

第一篇 总论

第一章 绪论



知识目标

1. 掌握药物、药理学、药物效应动力学和药物代谢动力学的概念。
2. 熟悉医护人员在临床用药中的职责。
3. 了解药理学的发展简史和学习方法。

技能目标

结合日常生活中所了解的药品知识，讨论学习药理学的意义。

一、药理学研究内容和任务

药物(drug)是指能对机体生理功能、生化过程及病理状态产生影响,用于预防、诊断、治疗疾病和计划生育的化学物质。根据来源不同可将药物分为天然药物、化学合成药物和基因工程药物。天然药物为从植物、动物和矿物质中提取的活性物质,如青蒿素;化学合成药物为化学物质通过化学反应得到的自然界存在或不存在的化合物,如磺胺类抗菌药;基因工程药物为利用基因重组技术获得的蛋白质产物,如重组人粒细胞集落刺激因子。

【知识链接】

药品名称

药品名称分通用名、商品名和国际非专利名。通用名为中国药典委员会按照“中国药品通用名称命名原则”制定的药品名称,为国家药典或药品标准采用的法定名称,其特点是通用性,不可作为商标注册。商品名为不同厂家生产同种药物制剂时所起的不同的名称,具有专属性,可以作为商标注册,注册后的商品名受到法律保护。国际非专利名为世界卫生组织制定的药物的国际通用名,可使各国药品名称得到统一,促进药品名称管理的标准化、规范化、统一化,便于交流合作及监督管理。

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (包括病原体) 之间相互作用及其作用规律的一门学科。药理学研究内容包括药物效应动力学 (pharmacodynamics, 简称药效学) 和药物代谢动力学 (pharmacokinetics, 简称药动学) 两个方面。药效学主要研究药物对机体的作用及其机制, 包括药物的药理作用、作用机制、临床应用及不良反应等; 药动学研究机体对药物的处置过程及其规律, 包括药物的体内过程、血药浓度随时间的变化规律等。药效学和药动学两个方面的相关过程在体内相互联系, 并同时进行 (图 1-1)。

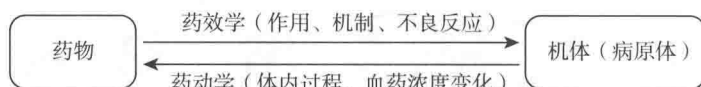


图 1-1 药理学及其研究内容示意图

药理学以生理学、病理学、微生物学、生物化学等为基础, 为疾病防治、合理用药提供科学依据, 是联系基础医学和临床医学的桥梁学科。药理学的任务是: 阐明药物作用及作用机制, 为临床合理用药、使药物发挥最佳防治作用、减少药物不良反应提供理论基础; 探索 and 发现新的生命现象, 为研究生物机体的病理、生理及生化过程提供科学依据及研究方法; 药理学是新药研发的核心内容, 并为开发常用药物的新用途提供实验依据。

二、药理学的发展简史

药理学是在药物学的基础上发展起来的, 其建立和发展与现代科学技术的进步密切相关, 大致可分为传统本草学、近代药理学和现代药理学三个阶段。

早在远古时代, 人类在与自然和疾病作斗争的过程中积累了丰富的药物知识和疾病防治经验, 这些实践经验被记录下来, 后又广为应用。古代记载药物知识的书籍称为“本草”, 药物学形成的这段时期称为传统本草学阶段。《神农本草经》形成于公元 1 世纪前后, 是我国最早的一部药物学著作, 其总结了东汉以前的药物知识, 收载 365 种植物、动物及矿物药, 其中不少至今仍在使⽤, 如大黄导泻、饮酒止痛、柳皮退热、楝实祛虫等。唐代《新修本草》(公元 659 年) 也称《唐本草》, 收载药物 884 种, 被认为是世界上最早的由政府颁布的药典。明朝的李时珍通过长期医药实践, 著成举世闻名的药物学巨著《本草纲目》(公元 1596 年), 全书共 52 卷, 约 190 万字, 收载药物 1892 种, 插图 1160 帧, 药方 11000 余条, 是药物尤其是天然来源药物研究的必读书籍, 已被译成英语、德语、法语、俄语、日语、韩语、拉丁语 7 种语言文字, 在世界各地传播。

18 世纪末, 化学和生理学的迅速发展为近代药理学的形成和发展奠定了科学基础。德国泽尔蒂纳 (F. W. A. Sertürner) 于 1804 年首先从植物药罂粟中分离提纯吗啡, 并证实了吗啡对犬的镇痛作用。此后法国马让迪 (F. Magendi) 用青蛙实验, 发现士的宁具有致惊厥作用, 并证明其作用部位在脊髓。在这些研究的基础上, 德国布赫海姆 (R. Buchheim) (1820—1879) 建立了第一个药理实验室并写出第一本药理学教科书, 开创了实验药理学, 使药理学正式成为一门独立学科。

现代药理学阶段约从 20 世纪初开始。1909 年, 德国欧立希 (P. Ehrlich) 发现砷凡纳明能治疗锥虫病和梅毒, 从而开创了合成药物治疗传染病的新纪元。1940 年英国弗洛里 (H. Florey) 等人在弗莱明 (A. Fleming) 研究的基础上从青霉菌中分离提纯得到青霉素并将其应用于临床, 使化学治疗药的

研究进入抗生素时代。20 世纪中叶,是化学药物发展的黄金时期,磺胺类、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药等纷纷问世,促进了药理学快速发展。

近几十年来,随着计算机、电子显微镜、生物工程等技术的广泛应用,药物作用机制研究已由原来的系统、器官水平深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平。药理学的发展涉及多种学科、多个领域,已形成了许多分支,如分子药理学、免疫药理学、遗传药理学、生化药理学、时辰药理学、神经精神药理学、心血管药理学、内分泌药理学、生殖药理学等。这些分支学科的形成和发展,极大地丰富和完善了药理学的研究内容。

三、医护人员在临床用药中的职责

医护人员始终处于临床工作的第一线,既是各种药物治疗的执行者,又是用药前后的监护者,因此需要医护人员掌握药理学相关知识以正确指导临床合理用药,其职责有以下方面:

用药前,应了解患者的既往病史和用药史,尤其是药物过敏史;了解患者的身体状况,是否有药物禁忌证;了解相关检查的结果,尤其是肝功能、肾功能、心功能、血常规及水电解质等;检查药物制剂的外观质量、批号、有效期和失效期;明确用药目的、用法用量、临床应用、不良反应、药物相互作用及注意事项。

用药时,应视情况向患者解释用药过程中可能出现的药物不良反应,从而缓解其用药时的紧张焦虑情绪,增强其战胜疾病的信心;用药过程中严格执行“三查七对一注意”的原则;主动观察及询问用药过程中患者有无不适反应,并做好记录,以便及时处理;根据用药目的,指导患者合理用药,避免药源性疾病的发生。

【知识链接】

三查七对一注意

“三查”即:操作前检查,操作中检查,操作后检查;“七对”即:对姓名、对药名、对床号、对规格、对剂量、对用法、对用药时间,应注意药名相近、同名同音的药品;“一注意”即:注意观察用药后的疗效和不良反应。

用药后,护士要密切观察病情变化和不良反应,发现与药物有关的病情变化和不良反应需及时报告医师,并做好记录;医护人员应及时处理用药后出现的药物不良反应;医护人员还应对患者进行用药指导,强调严格执行医嘱,不可擅自调整用药方案。

四、药理学学习方法

通过药理学的学习,应掌握药理学的基本理论知识,以及各类药物中代表药的药理作用、临床应用、不良反应、禁忌证等,能运用归纳比较等方法找出药物的主要特点加以记忆。要学好药理学,还应做到以下几点:

药理学是一门综合性学科,与基础医学课程关系密切,学好解剖学、生理学、生物化学、微生物学、病理生理学、病理学等相关知识,有利于理解和掌握药物的药理作用及作用机制。

药理学与日常用药和临床用药联系密切,通过学习日常用药和临床用药知识,可充分认识药物作用的两重性,全面掌握药物的防治作用和不良反应,减少药物不良反应的发生。

药理学是一门实践性很强的学科,大量药物知识都是从实验中获取的,因此,药理学实验对学生掌握药理学知识是必需的。实验不仅可以验证理论,加深对理论知识的理解,而且能够培养学生的动手能力,既有利于技能培养目标的实现,又有助于培养科学精神和创新精神。

思考题

1. 解释药物、药理学的概念及药理学的研究内容。
2. 说出你所了解的药品的通用名、商品名、临床应用、不良反应。
3. 联系实际,比较药物、食物及毒物之间的关系。

(苗久旺)

第二章

药物效应动力学



知识目标

1. 掌握药物的防治作用、不良反应以及受体激动药、受体阻断药的概念。
2. 熟悉常用药物效应动力学参数的概念及意义。

技能目标

1. 能举例说明药物作用的两重性。
2. 能举例说明药物效应动力学内容在某一药品说明书中的表现形式。

药物效应动力学 (pharmacodynamics) 简称药效学, 是研究药物对机体 (包括病原体) 的作用及作用机制的科学, 研究药效学可为临床合理用药、新药研究提供理论依据。

第一节 药物的作用

一、药物的作用和效应

药物作用 (drug action) 是指药物与其作用靶点的初始作用。药理效应 (pharmacological effect) 是指药物与机体相互作用引起的生理、生化功能或形态的改变。

1. 药物的基本作用 药物是通过影响机体的生理、生化功能, 使其恢复正常的平衡而发挥治疗作用的。药物的基本作用包括兴奋作用和抑制作用。兴奋作用是指能使机体器官功能活动增强的作用, 如心率加快、平滑肌收缩、腺体分泌增加等; 抑制作用是指能使机体器官功能活动减弱的作用, 如心率减慢、平滑肌松弛、腺体分泌减少等。两种基本作用在一定条件下可以转化, 如中枢神经系统过度兴奋可转化为惊厥、持续惊厥又可致衰竭性抑制, 甚至死亡。

2. 直接作用和间接作用 药物与靶位接触后使作用部位的生理、生化功能发生变化称为直接作用, 如强心苷类药作用于心肌细胞后的强心作用。但有时药物发挥直接作用时也可能使其他组织或器官功能发生变化称为间接作用, 如强心苷类药发挥强心作用时所引起的利尿作用。

3. 局部作用和吸收作用 药物未进入血液循环, 仅在用药部位产生的作用称为局部作用 (local

action), 如抗酸药在胃内的中和胃酸作用, 口服硫酸镁在肠道产生的导泻作用等。药物吸收进入血液循环后分布到各组织或器官所产生的作用, 称为吸收作用 (absorptive action), 如口服对乙酰氨基酚的解热镇痛作用, 舌下含化硝酸甘油的抗心绞痛作用等。需要注意的是药物使用不当时, 局部作用也可引起吸收作用, 如局麻药用作浸润麻醉时, 可因药物的吸收而引起心血管反应。

二、药物作用的选择性

多数药物在治疗剂量下只对某些组织器官产生明显作用, 对其他组织或器官作用较小或无作用, 称为药物作用的选择性 (selective action)。药物作用的选择性与药物在体内分布的不均匀性及机体组织细胞的结构、功能的差异性等有关。如地高辛对心肌的选择性较高, 而对骨骼肌则无作用; 阿托品对腺体、平滑肌、心血管等均有作用, 因此作用的选择性较低。

临床上常把药物作用的选择性作为选药的依据。一般而言, 选择性高的药物, 作用专一, 不良反应较少, 用药的针对性较强; 选择性低的药物, 作用广泛, 不良反应较多, 用药的针对性不强。药物作用的选择性是相对的, 与用药剂量有关, 如咖啡因小剂量时可兴奋大脑皮层, 较大剂量时, 可兴奋延脑呼吸中枢, 剂量再大时, 可兴奋脊髓。绝大多数药物在剂量或浓度增加时, 都可能作用于其他组织或器官, 因此临床用药过程中, 应严格掌握药物的剂量。

三、药物作用的两重性

药物的作用具有两重性, 即防治作用和不良反应。

1. 防治作用 符合用药目的, 对预防和治疗疾病有积极意义的作用。

(1) 预防作用: 凡能阻止或抵抗病原体的侵入或促使机体产生相应的抗体以预防疾病的发生称为预防作用, 如接种卡介苗可预防结核病。

(2) 治疗作用 (therapeutic action): 若药物能消除原发致病因子, 彻底治愈疾病, 称为对因治疗 (etiologial treatment), 如抗生素杀死或抑制病原菌以控制感染; 若药物只能消除或缓解疾病症状, 不能消除病因, 则称为对症治疗 (symptomatic treatment), 如用降压药控制高血压; 若用药目的是为了补充机体营养物质或代谢物质的不足, 称替代疗法 (replacement therapy), 如小剂量糖皮质激素治疗肾上腺皮质功能不全。

2. 不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 不良反应是指药物在正常的用法用量时产生的不符合用药目的且给患者造成不适甚至有害的反应。药物不良反应不包括药物过量、药物滥用和治疗错误。药物的不良反应造成了机体组织或器官结构和功能的损害, 称为药源性疾病, 如氨基糖苷类药物引起的中毒性耳聋、四环素引起的牙齿染黄等。药物不良反应包括以下几种类型:

(1) 副作用 (side reaction): 药物在治疗量时产生的与用药目的无关的作用称为副作用, 也称副反应。副作用是药物所固有的作用, 多数较轻微并可以预知, 不能够避免, 但可设法纠正。药物作用的选择性低是产生副作用的原因, 药物作用于多个组织或器官时, 当某一效应发挥防治作用时, 其他效应就成了副作用。副作用和防治作用可随用药目的不同而互相转化, 如阿托品松弛平滑肌用于解除胃肠痉挛时, 其抑制腺体分泌作用引起的口干为副作用; 用其抑制腺体分泌作用治疗盗汗时, 其松弛平滑肌引起的腹胀气则为副作用。

(2) 毒性反应 (toxic reaction): 用药剂量过大、药物在体内蓄积过多或机体对药物特别敏感所发生的明显危害机体的反应称为毒性反应, 也称毒性作用。毒性反应一般是可以预知的, 可以避免发

生。短期大剂量用药时,血药浓度会很快达到中毒水平引起毒性,称急性毒性反应,可造成呼吸系统、循环系统、神经系统的损害。长期用药时,药物会在体内蓄积而缓慢达到中毒水平引起毒性,称慢性毒性反应,多损害肝、肾、内分泌系统等。药物的特殊毒性作用,即致突变(mutagenesis)、致畸(teratogenesis)和致癌(carcinogenesis)作用,也属于慢性毒性反应。

【知识链接】

反应停事件

20世纪60年代初发生了震惊世界的反应停事件,使人们认识到药物安全性评价的重要性与必要性。反应停,其通用名为沙利度胺(thalidomide),该药原用于镇静催眠,上市后因发现有良好的止吐作用而被部分国家用于早孕反应。孕妇使用后导致全球12000余例海豹肢畸形新生儿诞生,波及德国、英国、法国、日本等多个国家,成为人类用药史上最惨重的“药害事件”。这一深刻教训,推动了药理学的发展,促使人们重视新药的毒理学研究尤其是特殊毒性研究。

(3) 变态反应(allergic reaction): 药物作为抗原或半抗原对机体所产生的病理性免疫反应称为变态反应,也称过敏反应。变态反应的严重程度差异很大,常见的变态反应有皮疹、药热、血管神经性水肿、血清病样反应等,严重的可发生过敏性休克。变态反应可因药物自身引起,也可因其代谢产物或杂质而发生。变态反应与给药剂量、给药途径及疗程无关,且不易预知。因此对于过敏体质的患者或易致过敏的药物,用药前应询问用药史、过敏史,凡有过敏史或过敏试验阳性反应患者,均应禁用该药。

(4) 特异质反应(idiosyncratic reaction): 患者因受遗传因素影响而对某些药物产生的特定不良反应称为特异质反应,如先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏的患者服用抗疟药伯氨喹后可发生溶血性贫血。

(5) 后遗效应(residual effect): 停药后,体内药物浓度低于阈浓度时残存的药理效应,称为后遗效应,如使用巴比妥类药物催眠,停药后次晨仍有困倦、乏力、嗜睡等现象。

(6) 停药反应(withdrawal reaction): 长期使用某种药物治疗疾病,突然停药后导致原有疾病复发或加重称为停药反应,又称反跳现象,如长期服用降压药可乐定,突然停药,次日血压明显升高。

(7) 继发反应(secondary reaction): 继发于药物治疗作用之后的不良反应称为继发反应,也称治疗矛盾,如广谱抗菌药杀灭敏感菌后可致不敏感菌(如念珠菌等)大量繁殖引起二重感染。

知识拓展

药物不良反应分类

药物不良反应的分类有多种,较为简单的一种是按与其正常药理作用有无关联分为三类,即A型不良反应、B型不良反应和C型不良反应。A型不良反应为药理作用增强所致的反应,常和剂量有关,发生率高而死亡率低,可预测,如副作用、毒性反应、停药反应、继发反应等。B型不良反应:为与药理作用无关的异常反应,一般与剂量无关,发生率低而死亡率高,且难以预测,如变态反应、特异质反应。C型不良反应一般在长期用药后出现,潜伏期较长,没有明确的时间关系,难以预测,如妇女妊娠期服用己烯雌酚,子代女婴至青春期后患阴道腺癌的概率增加。

第二节 药物的量—效关系

一、剂量—效应关系

药物的效应与剂量在一定范围内成比例称为剂量—效应关系 (dose-effect relationship), 简称量—效关系。定量分析量效关系对了解药物作用的性质和临床用药都十分重要。

通常用效应强度为纵坐标, 以药物剂量或药物浓度为横坐标作图, 即得量—效曲线 (dose-effect curve)。量—效曲线可分为量反应型量效曲线和质反应型量效曲线。

1. 量反应型量效曲线 药物的效应强度随剂量的变化而呈现连续的变化, 可用测定的数据来衡量, 如心率、血压、血糖、尿量等, 称量反应。对量反应型药物效应与剂量所作的量效曲线, 称量反应型量效曲线 (图 2-1a)。若横坐标取对数剂量, 则量反应型量效曲线呈对称的 S 形曲线 (图 2-1b)。通过对量反应型曲线进行分析, 可得到效能、效价强度等药效学参数。

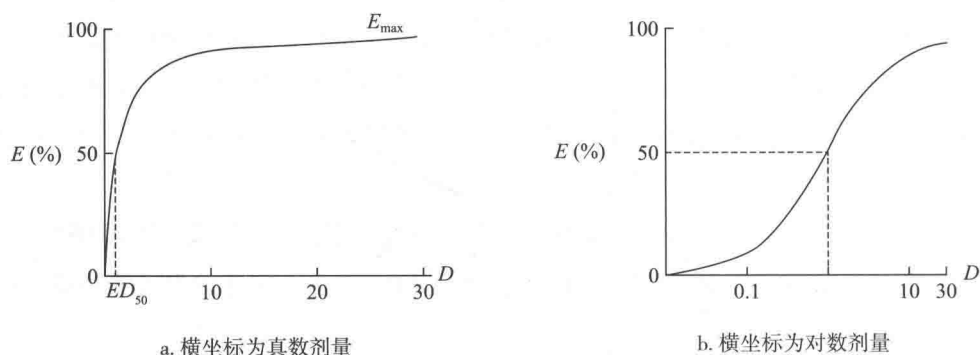


图 2-1 量反应型量效曲线图

D: 药物剂量; E: 效应强度; ED_{50} : 半最大效应剂量

在一定剂量范围内, 药物的效应随剂量的增加而增强。达到一定程度时, 即使剂量再增加效应也不再增强, 此时药物所能产生的最大效应称为效能 (efficacy)。

效价强度 (potency), 简称效价, 是指药物达到一定效应时需要的剂量, 其值越小则强度越大。药物的效能与效价强度含义完全不同, 引起同等效应的药物, 其效价不一定相同, 效能高的药物也不一定效价高。例如, 利尿药以每日排钠量为效应指标, 呋塞米的效能大于氢氯噻嗪, 若均以排 100 mmol 的钠为指标, 则后者的效价强度大于前者 (图 2-2)。

2. 质反应型量效曲线 药理效应不是随着药物剂量或浓度的增减呈连续性的变化, 不能以具体数量来表示称为质反应。质反应以阴性或阳性、全或无的方式表现, 如动物存亡、麻醉、惊厥等反应, 可用一个群体作为研究对象。质反应曲线呈近似正态分布, 若横坐标取对数值, 纵坐标取累加阳性频率, 则呈对称 S 形曲线 (图 2-3)。

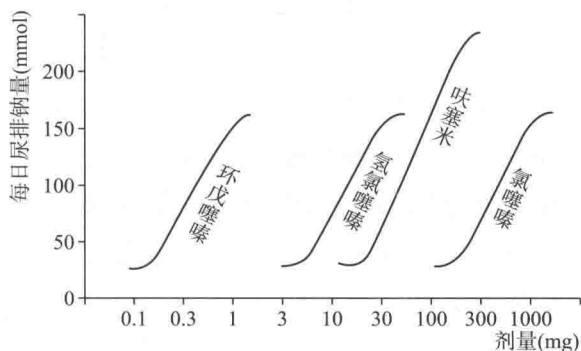


图 2-2 四种利尿药的效价强度与效能比较

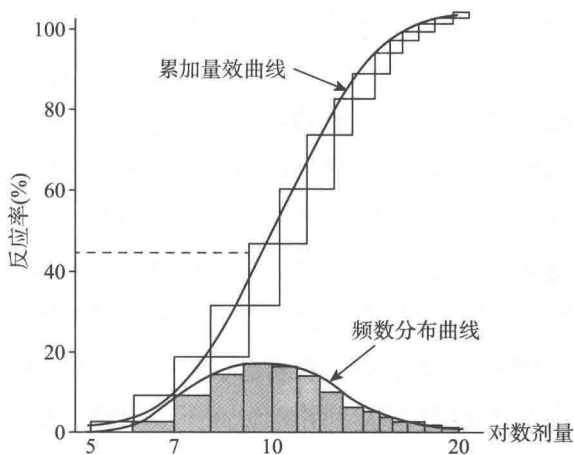


图 2-3 质反应型量效曲线图

二、量效关系中重要的药效学参数

1. 无效量 指药物未达到有效血药浓度，尚不能产生药理效应的剂量。
 2. 最小有效量 指药物产生药理效应对应的最小剂量，也称阈剂量。
 3. 极量 指药物产生最大治疗效应尚未引起毒性反应时对应的剂量，也称最大治疗量。我国药典中规定，药物使用时一般不允许超过极量。
 4. 治疗量 一般将最小有效量和极量之间的剂量称为治疗量。
 5. 最小中毒量 指药物引起中毒反应的最小剂量。
 6. 致死量 指药物导致动物死亡的剂量。
 7. 半数有效量 (median effective dose, ED_{50}) 指能引起 50% 最大效应 (量反应) 或 50% 阳性反应 (质反应) 的剂量或浓度。 ED_{50} 反映药物的活性强度，其值越低表明药物活性越高。
 8. 半数致死量 (median lethal dose, LD_{50}) 指能引起半数动物死亡的剂量。 LD_{50} 反映药物的安全性，一般而言， LD_{50} 值越大，安全性越高。
 9. 治疗指数 (therapeutic index, TI) 是 LD_{50}/ED_{50} 的比值。临床上常用 TI 来衡量药物的安全程度，一般而言，TI 越大，药物的安全性越高。
- 衡量药物的安全性时，有时也用安全指数即 5% 致死量 (LD_5) 与 95% 有效量 (ED_{95}) 的比值表示，或安全可靠系数即 1% 致死量 (LD_1) 与 99% 有效量 (ED_{99}) 的比值表示。

第三节 药物作用的机制

药物发挥作用分为受体机制和非受体机制。非受体机制主要有改变理化环境，影响酶的活性，参与或干扰代谢，影响离子通道及影响递质释放等。

一、药物作用的受体机制

药物作用的受体机制在药理学中占有重要地位，多数药物是通过受体机制而产生作用的，如吗啡可激动中枢的阿片受体发挥镇痛作用，阿托品可阻断胃肠平滑肌上的胆碱受体发挥松弛胃肠平滑肌作用。

（一）受体的概念和特性

1. 受体的概念 受体 (receptor) 是存在于细胞膜或细胞质内的一类大分子功能蛋白, 能识别和结合相应的生物活性物质, 产生特定生理效应和药理效应。能与受体结合的生物活性物质称为配体, 包括神经递质、自体活性物质、激素和药物等。

2. 受体的特性 受体具有如下特性: ①特异性: 受体对特异配体有极高的识别能力; ②灵敏性: 受体与较低浓度的配体结合就能产生显著的效应; ③饱和性: 因受体数目限制, 受体与配体的结合具有饱和性, 即配体与受体结合到某种程度效应便不再增加, 且作用于同一受体的配体之间存在竞争结合现象; ④可逆性: 配体与受体结合形成配体—受体复合物后又解离的现象; ⑤多样性: 同一受体可由多种亚型构成, 可广泛分布于不同的细胞而产生不同效应。

（二）药物与受体的相互作用

药物作用于受体能否产生生物效应取决于受体与药物的亲和力和内在活性。亲和力是指药物与受体结合的能力。亲和力大, 与受体结合的数目多, 作用强; 反之, 亲和力小, 与受体结合的数目少, 作用则弱。内在活性是指药物与受体结合后产生生物效应的能力。

按药物与受体结合后呈现作用的不同分为激动药和阻断药两大类。

1. 受体激动药 (agonist) 药物有很强的亲和力和内在活性, 能有效地激活受体产生生物效应称为激动药, 也称兴奋药, 如毛果芸香碱为胆碱受体的激动药。有些药物虽能与受体结合, 但内在活性低, 产生的生物效应较弱称为部分激动药, 如喷他佐辛为阿片受体的部分激动药。

2. 受体阻断药 (antagonist) 药物虽与受体有亲和力, 但无内在活性, 与受体结合后可阻碍激动药或内源性配体与受体结合称为阻断药, 也称拮抗药, 如阿托品为胆碱受体的阻断药。

知识拓展

受体研究发展史

1878年, 兰利 (Langley) 首先提出受体假说, 把体内能与药物结合的部分称为“接受物质”; 1908年, 欧立希 (Ehrlich) 提出了“锁和钥匙”的药物与受体的互补关系; 1933年, 克拉克 (Clark) 提出受体占领学说, 阐明了药物与受体的相互作用, 认为药物与受体需要结合后才能被激活产生药理作用, 并受占领受体数目的限制。1961年, Paton 提出速率学说, 认为药理作用强度除与受体数目有关外, 还与配体—受体复合物的解离速度有关。

（三）受体的调节

受体的数量、亲和力和内在活性受各种生理、生化、病理及药理因素的影响而发生变化称为受体调节 (receptor regulation)。受体调节是维持机体内环境稳定的一个重要因素, 其调节方式有受体增敏和受体脱敏两种类型。

受体增敏, 也称向上调节, 是指受体长期反复与拮抗药接触产生的受体数目增加、亲和力和效应力增强的现象。如长期应用普萘洛尔突然停药出现的反跳现象。受体脱敏, 也称向下调节, 是指在长期使用一种激动药产生的受体数目减少、亲和力和内在活性减弱的现象。如长期使用 β 受体激动药治

疗哮喘，易出现耐受性。

二、药物作用的非受体机制

1. 改变理化环境 有些药物通过改变机体内周围环境的理化性质而发挥作用，如口服碳酸氢钠通过中和胃酸治疗胃酸过多；静滴甘露醇提高血浆渗透压治疗脑水肿等。

2. 影响酶的活性 参与调节机体生理功能的前列腺素、神经递质、激素等自身活性物质大多在酶的参与下合成。阿司匹林通过抑制环氧酶而抑制前列腺素的合成产生解热镇痛作用；大剂量碘可抑制蛋白水解酶而抑制甲状腺素的释放发挥抗甲状腺作用。

3. 参与或干扰代谢 铁制剂中 Fe^{2+} 可参与血红蛋白合成，用于纠正缺铁性贫血；喹诺酮类抗菌药可抑制细菌 DNA 回旋酶而发挥杀菌作用；利福平可抑制病原菌 RNA 多聚酶，干扰 mRNA 合成而发挥抗结核作用。

4. 影响离子通道 局部麻醉药可阻滞 Na^+ 通道，抑制 Na^+ 内流而发挥局部麻醉作用；硝苯地平可阻滞 Ca^{2+} 通道，减少血管平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流，使血管平滑肌松弛而降血压；巴比妥类药物可通过增加 Cl^- 通道的开放时间而产生中枢抑制作用。

5. 影响递质释放 麻黄碱可促进去甲肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素，间接地产生拟肾上腺素的作用。

思考题

1. 什么是药物作用的两重性？药物作用的两重性对药物作用的结果会产生什么影响？
2. 药物的不良反应主要包括哪些？举例说明药物不良反应的类型。
3. 解释药物效应动力学重要参数如极量、半数有效量、半数致死量、治疗指数的意义。
4. 举例说明什么是受体激动药、受体阻断药。

(苏溪淇)

第三章

药物代谢动力学



知识目标

1. 掌握药物消除动力学概念及其特点，常用的药动学参数及意义。
2. 熟悉药物的体内过程及其影响因素。
3. 了解药物的跨膜转运。

技能目标

能结合具体药物，描述药物代谢动力学及其常用参数在药品说明书中的具体表现。

药物代谢动力学（pharmacokinetics）简称药动学，研究药物及其代谢物在体内的动态变化规律的学科，即应用数理方法分析药物的吸收、分布、代谢、排泄过程，并揭示体内血药浓度随时间的变化规律。

第一节 药物的跨膜转运

药物的跨膜转运是指药物在体内跨越生物膜如胃肠道黏膜、细胞膜、溶酶体膜等到达各部位的过程。药物的跨膜转运主要有被动转运和主动转运两种方式。

一、被动转运

药物顺浓度梯度由浓度高一侧向浓度低一侧的跨膜转运称为被动转运（passive transport），包括简单扩散、滤过扩散和易化扩散。被动转运是按物理的扩散或滤过原理通过生物膜，不消耗能量。

1. 简单扩散 简单扩散是指脂溶性药物溶于细胞膜的脂质双分子层后由浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧的转运方式，大多数药物的转运方式属简单扩散。

药物的扩散速度与生物膜的性质、膜两侧的浓度梯度有关，扩散过程还受药物的理化性质影响，如脂溶性、分子量、极性、解离度等因素。一般而言，分子量小、脂溶性高、极性小、解离度小的药物如激素、脂溶性维生素、巴比妥类等较易通过细胞膜转运。药物属弱酸或弱碱性化合物，在溶液中可部分转化为离子，不利于扩散；非解离型药物脂溶性大，易于扩散。解离度与体液的 pH 值有关，因此体液的 pH 值也会影响药物的被动转运。

2. 滤过扩散 在流体静压或渗透压的作用下，小分子、水溶性的药物通过亲水孔道由高压侧转

运低压侧的过程称为滤过扩散,如水、乙醇等,分子量大、脂溶性的药物通常不能通过。

3. 易化扩散 少数药物如葡萄糖、氨基酸等利用膜内载体促进扩散的一种方式称为易化扩散,其特点为不耗能、需要载体、有竞争性和饱和性现象。

二、主动转运

药物逆浓度梯度或电位梯度由浓度低一侧至浓度高一侧的转运方式称为主动转运,如去甲肾上腺素能神经末梢对去甲肾上腺素的再摄取过程。主动转运需要载体,且消耗能量,有竞争性和饱和性现象。

第二节 药物的体内过程

药物在体内所经历的吸收、分布、代谢、排泄四个过程称为药物的体内过程,其中代谢和排泄合称为消除(图 3-1)。

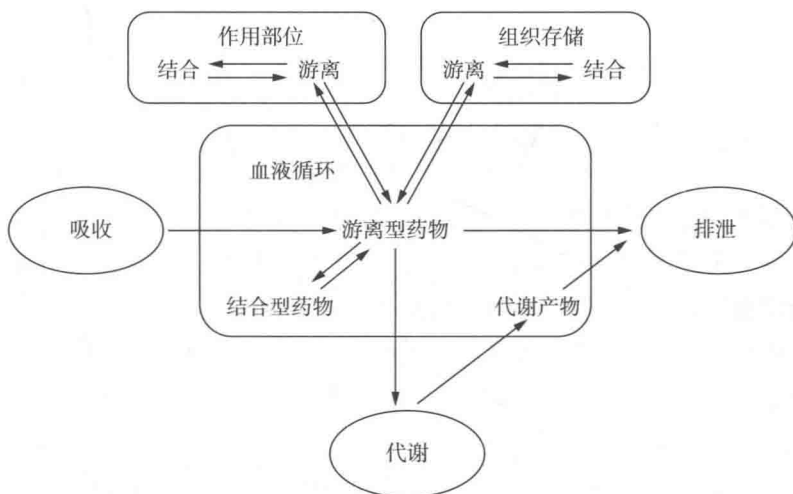


图 3-1 药物的体内过程示意图

一、吸收

吸收(absorption)是指药物自给药部位至进入血液循环的过程。药物吸收的速度和程度常与药物的理化性质、药物剂型、给药途径及吸收环境等因素有关。

1. 药物的理化性质 一般而言,分子量越小、脂溶性越高、极性越小的药物越易吸收。反之,则不易吸收。不溶于水又不溶于脂质的药物,如活性炭不易吸收,口服后仅能在肠道中发挥局部作用。

2. 药物的剂型 药物可制成多种剂型,如片剂、注射剂、胶囊剂、糖浆剂、颗粒剂、溶液剂、气雾剂、栓剂等。剂型不同,药物的吸收速度也不同,如片剂的崩解、胶囊剂的溶解等均可影响口服给药的吸收速度;油剂和混悬剂注射液可在给药局部滞留,使药物吸收缓慢,作用持久。缓释制剂和控释制剂可使药物缓慢或近恒速吸收,既可保证作用的持久性,又带来了使用的方便性。

3. 给药途径 除静脉注射和静脉滴注时药物直接进入血液循环外,其他给药途径均有吸收过程。常见的给药途径按吸收速度由快到慢依次为:吸入>肌肉注射>皮下注射>舌下、直肠给药>口服>皮肤给药。吸收程度以吸入、肌肉注射、皮下注射、舌下、直肠较完全,口服次之。少数脂溶性大的药物可通过皮肤吸收。

口服给药主要经小肠黏膜吸收,少数弱酸性药物可在胃中部分吸收。某些经胃肠吸收的药物,在进入体循环前,会在胃肠黏膜或肝代谢灭活,使进入体循环后的有效药量减少,药效减弱,这种现象称为首关消除(first pass elimination)或首关效应(first pass effect)(图 3-2)。首关消除高的药物如硝酸甘油,不宜口服给药,否则将不能达到预期的疗效。舌下或直肠给药可很大程度避免首关消除。

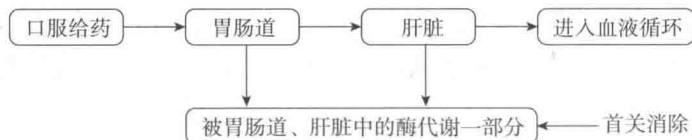


图 3-2 口服给药时首关消除示意图

4. 吸收环境 药物局部吸收面积、血流量、pH 值、胃肠蠕动和排空速度等均可影响药物的吸收。空腹服药吸收快,餐后服药吸收较慢。静脉注射和静脉滴注时,药物直接进入体循环,起效迅速。皮下注射或肌肉注射时,药物通过毛细血管壁吸收进入血液循环,吸收迅速而完全。由于肌肉组织内血流量较皮下丰富,故肌肉注射比皮下注射吸收快。

二、分布

分布(distribution)是指药物随血液循环并通过各种生物膜转运到各组织器官的过程。药物在体内的分布过程是不均匀的、动态的,其影响因素主要有:

1. 药物与血浆蛋白结合 多数药物不同程度地与血浆蛋白可逆性结合后形成结合型药物,未结合的药物为游离型药物。结合型药物占血液中药物总量的比例称为血浆蛋白结合率。药物与血浆蛋白结合后呈现以下特点:①不同药物与血浆蛋白的结合具有差异性;②结合是可逆的;③暂时失去药理活性;④不易透出血管壁;⑤存在竞争性和饱和性现象。临床上联合应用几种血浆蛋白结合率较高的药物时,应警惕可能会发生因竞争置换而造成的药效增强甚至中毒。例如华法林与保泰松的血浆蛋白结合率分别为 99% 和 98%,若两药同时应用,会使血浆中游离型华法林明显增多,导致抗凝血作用增强甚至引起自发性出血。

2. 药物与组织的亲和力 有些药物对某些组织有特殊的亲和力,因而在该组织的浓度较高,如抗疟药氯喹在肝中浓度比血浆浓度高约 700 倍;碘及碘化物在甲状腺的浓度高。

3. 体液的 pH 值 生理条件下,细胞内液 pH 值约为 7.0,细胞外液 pH 值约为 7.4。弱酸性药物在细胞外液解离多,不易进入细胞内,弱碱性药物则相反。改变体液 pH 值,药物的分布也随之发生变化,如提高血液 pH 值,可使弱酸性药物向细胞外转运;降低血液 pH 值,则向细胞内转运。因此,调节血液或尿液 pH 值对临床合理用药及药物中毒的解救具有重要意义。

4. 器官的血流量 药物分布的快慢与组织器官血流量有关。心、肝、肺、肾和脑组织的灌注量高,药物分布快,药量多;而肌肉、皮肤、脂肪等组织的灌注量低,药物分布慢,药量少。

5. 体内特殊屏障

(1) 血脑屏障:血脑屏障是血脑、血脑脊液及脑脊液—脑三种屏障的总称。多数分子较大、脂溶性低、极性高的药物不易通过血脑屏障。因此,血脑屏障有利于中枢神经系统内环境的稳定。该屏障处于病理状态时通透性增加,如脑膜发炎时其对青霉素的通透性增加,大量肌肉注射可在脑脊液中达到有效抗菌浓度。

(2) 胎盘屏障:胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,其通透性与生物膜相似,几乎所有药物都能穿透胎盘屏障进入胚胎循环,故妊娠期间应禁用对胎儿发育有影响的药物,避免影响胎儿发

育或致畸。

(3) 其他屏障: 还有血眼屏障、血关节囊液屏障等, 临床常采取局部给药以使药物在眼和关节囊中达到有效浓度。

三、代谢

药物在体内发生化学结构变化的过程称为代谢 (metabolism), 又称生物转化 (biotransformation)。肝脏是代谢药物的主要器官, 其次是肠、肾、肺等, 还有少数药物在靶位被代谢。多数药物代谢后失去药理活性灭活, 有的药物如地西洋经代谢后其代谢产物仍具有药理活性; 还有少数药物如可的松、泼尼松, 需经过代谢后转化成活性物质才具有药理作用。

1. 代谢方式 体内药物的代谢方式包括氧化、还原、水解、结合, 分两个时相进行。

(1) I 相反应: 包括氧化、还原及水解反应, 经过 I 相反应, 大部分药物失去药理活性, 少数药物被活化后作用增强, 甚至产生毒性。

(2) II 相反应: 即结合反应, 原形药物及其 I 相反应代谢产物可与内源性物质如葡萄糖醛酸、硫酸、氨基酸等结合, 结合后形成活性低或无活性、极性大的代谢产物, 有利于排泄。

2. 代谢酶 药物代谢时多需依赖于体内酶的催化才能进行, 可分为微粒体酶系和非微粒体酶系。

(1) 微粒体酶系: 微粒体酶系主要存在于肝脏细胞内质网上, 又称肝药酶, 是代谢药物的主要酶系统。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶系统是体内最重要的肝药酶, 此酶系成员众多, 分多个家族和亚家族, 几乎介导绝大多数药物的代谢。肝药酶缺乏特异性, 且个体差异大, 有饱和性、竞争性现象。

(2) 非微粒体酶系: 存在于肝、肾、神经组织、血浆及肠道菌丛中, 可催化特定底物的代谢, 如乙酰胆碱酯酶选择性水解乙酰胆碱, 单胺氧化酶水解单胺类递质或药物。

3. 肝药酶诱导剂和肝药酶抑制剂

能使肝药酶活性增强或合成加速的药物称为肝药酶诱导剂, 如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等; 能使肝药酶活性减弱或合成减慢的药物称为肝药酶抑制剂, 如异烟肼、西咪替丁、氯霉素等。

经肝药酶催化代谢的药物与肝药酶诱导剂或肝药酶抑制剂合用时应注意调整药物剂量, 确保用药安全有效。

四、排泄

药物原形或其代谢产物由排泄器官或分泌器官排出体外的过程称为排泄 (excretion)。药物可通过各种器官排泄, 如肾脏、胆道、腺体等, 其中以肾脏排泄为主。

1. 肾排泄 肾脏是大多数药物排泄的主要器官, 药物及其代谢物经肾排泄的方式有肾小球滤过、肾小管的主动分泌及肾小管的重吸收三个过程。大多数游离型药物及其代谢物均易通过肾小球滤过, 而血浆蛋白结合率高的药物不易滤过, 排泄较慢。药物及其代谢物自肾小球滤过到达肾小管后, 极性小、脂溶性高、非解离型的药物及其代谢物可重吸收入血, 从而使排泄延缓。

少数药物在近曲小管经载体主动转运分泌进入肾小管排泄, 弱酸性和弱碱性药物分别由弱酸性或弱碱性载体转运。例如丙磺舒与青霉素同时应用时, 两者相互竞争同一载体, 丙磺舒可抑制青霉素的主动分泌, 使后者血药浓度增高, 排泄减慢, 药效增强。

药物经肾排泄受肾功能状态的影响, 肾功能不全时, 经肾排泄的药物排泄减慢, 可致药物蓄积中毒, 此时应减少药物的剂量或次数。改变尿液 pH 值, 可影响弱酸性或弱碱性药物的排泄速度, 如尿液呈酸性时, 弱碱性药物在肾小管中大部分解离, 因而重吸收减少而排泄增多。反之, 当尿液呈碱性时, 弱酸性药物重吸收减少, 则排出增多。临床上可通过改变尿液 pH 值的方法加速药物的排泄, 如

弱酸性药物苯巴比妥中毒可通过碱化尿液促进其排泄。

2. 胆汁排泄 有些药物及其代谢物可经胆汁途径排泄。经胆汁排泄的药物如红霉素、四环素、利福平等在胆道内浓度较高，可用于治疗胆道疾病。某些药物经胆汁排入肠道后，在肠道内又重新被吸收，经门静脉返回肝脏，这种肝、胆汁、肠道间的循环称为肝肠循环（hepato-enteral circulation）。洋地黄毒苷等药物因有肝肠循环作用可使血药浓度维持时间延长。

3. 乳汁排泄 脂溶性高或弱碱性药物易由乳汁排泄，如吗啡、氯霉素等，因此哺乳期妇女应谨慎用药，避免对婴儿造成不良影响。

4. 其他排泄途径 某些药物可经唾液腺排出，且排出量与血药浓度有相关性，临床上常用唾液中浓度进行药物监测。某些药物如利福平可通过汗腺排泄而使汗液呈红色。有些药物可经肺排泄，如检测呼气中的酒精含量，以判定其饮酒量等。

第三节 血药浓度的体内变化

一、血药浓度—时间曲线

药物的体内过程是一个连续变化的动态过程，随时间及血药浓度的变化，药物的作用强度也会随之变化。以时间为横坐标、以血药浓度为纵坐标，得到的血药浓度随时间变化的曲线称为血药浓度—时间曲线，简称药—时曲线。药—时曲线可在一定程度上反映药物在体内的动态变化规律。

药—时曲线的相关概念（图 3-3）：

1. 潜伏期 指从用药后到开始出现作用的时间，反映药物的吸收和分布过程。静脉注射一般无此期。

2. 持续期 指药物维持有效浓度的时间，其与药物剂量成正相关。

3. 达峰时间 指用药后达到最高血药浓度的时间，此时药物的吸收速度与消除速度相等。

4. 残留期 指药物浓度已降至最小有效浓度以下，虽无治疗作用，但尚未从体内完全清除的时间。

临床上针对个体差异较大或毒性较强的药物，为了更好地发挥药物的疗效，防止药物出现中毒反应，应测定患者的血药浓度，以便确定合理的给药剂量和次数。

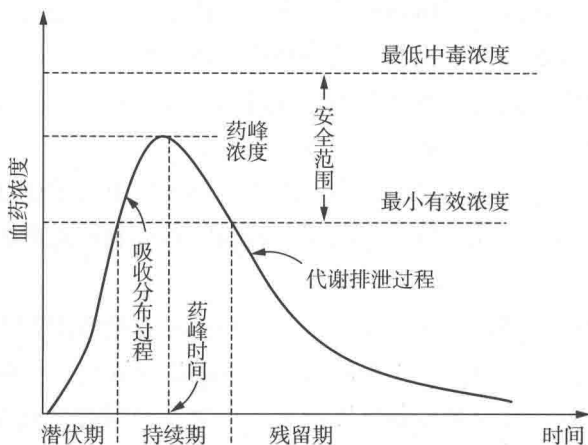


图 3-3 非静脉给药的药—时曲线图

二、药物消除动力学过程

1. 药物消除动力学 药物消除动力学过程是指药物经分布、代谢和排泄等过程使血药浓度不断衰减的动态变化过程，主要有恒比消除和恒量消除两种方式。

(1) 恒比消除：又称一级动力学消除，是指单位时间内药物按恒定比例进行的消除。血药浓度高，单位时间内消除的药量多；血药浓度低，单位时间内消除的药量少。大多数药物的消除属这一类型（图 3-4）。

(2) 恒量消除：又称零级动力学消除，是指

单位时间内药物按恒定数量进行消除。药物消除速率与血药浓度高低无关。当机体消除功能下降或药量超过最大消除能力时，机体只能以恒定的最大速率消除药物，待血药浓度下降到一定浓度时则按恒比消除（图 3-4）。

2. 药物的蓄积 是指反复多次给药后，药物进入体内的速度大于消除速度，血药浓度不断升高的现象。临床用药时应有计划地使药物在体内适当蓄积，以达到和维持有效血药浓度。但当药物蓄积过多，则会引起蓄积中毒。故应注意药物的剂量、给药速度、给药间隔时间和疗程长短及肝、肾功能等情况。

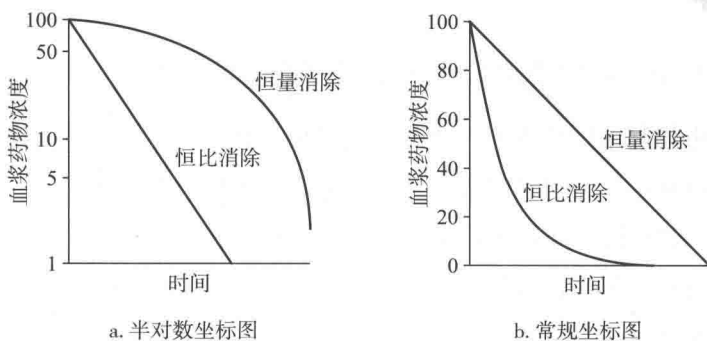


图 3-4 恒比消除和恒量消除的时量曲线

三、药动学的基本参数及意义

1. 半衰期 半衰期（half-life, $t_{1/2}$ ）一般是指药物的血浆半衰期，即血浆药物浓度下降一半时所需要的时间。对于恒比消除的药物来说，其半衰期是一个常数，不随血药浓度的高低和给药途径的变化而改变。

在临床用药中，半衰期具有重要意义：①作为药物分类的依据，如依据药物的半衰期可将药物分为短效类、中效类和长效类。②反映药物消除的速度，可作为给药次数的参考。半衰期长，给药次数少；反之，则给药次数多。③可预测药物基本消除的时间，一次给药约 4 ~ 5 个半衰期后即可认为药物基本消除。④可预测药物到达稳态血药浓度的时间，以恒定的剂量和给药间隔连续给药，经 5 个半衰期达到的血药浓度可接近稳态浓度的 97%。

2. 稳态血药浓度 以半衰期为给药间隔时间，连续恒量给药 4 ~ 6 次后，血药浓度维持在相对稳定的水平，称为稳态血药浓度（steady state concentration, C_{ss} ），也称坪值（图 3-5）。达坪值时药物吸收量和消除量基本相等，药物在体内不再蓄积。稳态浓度的高低取决于每次给药的剂量。如病情需要迅速产生药效时，则可采取负荷剂量（首次剂量加倍），可在用药后 1 个半衰期时达到稳态浓度，随后改用维持量（图 3-6）。

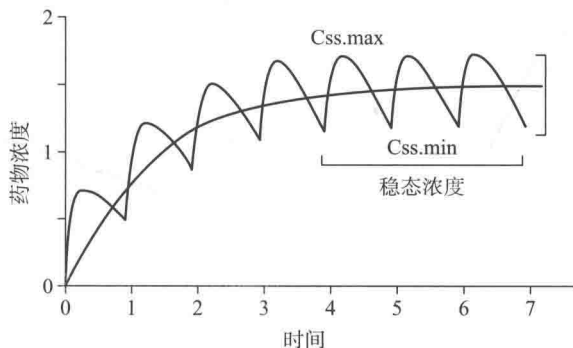


图 3-5 多次间歇给药的时—量曲线

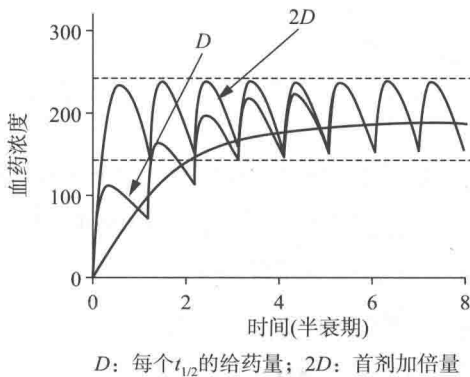


图 3-6 连续给药的时—量曲线