨 [chlorprothixene, 泰尔登]：

其调整情绪，控制焦虑抑郁的作用较氯丙嗪强，但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。

临床适用于带有强迫状态或焦虑抑郁情绪的精神病患者。

氟哌噻吨 [flupenthixol]：

抗精神病作用和氯丙嗪相似，但有特殊激动效应，故禁用于躁狂病人。也用于抑郁症或伴焦虑的抑郁症。

丁酰苯类

氟哌啶醇 [haloperidol]：

选择性阻断 D₂ 样受体，有很强的抗精神病作用，但锥体外系反应发生率高，程度严重，能明显控制各种精神运动兴奋作用，同时对慢性症状有较好疗效。

氟哌利多 [droperidol]：

作用与氟哌啶醇根本相似。临床主要用于增强镇痛药的作用。

与芬太尼配合使用，使病人处于一种特殊的麻醉状态：痛觉消失、精神恍惚，对环境淡漠，被称为神经阻滞镇痛术 [neuroleptanalgesia]，作为一种外科麻醉，可以进展小的手术，如烧伤清创、窥镜检查、造影等，其特点是集镇痛、安定、镇吐、抗休克作用于一体。也可用于麻醉前给药、镇吐、控制精神病患者的攻击行为。

匹莫齐特 [pimozide]：

为氟哌利多的衍生物。有较好的抗幻觉、妄想作用，并使慢性退缩、被动的人活跃起来。临床用于精神分裂症、躁狂症和秽语症。不良反应与氯丙嗪相比锥体外系作用较强，其他较弱。匹莫齐特易引起心律失常。

其他类

五氟利多 [penfluridol]：

是口服长效抗精神病药，一次用药疗效可维持一周。抗精神分裂症的疗效和氯丙嗪相似。

舒必利 [sulpride]:

对紧 X 型精神分裂症疗效高,奏效快,有“药物电休克”之称。减轻幻觉和妄想作用,改善病人与周围接触,活跃情绪,对忧郁症也有治疗作用,对其他药物无效的难治性病例也有一定疗效。选择性阻断中脑—边缘系统 D₂ 受体,对纹状体 D₂ 受体亲和力低,因此锥体外系不良反应少。

氯氮平 [clozapine]:

本品属苯二氮类,为一新型广谱抗精神病药。抗精神病作用机制为阻断 5-HT_{2A} 受体和 D₂ 受体,协调 5-HT 和 DA 系统的相互平衡而发挥治疗作用,被称为 5-HT-DA 受体拮抗药 (serotonin-dopamine antagonist;SDA)。作用较强,其他药物无效者常能奏效。有镇静催眠作用,能较快控制各种类型精神分裂症的兴奋躁动、幻觉、妄想、焦虑不安、木僵等症状,而对情感淡漠、逻辑思维障碍等作用差。亦用于治疗躁狂症病人,对长期应用经典抗精神病药 [如氟丙嗪] 而引起的迟发性运动障碍也有明显改善作用。

几无锥体外系反应,亦无内分泌方面不良反应,严重的是产生粒细胞减少或缺乏。此不良反应机制复杂,有遗传因素,免疫异常,也有直接毒性。多发生在用药开始阶段。及时发现,立即停药,并积极抢救 [如使用抗生素,输白细胞或输血,适当使用糖皮质激素],常可渡过危险而恢复。

利培酮 (risperidone, 维思通):

是新近研制并投入临床使用的第二代非典型抗精神病药物。适用于急性和慢性精神分裂症,对阳性症状 [幻觉、妄想、思维障碍、敌视、怀疑] 和阴性症状 [反应迟钝、情绪淡漠、社交退缩、少语] 均有效,对认知功能与情感障碍亦有改善作用。但对兴奋症状疗效欠佳。由于本药剂量小,用药方便,锥体外系反应与抗胆碱反应均轻,病人乐于承受,目前已成为一线药物,唯本品 90 年代才开始应用,正在积累经验。

二、抗躁狂抑郁症药物

〔一〕躁狂抑郁症发病机理:

共同生化根底为 5-HT 缺乏,在此根底上,胆碱能神经功能减弱,NA 功能相对占优势为躁狂;NA 功能减弱,胆碱能神经相对占优势为抑郁。

〔二〕抗抑郁药

1、三环类——米帕明 [imipramine]、阿米替林 [amitriptyline]、氯米帕明 [clomipramine]、多塞平 [doxepin]、曲米帕明 [trimipramine]。

作用机理:

(1)抑制 NA、5-HT 再摄取 (2)阻断突前膜 α_2R (3)抗胆碱作用明显。

2、NE 摄取抑制药——麦普替林 [maprtiline]、去甲替林 [nortriptyline]、地昔帕明 [desipramine]。

作用机理:选择性抑制 NA 摄取,几乎不影响 5-HT。

有较强的抗组胺作用和较弱的抗胆碱作用。

3、5-HT 再摄取抑制剂——氟西汀 [fluoxetine]、舍曲林 [sertraline]、帕罗西汀 [paroxetine]。

作用机理:抑制 5-HT 再摄取。

4、其他:曲唑酮 [trazodone]、米安色林 [mianserin]、米他扎平 [mirtazapine]。

作用机理:与阻断突触前膜的 α_2R 有关。

〔三〕抗躁狂症药——碳酸锂 [lithium carbonate]。

有“情绪稳定药” [mood-stabilizing] 之称。

作用机理:

1、抑制 NA、DA 的释放,促进其摄取。

2、抑制肌醇磷酸酶:使 IP₃ ——►IP₂ 减少。

第十九章 镇痛药

疼痛 [pain

]是一种因组织损伤或潜在的组织损伤而产生的痛苦的感觉，常伴有不愉快的情绪或血血管和呼吸方面的变化。它既是一种保护性机制，提醒机体避开或处理伤害，也使临床许多疾病的常见症状，剧烈疼痛不仅给患者带来痛苦和紧张不安等情绪反响，还可引起机体生理功能紊乱，甚至诱发休克。

一、中枢性镇痛药的镇痛部位

1、脊髓胶质区。2、第三脑室。3、丘脑内侧。4、中脑导水管周围灰质。

二、脑啡肽的抗痛机制〔抗痛系统〕

三、阿片受体激动药

吗啡〔morphine〕

【药动学】

口服首过效应明显，生物利用度低，常皮下注射给药；可经胆汁、排泄，也可通过胎盘。

【药理作用】

1、中枢神经系统

1〕镇痛镇静 2〕抑制呼吸 3〕镇咳 4〕催吐 5〕缩瞳

6〕其他：影响下丘脑，调低体温；抑制 GnRH、CRF、ACTH、LH、FSH。

2、兴奋平滑肌

〔1〕兴奋消化道平滑肌，引起便秘。

〔2〕胆道平滑肌兴奋，可引起胆绞痛。

〔3〕其他：

子宫平滑肌 X 力增加，产程延长。

膀胱平滑肌 X 力增加，尿潴留。

支气管平滑肌 X 力增加。

3、心血管系统：

扩 X 阻力血管和容量血管，也可引起脑血管扩 X。

机理：(1)促组胺释放 (2)降低中枢交感 X 力 (3)脑血管扩 X 与抑制呼吸有关。

4、其他：

促垂体释放 ADH。

抑制自然杀伤细胞的细胞毒作用〔吸毒易患 AIDS〕。

抑制小淋巴细胞玫瑰花环的形成。

影响下丘脑体温调定点，使体温有所降低，长期使用可升高体温。

【临床应用】

1、镇痛。

2、心源性哮喘。

药理学依据：〔1〕扩 X 外周血管，降低外周阻力，减轻心脏前、后负荷。

〔2〕镇静作用有利于消除患者的焦虑、恐惧情绪。

〔3〕降低呼吸中枢对 CO₂ 的敏感性，使急促表浅的呼吸缓解。

3、止泻。

【不良反应】

恶心，呕吐，便秘，尿潴留，低血压、依赖性、成瘾性。

【急性中毒】

临床表现：昏迷、呼吸抑制、针尖样瞳孔、血压降低、休克。

解救：呼吸兴奋剂；特效解救药纳洛酮。

【禁忌症】分娩止痛、哮喘、肺心病、颅内高压等

哌替啶〔pethidine, 度冷丁, dolantin〕

【药理作用】

1、中枢神经系统

- [1] 镇痛作用比吗啡弱。
 - [2] 治疗量具有镇静和呼吸抑制作用。
 - [3] 催吐。
 - [4] 成瘾性发生慢。
- 2、兴奋平滑肌：与吗啡相似较弱，不引起便秘。
- 3、心血管：促组胺释放，血管扩张，但血压降低不明显。

【临床应用】

- 1、各种剧烈疼痛。
- 2、心源性哮喘。
- 3、人工冬眠。

【不良反应】与吗啡相似，偶尔出现散瞳、震颤、肌萎缩、反射亢进。

可待因 [codeine]:镇痛、镇咳分别为吗啡 1/10、1/4，用于中等程度的疼痛和剧烈干咳。
 美沙酮 [methadone]:镇痛强度与吗啡相当，成瘾性产生慢，用于剧痛与脱毒治疗。
 芬太尼 [fentanyl]:镇痛效力为吗啡 100 倍，用于麻醉辅助用药和静脉复合麻醉。
 二氢埃托啡 [dihydroetorphine]:镇痛为吗啡 500~1000 倍，用于吗啡无效的慢性顽固性疼痛和晚期癌症疼痛，也可用于诱导麻醉和静脉复合麻醉。

四、阿片受体局部激动药

喷他佐辛 [pentazocine]、布托啡诺 [butorphanol]、
 丁丙诺啡 [buprenorphine]、纳布啡 [nalbuphine]

五、其他镇痛药

曲马多 [tramadol]、布桂嗪 [bcinnazine]、延胡索乙素 [tetrahydropalmatine] 与罗通定 [rotundine]

阿片受体阻断药

纳洛酮 [naloxone]、纳曲酮 [naltrexone]

为阿片受体完全拮抗剂，作用迅速。

主要作用与用途：

- 1、吗啡中毒：去除呼吸抑制、颅内压升高、胃肠道与胆道痉挛。
- 2、复苏昏迷患者如酒精中毒。
- 3、抗休克。
- 4、中风、脑与脊髓损伤。

癌痛的镇痛治疗：

世界卫生组织提出到 2000 年达到在全世界 X 围内“使癌症病人不痛”的目标。我国卫生部于 1991 年 4 月下达了关于开展“癌症病人三级止痛阶梯治疗”工作的指示。

癌痛治疗三阶梯方法就是在对癌痛的性质和原因作出正确的评估后，根据癌症病人的疼痛程度和原因适当选择相应的镇痛药：

- 1、轻度疼痛：主要选择解热镇痛抗炎药如：阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、吲哚美辛等。
- 2、中度疼痛：主要选择弱阿片类药物如：可待因、氨酚待因、强痛定、曲马朵等。
- 3、重度疼痛：主要选择强阿片类药物如：吗啡、哌替啶、美沙酮、二氢埃托啡等。

治疗中应注意：

- 1、尽量选择口服给药。
- 2、有规律按时给药而不是疼痛时给药。
- 3、剂量个体化。
- 4、必要时可加用辅助药物 [如解痉药]。

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，但多为有机酸类化合物，有相似的药理作用、作用机制和不良反响。鉴于其抗炎作用与糖皮质激素不同，故将这类药又称非甾体抗炎药〔non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs〕。NSAIDs 主要的共同作用机制是抑制体内的前列腺素〔prostaglandin, PG〕的生物合成。

其共同作用如下：

1、解热作用：降低发热者的体温而对体温正常者几乎无影响，与氯丙嗪对体温的影响不同。

2、镇痛作用

(1)解热镇痛药仅有中等程度的镇痛作用。

(2)对各种严重创伤性剧痛与内脏绞痛无效。

(3)对慢性头痛、牙痛、神经痛、肌肉或关节疼痛、痛经等有良好疗效，无成瘾性。

镇痛机理：抑制 PG 的合成。

(1)PG 可使痛觉感受器对致痛物质的敏感性提高。

(2)PG 本身也有致痛作用。

3、抗炎作用

大多数解热镇痛药都有抗炎作用，对控制风湿与类风湿性关节炎的症状有肯定疗效，但不能根治，也不能防止疾病开展与合并症的发生。

PG 是炎性介质，参与炎症反响过程。

第一节 非选择性环氧酶抑制药

一、水杨酸类

阿斯匹林〔aspirin，乙酰水杨酸 acetylsalicylic acid〕

【体内过程】

代谢：口服小于 1g 时，按一级动力学消除；大于 1g 时，按零级动力学消除。

中毒：长期用药应监测血药浓度，以确定给药剂量与间隔时间。

排泄：与甘氨酸和葡萄糖醛酸结合，经尿排泄，碱化尿液有利于其排除，防止中毒。

【药理作用与临床应用】

1、解热镇痛与抗风湿

(1)解热镇痛作用较强：常用其复方制剂治疗头痛、牙痛、肌肉痛、痛经与感冒发热等。〔乙酰水杨酸只影响散热过程，而对产热过程无影响，不影响正常人体温。〕

(2)抗炎抗风湿作用也较强：可使急性风湿热患者 24-48 小时退热，关节红肿与剧痛缓解，血沉下降，患者主观感觉好转。由于其控制风湿热的疗效迅速确实，故可用于鉴别诊断。

(3)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，首选类风湿。

2、影响血小板功能

(1)小剂量乙酰水杨酸能使血小板中 PG 合成酶〔环加氧酶〕减少 TXA₂ 的形成，产生抗血小板聚集与血栓形成。

(2)大剂量时抑制血管壁中 PG 合成酶，减少 PGI₂ 的生成，可促使血栓的形成。

治疗：缺血性心肌病，包括稳定型、不稳定型心绞痛与进展性心梗患者，对 TIA 患者小剂量也可防止脑血栓的形成。

【不良反响】

1、胃肠道反响。

2、加重出血倾向。

3、水杨酸反响。

4、过敏反响：荨麻疹、血管神经性水肿、阿司匹林哮喘〔AD 无效〕。

哮喘患者服用乙酰水杨酸或其它解热镇痛药后可诱发哮喘，称“阿司匹林哮喘”。

5、瑞夷综合症〔Reye's syndrome〕

6、对肾功能的影响：主要为老年人肾损害。

【药物相互作用】

与香豆素合用发生置换易引起出血。

与甲磺丁尿合用发生置换易引起低血糖。

与肾上腺皮质激素合用增强抗炎作用，易诱发溃疡。

【禁忌症】

胃溃疡、严重肝损害、低凝血酶原症、VitK缺乏症、血友病、哮喘、鼻息肉、慢性寻麻疹。

二、苯胺类——对乙酰氨基酚〔acetaminophen, 扑热息痛, paracetamol〕

是非那西丁的活性代谢产物，二者均有较强的解热镇痛作用，无抗炎抗风湿作用。〔其中非那西丁不良反响较多，现除作为复方制剂的成分，不单用〕以中枢作用为主。

三、吡唑酮类——保泰松(phenylbutazone)

解热镇痛作用较弱，抗风湿作用较强，用于风湿与类风湿性关节炎。

四、吲哚乙酸类——吲哚美辛〔indomethacin 消炎痛〕

抗炎与解热作用强，对炎性疼痛有明显镇痛效果，是最强的环加氧酶抑制剂之一。

五、芳基乙酸类——双氯芬酸〔diclofenac, 双氯灭痛〕

六、芳基丙酸类——布洛芬〔ibuprofen, 异丁苯丙酸〕、萘普生〔naproxen, 甲氧萘丙酸〕

七、烯醇类——吡罗昔康〔piroxicam〕、美洛昔康〔meloxicam〕

口服易吸收，作用迅速而持久，半衰期45小时。

八、烷酮类——萘丁美酮〔nabumetone〕

第二节 选择性环氧酶抑制药

塞来昔布〔celecoxib〕、罗非昔布〔rofecoxib〕、尼美舒利〔nimesulide〕

附录：抗痛风药

秋水仙碱〔colchicine〕、别嘌醇〔allopurinol〕、丙磺舒〔probenecid〕。

第二十一章 离子通道理论与钙通道阻滞药

离子通道〔ion channels〕

是细胞膜中的跨膜蛋白质分子，对某些离子能选择通透，其功能是细胞生物电活动的根底。

离子通道按激活方式分两类：

电压门控离子通道〔voltage-gated channels〕和化学门控离子通道〔ligand gated channels〕。

〔一〕钠通道〔sodium channels〕：是选择性允许钠离子跨膜通过的离子通道。

均为电压门控性离子通道，主要功能是维持细胞膜的兴奋性与其传导。

根据对钠通道阻滞剂 TTX 和 μ -CTX 的敏感性不同分三类：

1、神经类钠通道：对 TTX 敏感性高，而对 μ -CTX 敏感性低。

2、骨骼肌类钠通道：对 TTX 和 μ -CTX 敏感性均高。

3、心肌类钠通道：对 TTX 和 μ -CTX 敏感性均低。

钠通道的特征：

1、电压依赖性。

2、激活和失活速度快。

3、有特异激活剂和阻滞剂：

激活剂：树蛙毒素〔batrachotoxin, BTX〕、木藜芦毒素〔grayanotoxin, GTX〕。

阻滞剂：河豚毒素〔tetrodotoxin, TTX〕、蛤蚌毒素〔saxitoxin, STX〕。

〔二〕钾通道〔potassium channels〕：是选择性允许钾离子跨膜通过的离子通道。

是目前发现的亚型最多、作用最复杂的一类离子通道。广泛分布于骨骼肌、神经、心脏、血管、气管、胃肠道、血液与腺体等细胞。钾通道在调节细胞膜电位和兴奋性以及与平滑肌舒缩活动中起重要作用。

钾通道按其电生理特征不同分三类：

1、电压依赖性钾通道〔voltage-dependent K⁺ channels〕：其活性受膜电位变化的调控。

〔1〕延迟整流钾通道〔delayed rectifier K⁺ channels〕：其电流为 I_k，与膜的复极化有关。

在心肌细胞存在两种主要的延迟整流钾通道：

1) 慢激活整流钾电流—I_{ks}

2) 快激活整流钾电流—I_{kr}

二者为心肌细胞动作电位复极3期的主要离子流。Ⅲ类抗心律失常药选择阻滞 I_{kr}，延长 APD。

在人心房肌细胞存在异种超快速延迟整流钾电流—I_{kur}，外向电流，在调控心房复极中有重要作用。

〔2〕瞬时外向钾通道〔transient outward K⁺ channels〕：其电流为 I_{to}，参与动作电位1期复极过程。

〔3〕起搏电流〔pacemaker channels, I_f〕：为超极化激活时间依赖性内向整流电流，是窦房结、房室结、希浦系统起搏电流之一。

2、钙依赖性钾通道〔Ca²⁺-dependent K⁺ channels〕：其电流为 I_{k(Ca)}，是一类具有电压和 Ca²⁺依赖钾通道。

在血管平滑肌，它为调节其肌源性 X 力的主要离子通道之一。

3、内向整流钾通道〔inward rectifier K⁺ channels〕

〔1〕内向整流钾通道〔inward rectifier K⁺ channels〕：其电流为 I_{ki}。

心房肌、心室肌和普肯耶细胞均有此通道，窦房结那么无。主要维持4相静息电位。

〔2〕ATP 敏感性钾通道〔ATP-sensitive K⁺ channels〕：其电流为：I_{k(ATP)}

为代谢调节 K⁺ 外流通道。骨骼肌、心脏血管平滑肌、胰腺 B 细胞、神经、内分泌细胞与肾上腺皮质细胞均有分布，对机体细胞的功能有重要的调节意义。

开放剂：克罗卡林〔cromakalim〕、二氮嗪〔diazoxide〕、阿普卡林〔aprikalim〕、吡那地尔〔pinacidil〕。

临床应用：抗高血压、心绞痛、心肌梗死、充血性心衰、中枢性镇咳等。

阻滞剂：格列本脲〔glibenclamide〕、甲苯磺丁脲〔tolbutamide〕、索他洛尔〔sotalol〕。

临床应用：2型糖尿病、抗心律失常。

〔3〕乙酰胆碱与获的钾通道〔acetylcholine-activated K⁺ channels〕：其电流为 I_{k(Ach)}

具有内向整流性，存在于窦房结、房室结和心房肌细胞。

〔三〕氯通道〔chloride channels〕

氯离子是机体细胞最富于生理意义的离子，他在细胞内外的转运，除了 Cl⁻-HCO₃⁻、Na⁺-K⁺-2Cl⁻ 和 K⁺-Cl⁻ 共同转运外，还可通过氯离子通道进展转运。氯离子通道的生理作用是：在兴奋性细胞为稳定膜电位和抑制动作电位的产生。在肥大细胞等非兴奋细胞维持其负的膜电位，为膜外 Ca²⁺ 进入细胞内提供驱动力。该通道还在调节细胞体积、维持内环境的稳定中起重要作用。

1、电压敏感性氯通道，分三型：

〔1〕1—型通道〔ClC-1〕：骨骼肌氯通道。激活产生内相整流电流，在复极化和稳定膜电位中起作用。

〔2〕2—型通道〔ClC-2〕：细胞肿胀和胞外酸中毒时激活，产生内相整流电流。

〔3〕3—型通道〔ClC-3〕：为外向整流和无时间依赖性电流。主要分布在肾脏。

2、囊性纤维跨膜电导调节体〔cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR〕

该通道是一种 cAMP 调节通道，具有轻度外向整流特性，cAMP 通过 PKA、cGMP、PKC 调节。分布在上皮细胞，与水盐的分泌和重吸收有关。心肌细胞 cAMP 增加时 CFTR 开放，APD 缩短。

3、GABA 受体氯通道：详见地西洋的作用机制。

〔四〕钙通道〔calcium channels〕

1、电压门控性钙通道〔voltage-gated Ca^{2+} channels〕

〔1〕L-型〔long-lasting〕：细胞兴奋钙内流的主要途径，二氢吡啶类可选择阻断。

〔2〕T-型〔transient type〕：多见心脏传导组织，调节心脏自律性。

〔3〕N-型〔neuronal type〕：主要存在中枢神经系统。

〔4〕P-型〔pukinje type〕：主要存在于大脑。

〔5〕Q-型：存在小颗粒细胞、海马三角细胞和脊髓中间神经元。

〔6〕R-型：存在于神经细胞。

特征：

〔1〕电压依赖性：去极化通道开放所需电压各类型不一样。

〔2〕激活速度缓慢

〔3〕对离子的选择性低：钠离子也可通过。

2、受体门控性钙通道〔receptor-operated Ca^{2+} channels〕：是储钙进入胞浆的主要途径。

一、钙通道阻滞药分类：

1、1987WHO 根据药物对钙通道的选择性分类：

1〕选择性钙通道阻滞药：I类：维拉帕米；II类：硝苯地平；III类：地尔硫卓。

2〕非选择性钙通道阻滞药：IV类：氟桂利嗪；V类：普尼拉明；VI类：其他。

2、1992 国际药理学联合会〔IUPHAR〕根据电压依赖性钙通道〔L、T、N、P、R、Q〕分类：

I类：选择性作用于L型钙通道药物

Ia：二氢吡啶类：硝苯地平〔nifedipine〕、尼卡地平〔nicardipine〕、尼群地平〔nitrendipine〕、
氨氯地平〔amlodipine〕、尼莫地平〔nimodipine〕

Ib：地尔硫卓类：地尔硫卓〔diltiazem〕、克仑硫卓〔clentiazem〕、二氯呋利〔diclofurine〕

Ic：苯烷胺类：维拉帕米〔verapamil〕、加洛帕米〔gallopamil〕、噻帕米〔tiapamil〕

Id：粉防己碱〔tetrandrine〕

II类：选择性作用于其他钙通道的药物

1〕T型钙通道：米贝地尔〔mibefracilil〕、苯妥英〔phenytoin〕

2〕N型钙通道：conotoxin

3〕P型钙通道：某些蜘蛛毒素。

III类：非选择性钙通道调节药：普尼拉明〔prenylamine〕、苜普地尔〔bepridil〕、
卡罗维林〔carover-ine〕、氟桂利嗪〔flunarizine〕

3、按应用时间先后分类：

1〕第一代：硝苯地平、维拉帕米、地尔硫卓。

2〕第二代：非洛地平〔felodipine〕、尼莫地平、尼群地平、尼卡地平等。

3〕第三代：普尼地平、氨氯地平、苜普地尔等。

【药理作用】

1、对心肌的作用

1〕负性肌力作用 2〕负性频率和负性传导作用。

2、对平滑肌的作用

1〕血管平滑肌 2〕其他平滑肌

3、抗动脉粥样硬化作用

1〕减少钙内流，减轻钙超载动脉壁损害。

2〕抑制平滑肌增殖和动脉基质蛋白质合成，增加血管顺应性。

3〕抑制脂质过氧化，保护内皮细胞。

4) 硝苯地平可因增加细胞内 CAMP, 促进胆固醇水解。

4、对红细胞和血小板结构与功能的影响。

1) 保护红细胞的稳定。 2) 抑制血小板活化。

5、对肾功能的影响—排钠利尿作用。

【临床应用】

1、高血压 2、心绞痛 3、心律失常 4、脑血管疾病

5、其他：抗动脉粥样硬化、外周血管痉挛性疾病、支气管哮喘、偏头痛等。

【不良反应】

严重的不良反应有：低血压、心动过缓、房室传导阻滞、心功能抑制等。

第二十二章 抗心律失常药

心律失常〔arrhythmia〕即心动的节律和频率异常。心律正常时心脏协调而有规律地收缩、舒张，顺利完成泵血功能。心律失常时心脏泵血功能发生障碍，影响全身器官的供血。某些类型的心律失常，如心室颤动，可危及生命，必须与时纠正。心律失常的治疗方法有药物治疗和非药物治疗〔起搏器、电复律、导管消融和手术等〕两种。

第一节 心律失常的发生机制

1、折返激动〔reentry〕

折返激动指一次冲动下传后，又可顺着另一环形通路折回再次兴奋原已兴奋过的心肌。是引起早搏、心动过速、扑动和颤动等快速型心律失常的重要机制之一。

2、自律性增高

自律细胞以窦房结自律性最高，当①自律细胞4相自动除极速度增快或②最大舒张电位减小、或③阈电位负值增大〔与静息电位之间的差距缩小〕，均可致自律性升高，冲动形成增多，发生快速型心律失常。而当自律性细胞或非自律性细胞的膜电位降低到-60mv 或更小时，可产生4相自发除极而发放冲动，即为异常自律性，后者常发生于心肌缺血、心肌儿茶酚胺释放增加和强心苷中毒等病理状态时。

3、后除极〔afterdepolarization〕

后除极是心肌细胞在一个动作电位后产生一个提前的除极化。其特点是频率高、振幅小，可呈震荡性波动，膜电位不稳定，易引起异常冲动的发放，形成触发活动。后除极可分两种：〔1〕早后除极〔EAD〕：是指在复极化尚未完成时出现的除极，多发生在2、3相中，主要由Ca²⁺内流增多所致。

〔2〕迟后除极〔DAD〕：是指在完全复极之后的继发性除极，多发生在第四相中，是细胞内Ca²⁺过多而诱发Na⁺短暂内流所致。

4、基因缺陷

Q-T间期延长综合征是目前第一个被肯定的由基因缺陷引起的心肌复极异常疾病。表现为Q-T间期延长，出现尖端扭转型心动过速并发晕厥与猝死。

5、心律失常发生的离子靶点假说

心肌细胞上存在多种离子通道，这些通道表达和功能的彼此平衡是心脏正常生理功能的根底，当某种通道的功能或表达异常时，通道间平衡打破，将出现心律失常。

第二节 抗心律失常药的作用机制与分类

一、抗心律失常药的电生理作用

药物的根本电生理作用是影响细胞的膜离子通道，通过改变离子流而改变细胞电生理特性。

1、降低自律性：

[1]降低动作电位4相斜率:抑制快反响细胞4相 Na^+ 内流和慢反响细胞4相 Ca^{2+} 内流[β 受体阻断药]

[2]提高动作电位的发生阈值[钠通道或钙通道阻滞药]。

[3]促 K^+ 外流增加静息膜电位绝对值[腺苷和乙酰胆碱]。

[4]延长APD[钾通道阻滞药]。

2、减少后除极和触发活动:

早后除极发生与 Ca^{2+} 内流增多有关,因此钙拮抗剂有效。

迟后除极所致的触发活动与胞内 Ca^{2+} 过多和 Na^+ 内流有关,钙拮抗剂和钠通道阻滞剂有效。

3、改变膜反响性而改变传导性:

增强膜反响性取消单向阻滞,停止折返激动。如苯妥英钠促 K^+ 外流增大最大舒张电位。

减弱膜反响性,单向阻滞变双向阻滞,停止折返。如抑制钠离子内流药奎尼丁。

4、改变ERP与APD而减少折返:

(1)延长ERP和APD,主要延长ERP。

(2)缩短ERP和APD,主要缩短APD。

(3)促进邻近细胞ERP趋向均一性。

二、抗心律失常药的分类

根据对心肌电生理的影响和作用机制,分为四类:

I类:钠通道阻滞药

I_A类:适度阻滞钠通道药,如奎尼丁、普鲁卡因胺。

I_B类:轻度阻滞钠通道药,如苯妥英钠、利多卡因。

I_C类:明显阻滞钠通道药,如氟卡尼、普罗帕酮。

II类: β 受体阻断药,代表药普萘洛尔、美托洛尔。

III类:选择性延长复极过程的药物,如胺碘酮。

IV类:钙拮抗剂,代表药维拉帕米、地尔硫卓。

其他:腺苷、地高辛、新斯的明。

第三节 常用抗心律失常药

一、I_A类——适度阻滞钠通道药

[一]奎尼丁(quinidine)

【药理作用】

低浓度时可阻滞 I_{Na} 、 I_{kr} ,较高浓度有阻滞 I_{ks} 、 I_{kl} 、 I_{to} 与 $I_{\text{Ca(L)}}$ 作用

此外,本药有明显的抗胆碱作用和 α 受体阻断作用

1、降低自律性:

治疗浓度使普肯耶纤维自律性降低,对病窦综合症明显降低自律性。

通过植物神经间接增加窦率。

2、减慢传导速度:

心房、心室、普肯耶纤维0相上升 V_{max} 和膜反响性降低,减慢传导;

使病理单向传导阻滞转为双向传导阻滞,从而取消折返。

3、延长不应期:

延长心房、心室、普肯耶纤维的ERP和APD[抑制钾离子外流],取消折返。

【临床应用】

广谱抗心律失常药:

1、适用于房颤、房扑、室性和室上性心律失常的转复和预防。

2、房颤、房扑,这两种心律失常一般用电转律,转律前合用强心苷可减慢心室率,转律后奎尼丁可维持窦性心率。

原因:奎尼丁可使房性冲动减少而加强,反而容易通过房室结下传至心室。

3、抑制或中止预激综合症时的心动过速。

【不良反应】

1、胃肠道反响：恶心、呕吐、腹泻

2、金鸡纳反响〔chichonic reaction〕：

久用出现头痛、头晕、耳鸣、听力减退、视力模糊、色觉障碍、神志不清、惊厥等。

3、心血管系统：

(1)心律失常：治疗浓度引起心动过缓，高浓度引起心动过缓或停搏，也可引起室速或室颤。

(2)低血压：减弱心肌收缩力并阻断 α 受体。

(3)血栓：房颤最易形成血栓引起栓塞。

4、药热和血小板减少等过敏性反响。

5、奎尼丁晕厥或猝死是偶见而严重的毒性反响。主要见于个别敏感者与过长Q-T综合症所引起的尖端扭转型心律失常〔torsades de pointes, Tdp, 室颤前室性心动过速〕。

【禁忌症】

严重心肌损害、心功能不全、重度房室传导阻滞、强心甘中毒、高血钾与对本药过敏者禁用；低血压、肝肾功能不全者慎用。

【药物之间相互作用】

肝药酶诱导剂苯巴比妥可减弱奎尼丁的作用，奎尼丁扩血管作用合用硝酸甘油可诱发严重的体位性低血压。

〔二〕普鲁卡因胺(procainamide)

【药理作用与应用】

与奎尼丁相比作用相似而弱。

对房性、室性心律失常均有效。

主要用于利多卡因无效的室性心律失常。

【不良反应】

长期用药可出现胃肠道反响、皮疹、药热、粒细胞减少。

大剂量可致窦性停搏、房室传导阻滞。

严重者出现系统红斑狼疮综合症。

【禁忌症】 同奎尼丁。

二、Ib类——轻度阻滞钠通道药

(一)利多卡因(lidocaine)

【药理作用】

促 K^+ 外流，抑制 Na^+ 内流，降低4相斜率。

1、降低自律性：

降低普肯耶纤维自律性，对正常窦房结无影响，仅在其功能失常时有作用。

2、传导速度：

治疗量使缺血区的普肯耶纤维和心室肌传导减慢。

大剂量减慢传导〔抑制0相上升〕。

3、缩短不应期：

缩短普肯耶纤维和心室肌APD和ERP，其中以缩短APD显著，相对延长ERP。

【临床应用】

1、仅用于室性心律失常，特别适用于危急病例：急性心梗引起的室性心律失常、强心甘中毒引起的室性心律失常与室性心动过速。

2、其优点是对心血管抑制较轻，作用时间短暂。

【不良反应】

少而轻，主要是中枢神经系统：嗜睡、眩晕、语言障碍、惊厥、呼吸抑制、窦缓、房室传导阻滞。

〔二〕苯妥英钠(phenytoin sodium)

原为抗癫痫药物，50年代才发现其有抗心律失常作用。

【药理作用与临床应用】

- 1、作用与利多卡因相似，主要治疗室性心律失常，为强心苷中毒首选。
- 2、对心梗、心脏手术、麻醉、电转律术、心导管术等引发的室性心律失常也有效。

【不良反应】 见抗癫痫章节。

〔三〕美西律〔mexiletine〕

电生理作用与利多卡因相似。

用于室性心律失常，特别是心肌梗死后急性室性心律失常。

三、Ic类——明显阻滞钠通道药物

〔一〕普罗帕酮(propafenone，心律平)

化学结构与普萘洛尔相似，其主要特点是：

- 1、具有一定 β 受体阻断作用和钙通道阻滞作用。
- 2、能减慢心房、心室和普肯耶纤维的传导，延长APD和ERP。
- 3、适用于防治室性、室上性早搏和心动过速与预激综合征。
- 4、特殊不良反应：SLE。

〔二〕氟卡尼(flecainide)

【药理作用】

明显减慢心肌细胞0相 V_{max} 并降低幅度，减慢心脏传导。

本药对 I_{Kr} 和 I_{Ks} 有明显抑制作用，使心房、心室的ERP和APD延长。

本药致心律失常发生率高，主要与抑制 I_{Na} 和 I_{Kr} 有关。

【临床应用】

本药为广谱抗快速心律失常药，可用于室性和室上性心律失常。

四、II类—— β 受体阻断药

〔一〕普萘洛尔〔propranolol，心得安〕

【药理作用】

交感神经兴奋时或儿茶酚胺释放增多时，心肌自律性升高，传导加快，不应期缩短，易致快速型心律失常，心得安那么能阻断此效应。

1、降低自律性：

降低窦房结、心房、普肯耶纤维自律性，也能降低儿茶酚胺所致后除极和触发活动。

2、传导速度：

阻断 β 受体的浓度并不影响传导速度。

浓度达100ng/kg以上，有膜稳定作用，能明显减慢房室结和普肯耶纤维的传导速度。

3、不应期

治疗浓度缩短普肯耶纤维的APD和ERP，高浓度那么延长；对房室结的ERP有明显的延长作用，这和减慢传导是抗室上性心律失常的根底。

【临床应用】

1、主要用于室性心律失常。

2、对交感兴奋、甲亢与嗜铬细胞瘤等所致窦性心动过速效果良好。

3、室上性心律失常：

包括房颤、房扑、阵发性室上性心动过速，治疗时常与强心苷合用。

4、室性心律失常：

特别是对运动和情绪激动诱发的室性心律失常。

5、对心肌梗死患者可降低心律失常的发生，缩小梗死面积，降低死亡率。

〔二〕阿替洛尔〔atenolol〕

- 1、长效的选择性 β_1 受体阻断药，心脏选择性强。
- 2、抑制窦房结、房室结的自律性，减慢房室结传导。
- 3、主要用于室性与室上性心律失常〔房扑、房颤〕。
- 4、可用于糖尿病和哮喘患者。

〔三〕艾司洛尔〔esmolol〕

- 1、短效的选择性 β_1 受体阻断药，心脏选择性强。
- 2、抑制窦房结、房室结的自律性、传导性。
- 3、主要用于室上性心律失常〔房扑、房颤〕。

五、Ⅲ类——选择性延长复极过程的药物

〔一〕胺碘酮〔amiodarone〕

【药理作用】

对心脏的多种离子通道有抑制作用： I_{Na} 、 $I_{Ca(L)}$ 、 I_k 、 I_{kl} 、 I_{to} 等。
还有非竞争阻断 α 受体和 β 受体和阻断 T_3 、 T_4 与受体结合作用。

1、自律性：

主要降低窦房结和普肯耶纤维的自律性。

2、传导速度：

减慢普肯耶纤维和窦房结的传导速度。

3、延长不应期〔比其他抗心律失常药物强〕：

心房肌、心室肌和普肯耶纤维的APD和ERP显著延长，延长Q-T间期和QRS波。

胺碘酮延长APD无翻转使用依赖性〔re-verse use-dependence〕。

翻转使用依赖性是指心率快时，药物延长APD的作用不明显，而当心率减慢时，却使APD明显延长。此作用易诱发Tdp。

【临床应用】

广谱抗心律失常药。

对房颤、房扑、室上性心动过速和室性心动过速都有效。

【不良反应】

- 1、甲亢或甲低。
- 2、诱发肝炎、肝坏死。
- 3、角膜色素沉着，停药可恢复。
- 4、胃肠道反响。
- 5、过敏反响，如皮疹和皮肤光敏〔呈灰兰色〕。
- 6、严重肺纤维化。
- 7、心律失常〔窦性心动过缓、房室传导阻滞、Tdp〕。

〔二〕索他洛尔〔sotalol〕

阻断 β 受体，降低自律性。

减慢房室传导。

阻滞 I_k ，延长心房、心室、普肯耶纤维的APD和ERP。

无首过消除、生物利用度高、肝脏不代谢，原型肾排泄。

用于各种严重室性心律失常、阵发性室上性心动过速、房颤。

少数Q-T延长患者可出现Tdp。

〔三〕多非利特〔dofetilide〕

新近开发的特异性 I_{kr} 通道阻滞药，此外无其他作用。

延长 APD 具有翻转使用依赖性，可诱发 Tdp。

口服可有效维持房颤、房扑转律后的窦性心律。

六、IV类——钙拮抗剂

代表药：维拉帕米(verapamil)

【药理作用】

对激活态和失活态的 L-型钙通道均有抑制作用，对 I_{kr} 也有抑制作用。

1、自律性：

降低窦房结自律性。

降低缺血心房、心室与普肯耶纤维的异常自律性，减少或取消后除极和触发活动。

2、传导速度：

减慢房室结的传导性，有利于消除折返，防止房颤、房扑引起的心室率加快。

3、不应期：

延长慢反响细胞动作电位的 ERP。

高浓度延长普肯耶纤维的 APD 和 ERP。

【临床应用】

首选：房室结折返所引起的阵发性室上性心动过速。

急性心梗、心肌缺血与洋地黄中毒引起的室性早搏有效。

【不良反响】

恶心呕吐、头痛、眩晕、颜面潮红，静注引起窦性心动过缓、低血压。

一般不与 β 受体阻断药合用。

窦房结疾病、房室阻滞与严重心功能不全者应慎用或禁用。

七、其他类——腺苷〔adenosine〕

半衰期短，约 10-20 秒钟，主要静脉推注治疗折返性室上性心律失常。

第二十三章 肾素—血管紧张素系统药理

肾素—血管紧张素系统〔renin-angiotensin system, RAS〕是由肾素、血管紧张素与其受体构成的重要体液系统，在调节心血管系统的正常生理功能与高血压、心肌肥大、充血性心力衰竭等病理过程具有重要作用。RAS 不仅存在于体液系统，而且在肾脏、心脏、血管与脑组织中也有 RAS，协调激肽系统调节局部的生理病理过程。

一、血管紧张素转化酶抑制剂

〔一〕化学结构与分类

1、ACEI 的构效关系：ACE 活性部位有两个结合位点，其中 Zn^{2+} 是必须结合位点。与 Zn^{2+} 结合的基团分三类：

1〕含有巯基：卡托普利〔captopril〕

2〕含有羧基：依那普利〔enalapril〕、雷米普利〔ramipril〕、培多普利〔perindopril〕、贝那普利〔benazepril〕

3〕含有磷酸基：福辛普利〔fosinopril〕

2、活性药与前药：有些药物必须在体内转化为含 Zn^{2+} 结合基团的结构才有效，即前药〔如依那、福辛普利〕。

〔二〕药理作用与应用

【根本药理作用】

1、阻止 Ang II 的生成与其作用。

2、保存缓激肽的活性。

3、保护血管内皮细胞与抗动脉粥样硬化作用。

4、抗心肌缺血与心肌保护作用。

- 5、对胰岛素敏感性的影响。
- 6、阻止心血管病理性重构。

【临床应用】

- 1、治疗高血压。
- 2、治疗充血性心力衰竭与心肌梗死。
- 3、治疗糖尿病性肾病和其他肾病。

【不良反应】

- 1、首剂低血压
- 2、咳嗽
- 3、高血钾
- 4、低血糖
- 5、肾功能损伤。
- 6、妊娠与哺乳：可致畸胎，雷米普利和福辛普利可经乳汁排泄。
- 7、血管神经性水肿。
- 8、一过性味觉丧失、脱发、白细胞缺乏等。

二、血管紧张素Ⅱ受体（AT₁受体）拮抗剂

〔一〕根本药理作用与应用

【药理作用】

AT₁受体阻断后，AngⅡ收缩血管与刺激肾上腺释放醛固酮作用抑制：

- 1、血压降低。
- 2、能防治心血管的重构。
- 3、反响使肾素释放增加，引起AngⅡ升高，但AT₁受体已阻断。AngⅡ激动AT₂受体，激活缓激肽—NO途径，产生舒张血管、降压、抑制心血管重构等。

【临床应用】 与ACEI相似。

〔二〕AT₁受体拮抗药与ACEI比拟与合用

- 1、AT₁拮抗药不抑制ACE，因而不产生BK引起咳嗽。
- 2、AngⅡ可通过糜酶旁路产生，故AT₁拮抗药比ACEI更全面。
- 3、AT₁拮抗药无胰岛素增敏作用。
- 4、两药合用治疗作用协同，不良反应未见增加。

〔三〕代表药

氯沙坦〔losartan〕、**缬沙坦**〔valsartan〕、**伊白沙坦**〔erbesartan〕、**坎替沙坦**〔candesartan〕

第二十四章 利尿脱水药

利尿药〔diuretics〕作用于肾脏，增加电介质和水的排出，临床上主要用于治疗各种原因引起的水肿，也可用于某些非水肿性疾病，如高血压、肾结石、高血钙症等的治疗。

〔一〕高效利尿药——呋塞米〔furosemide〕、依他尼酸〔bumetanide〕、布美他尼〔ethacrynic acid〕

【药理作用】

- 1、具有迅速强大的利尿作用。口服30分内显效，静注5分生效，2h达峰值，持续6-8h。
- 2、使肾血流增加30%。
- 3、使PGE含量增加，扩血管和肾血流增加共同保护肾功。

【作用机制】

作用机制为抑制K⁺-Na⁺-2Cl⁻使髓袢升支粗段髓质和皮质对NaCl的再吸收减少，影响尿液的浓缩和稀释过程，所以Na⁺-H⁺和Na⁺-K⁺交换增加，尿内NaCl，特别是Cl⁻为主，另外还有K⁺、H⁺、Ca²⁺、Mg²⁺排出。

【临床应用】

- 1、急性肺水肿和脑水肿。
- 2、其他严重水肿：心、肝、肾性水肿等。
- 3、急慢性肾功能衰竭。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/938122111073006066>