



教育部职业教育与成人教育司推荐教材
全国卫生职业院校规划教材

供中等卫生职业教育各专业使用

药 物 学 基 础

(第 三 版)

胡鹏飞 覃隶莲 主编



科学出版社

教育部职业教育与成人教育司推荐教材
全国卫生职业院校规划教材

供中等卫生职业教育各专业使用

药 物 学 基 础

(第三版)

主 编 胡鹏飞 覃隶莲

副主编 朱 静 覃 洪

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

邓仕年(梧州市卫生学校)

韩 芳(宿州卫生学校)

胡鹏飞(上海健康职业技术学院)

贾焕金(沈阳市中医药学校)

姜晓瑞(石河子卫生学校)

廖海涛(广西医科大学附设护士学校)

乔海峰(重庆市医药卫生学校)

覃 洪(南宁市卫生学校)

覃隶莲(玉林市卫生学校)

王 莹(北京市护士学校)

乌兰托亚(鄂尔多斯市卫生学校)

吴 樱(上海市中医医院)

徐一新(上海健康职业技术学院)

严秀芹(曲阜中医药学校)

杨立娟(兴安职业技术学院医学分院)

杨 林(湖北三峡职业技术学院医学院)

朱 静(四川省卫生学校)

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本教材着重介绍国家基本药物,结合护理专业特点重点介绍临床上常用的药物,突出实用性,结合护理临床实际情况适度介绍新药、新的使用方法,贴近护理专业和临床实际需求,实现“零距离”。本教材紧密结合护士执业资格考试新大纲的要求。实训指导以护理专业学生职业岗位需求为导向,“教、学、做一体”的职业教育新理念。教材内容新颖、图文并茂、版式精美、知识实用。

本教材主要供中等职业卫生、医药等专业学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

药理学基础 / 胡鹏飞,覃隶莲主编. —3版. —北京:科学出版社,2012.6
教育部职业教育与成人教育司推荐教材·全国卫生职业院校规划教材
ISBN 978-7-03-034151-8

I. 药… II. ①胡… ②覃… III. 药理学-中等职业学校-教材 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 099825 号

责任编辑:许贵强 / 责任校对:宋玲玲

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2004年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012年6月第 三 版 印张:14 1/4

2013年1月第二十次印刷 字数:336 000

定价:35.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

本书是按照教育部核心课程设置开发的“中等职业教育课程改革国家规划新教材”之一。供护理、助产、农村医学、卫生信息管理、营养与保健、康复技术、生物技术、药剂、医学检验技术、医学影像技术、口腔修复工艺、美容美体等相关医学专业使用。

随着医学技术进步和社会发展变化,《药理学基础》教授的内容也不断更新。为此本书第三版紧密结合最新的护士执业资格考试大纲要求,结合药理学发展和当前临床实际,在内容深度、广度和章节编排上做了增补和调整。新版特色为:强调适应中等卫生职业教育、教学的发展趋势,体现“以就业为导向,以能力为本位,以发展技能为核心”的职业教育培养理念和理论知识;强调“必需、够用”,强化技能培养,突出实用性,以真正体现以学生为中心的教材编写理念。根据教材的内容结合专业特点,强调贴近护理专业和临床实际需求,实现“零距离”;强调紧密结合卫生部颁布的护士执业资格考试大纲的要求,并紧密结合各校技能培养及护士执业资格考试实际需求,注意学生技能培养,解决临床问题的能力适应护士执业资格考试题型变化的要求。特别强化“案例版”创新教材编写理念,弥补传统教学之缺憾,选择临床典型案例,并结合护士执业资格考试知识点进行分析,为课堂“案例教学”提供有力支持,从而增强学生分析、解决问题的能力,更加适应实际工作岗位要求。为调动学生学习积极性,在每章设引言案例开篇,章节后有小结呼应,护考链接、自测题紧扣护士执业考试大纲,全面涵盖知识点与考点,切实提高护士执业资格考试通过率,版面新颖、活泼,采用国际流行双色印刷,提高学生学习兴趣,适应学生阅读习惯。

在本次修订改版过程中,得到了各参编单位和出版社的大力支持,各位编者和编辑尽职尽责,在此一并致谢。

限于我们的学识和水平,编写时间比较仓促,难免有不妥之处,在此恳切希望使用本书的老师、学生和广大读者给予批评指正,不胜感激。

编 者

2012年2月



目 录

第1章 药理学总论	(1)	第10章 中枢兴奋药	(73)
第1节 绪言	(1)	第1节 主要兴奋大脑皮质的药物 ...	(73)
第2节 药物效应动力学	(1)	第2节 主要兴奋延脑呼吸中枢的 药物	(74)
第3节 药物代谢动力学	(7)	第11章 抗心绞痛药	(76)
第4节 影响药物作用的因素	(14)	第1节 硝酸酯类及亚硝酸酯类 ...	(77)
第2章 传出神经系统药	(19)	第2节 β 受体阻断药	(78)
第1节 传出神经系统药概论	(19)	第3节 钙拮抗剂	(78)
第2节 胆碱受体激动药	(22)	第4节 其他抗心绞痛药	(79)
第3节 胆碱受体阻断药和胆碱酯酶 复活药	(26)	第12章 抗高血压药	(81)
第4节 肾上腺素受体激动药	(32)	第1节 抗高血压药的分类	(81)
第5节 肾上腺素受体阻断药	(37)	第2节 常用抗高血压药	(82)
第3章 局部麻醉药和静脉麻醉药 ...	(41)	第3节 抗高血压药的应用原则 ...	(86)
第4章 镇静催眠药	(46)	第13章 抗心律失常药	(88)
第1节 苯二氮草类	(46)	第14章 抗慢性心功能不全药	(92)
第2节 巴比妥类	(47)	第1节 慢性心功能不全概述	(92)
第3节 其他镇静催眠药	(48)	第2节 改善预后药物	(93)
第5章 抗癫痫药和抗惊厥药	(50)	第3节 缓解症状药物	(95)
第1节 抗癫痫药	(50)	第15章 调血脂药	(99)
第2节 抗惊厥药	(52)	第16章 利尿药和脱水药	(103)
第6章 抗精神失常药	(54)	第1节 利尿药	(103)
第1节 抗精神病药	(54)	第2节 脱水药	(105)
第2节 抗躁狂症药	(57)	第17章 作用于呼吸系统的药物 ...	(108)
第3节 抗抑郁症药	(57)	第1节 镇咳药	(108)
第7章 治疗中枢神经系统退化性 疾病药	(59)	第2节 平喘药	(108)
第1节 抗帕金森病药	(59)	第3节 祛痰药	(111)
第2节 抗阿尔茨海默病药	(60)	第18章 作用于消化系统的药物 ...	(113)
第8章 镇痛药	(63)	第1节 抗消化性溃疡药	(113)
第1节 阿片生物碱类镇痛药	(63)	第2节 消化功能调节药	(114)
第2节 人工合成镇痛药	(64)	第19章 抗变态反应药	(118)
第3节 其他镇痛药	(65)	第1节 组胺受体阻断药	(118)
第4节 阿片受体拮抗药	(65)	第2节 钙剂	(119)
第9章 解热镇痛抗炎药	(67)	第20章 作用于血液系统的药物 ...	(121)
		第1节 抗贫血药	(121)



第2节 促凝血药和抗凝血药	(123)	素类	(159)
第3节 纤维蛋白溶解药	(126)	第4节 氨基糖苷类	(161)
第4节 抗血小板药	(126)	第5节 四环素类和氯霉素	(163)
第5节 促白细胞增生药	(127)	第6节 人工合成抗菌药	(165)
第6节 血容量扩充药	(127)	第27章 抗真菌药和抗病毒药	(168)
第21章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(130)	第1节 抗真菌药	(168)
第22章 甲状腺激素和抗甲状腺药	(133)	第2节 抗病毒药	(169)
第1节 甲状腺激素	(133)	第28章 抗结核病药和抗麻风病药	(172)
第2节 抗甲状腺药	(133)	第1节 抗结核病药	(172)
第23章 治疗糖尿病药	(137)	第2节 抗麻风病药	(175)
第1节 胰岛素	(137)	第29章 抗寄生虫病药	(178)
第2节 口服降血糖药	(139)	第1节 抗肠蠕虫药	(178)
第24章 肾上腺皮质激素类药	(142)	第2节 抗疟药	(178)
第1节 糖皮质激素	(142)	第3节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(180)
第2节 促皮质素及皮质激素抑制药	(145)	第4节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(181)
第25章 性激素类药、避孕药和抗骨质疏松药	(148)	第30章 抗恶性肿瘤药	(183)
第1节 性激素类药	(148)	第1节 肿瘤细胞增殖周期	(183)
第2节 避孕药	(150)	第2节 抗恶性肿瘤药分类	(183)
第3节 抗骨质疏松药	(152)	第3节 常用抗恶性肿瘤药	(184)
第26章 抗菌药	(155)	第31章 影响免疫系统的药物	(189)
第1节 抗菌药概述	(155)	实训指导	(193)
第2节 β -内酰胺类	(155)	药理学基础教学基本要求	(213)
第3节 大环内酯类及林可霉素类	(159)	自测题选择题参考答案	(220)

第1章

药理学总论

第1节 绪 言

一、药物、药理学概念和药物分类

药物(drug)是指人类用来与疾病作斗争的化学物质,用于预防、治疗、诊断疾病及计划生育,有目的地调节人体的生理机能,并规定有适应证、用法、用量和注意事项。

药理学(materia medica)是指包括药物的一切知识的一门学科,也是护理、助产等相关专业的核心课程。药理学阐明药物作用、用途、不良反应、用药注意事项、用法等。

药物按不同的分类方式,有不同的分类。

1. 按剂型分类

(1) 注射剂:粉针剂、大输液等。

(2) 口服制剂:①固体制剂,如片剂、胶囊、颗粒剂、丸剂等;②液体制剂,如糖浆剂、乳剂、合剂等。

(3) 外用制剂:①半固体制剂,如软膏剂、眼膏、栓剂等;②液体制剂,如搽剂、酊剂、滴眼剂、滴耳剂、滴鼻剂等。

(4) 气雾剂:外用喷雾剂、口腔喷雾剂等。

(5) 新型制剂:缓释剂、控释剂、微囊剂、长效剂、脂质体、定向制剂等。

2. 按给药方式分类 分为内服药和外用药。

3. 按是否需要获得和使用药品的权限 分为处方药和非处方药。

二、学习目的

通过药理学基础学习,能够注意观察、判断出药物疗效和不良反应,早期发现药物不良反应,及时采取措施,协助医生处理,使药物治疗达到最佳疗效,使药物不良反应降低到最低限度,以确保临床用药安全、有效。

(胡鹏飞)

第2节 药物效应动力学

案例1-1

某药品广告内容如下:某美容院老板,服用11个月……某医院教授……世界卫生组织专家论证,高血压引起的卒中、偏瘫、死亡不再发生。本药无毒副作用,治愈后终身不反弹……

问题:1. 你听过这样的药品广告词吗? 你认为这样的广告词真实吗?

2. 该广告主要存在哪些问题?

一、药物的基本作用

考点: 药物的基本作用和药物作用的两重性

药物作用是指药物与机体细胞间的初始作用,药物效应是药物作用的结果,是机体反应的表现,一般将两者统称为药物作用。药物的基本作用是指药物对机体生理功能的兴奋或抑制。有些药物可以使机体原有的生理功能加强,称为兴奋作用;反之为抑制作用;两者在一定条件下可以相互转化。同一个药物对不同的组织器官可以产生不同的作用,如肾上腺素对心脏呈现兴奋作用,而对支气管平滑肌呈抑制作用。

二、药物作用的选择性

药物作用的选择性是指药物进入机体后,只对某个或某些组织器官的功能影响明显,而对其他组织器官的影响则不明显或完全没有。药物作用的选择性使药物有不同的适应证和不良反应,是药物分类的依据和选择用药的基础。药物作用的选择性和用药剂量有关。如小剂量的阿司匹林能抑制血小板聚集,大剂量时,则不但抑制血小板聚集,也能抑制前列环素的合成。

三、药物作用的两重性

药物既具有防治作用又具有不良反应,称为药物作用的两重性。临床用药主要发挥药物的防治作用,同时尽量避免或减轻药物的不良反应。

(一) 防治作用

防治作用分预防和治疗两个部分。预防作用是指提前用药以防止疾病发生,如注射卡介苗预防结核。治疗作用可分为对因治疗和对症治疗。用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病称为对因治疗,或称治本,如抗生素消除体内致病菌。用药目的在于改善症状称为对症治疗,或称治标。对症治疗虽然不能根除病因,但在诊断未明或病因未明、暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在某些急危重症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时,对症治疗可能比对因治疗更为重要。我国传统医学认为“急则治标,缓则治本,标本兼治”,充分阐述了对症治疗和对因治疗的关系。

(二) 不良反应

药物不良反应是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。少数严重的不良反应是很难恢复的,称为药源性疾病。多数不良反应是药物固有作用的延伸,在一般情况下是可以预知的,但不一定是可以避免的。根据不良反应发生的特点,通常将其分为两类。

考点: 药物的不良反应的概念及分类

1. A型药物不良反应(量变型异常) 主要是由于药物的药理作用过强所致,其特点是可以预知,通常与剂量有关。在人群中发生率高,但是死亡率低。

(1) 副作用(副反应): 药物在治疗量时产生的与用药目的无关的作用。由于药理效应选择性低,涉及多个效应器官,当某一效应用作治疗目的时,其他效应就成为副作用。例如,阿托品用于解除胃肠痉挛时,将会引起口干、心悸、便秘等副作用。副作用一般不太严重,但是难以避免。随着用药目的不同,副作用和治疗作用可以相互转化,如阿托品用于严重的流涎主要就是利用其抑制腺体分泌作用。

(2) 毒性反应: 是指在剂量过大或蓄积过多时发生的危害性反应。一般比较严重,但是可以预知也是应该避免发生的不良反应。急性毒性反应多损害循环、呼吸及神经系统功能,慢性毒性反应多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的



应有限度,过量用药是十分危险的。

(3) 后遗效应:是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如,长期应用肾上腺皮质激素,停药后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

(4) 停药反应:突然停药后原有疾病的加剧,又称回跃反应。例如,长期服用可乐定降血压,突然停药,次日血压将大幅回升。

(5) 耐受性:是指长期应用某药,必须增加剂量才能达到原来的治疗效果的现象。耐药性(抗药性)系指微生物、寄生虫以及肿瘤细胞对于化疗药物的作用产生了耐受性。两者区别在于:一是对象不同;二是耐受性停药一段时间机体可恢复敏感性,而耐药性可长期保留,多与这类患者体内某些药物代谢酶过度活跃有关。

(6) 依赖性:是指长期连续应用某药突然停药,患者渴望继续用药或出现明显的“戒断症状”。根据是否出现戒断症状可分为精神依赖性(习惯性)和身体依赖性(生理依赖性、成瘾性)。容易产生依赖性的药品属于特殊管理的药品。

(7) 继发反应:是指药物在发挥治疗作用时,由治疗作用带来的不良后果,也叫治疗矛盾。如长期用广谱抗菌药引起的伪膜性肠炎。

2. B型药物不良反应(质变型异常) 是与正常的药理作用无关的一种异常反应。通常与剂量无关,难以预测。其发生率低,但死亡率高。主要与患者的遗传因素和免疫机制有关。

(1) 变态反应(过敏反应):某些药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后,引发机体产生的病理性免疫反应,也称过敏反应。常见于过敏体质患者。临床表现各药不同,不同患者也不同。反应性质与药物原有效应无关,用药理拮抗药解救无效。反应严重度差异很大,与剂量也无关,从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制、肝肾功能损害、休克等。可能只有一种症状,也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身,可能是其代谢产物,也可能是药剂中杂质。临床用药前应做皮肤过敏试验,但仍有少数假阳性或假阴性反应。

(2) 特异质反应:少数特异体质患者对某些药物反应特别敏感,反应性质也与常人不同,反应严重度与剂量成正比。这是一类遗传异常所致的反应,如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的患者使用磺胺类药物可致溶血性贫血。

(3) 高敏性:少数人对药物特别敏感,应用较小的剂量即可产生很强的作用,称为高敏性。和高敏性相对的叫先天耐受性。

(4) 三致反应:即致癌、致畸、致突变。药物损伤DNA或干扰DNA复制引起的基因变异或染色体畸变称为致突变;基因突变发生于胚胎生长细胞可致畸;药物作用使得机体抑癌基因失活或原癌基因激活,导致正常细胞转为癌细胞的作用称为致癌。

A、B型药物不良反应的特点见表1-1。

表 1-1 A、B型药物不良反应的特点

类型	A型药物不良反应	B型药物不良反应
剂量相关性	有	无
发现时期	多在上市前	多在上市后
发生频率	常见	少见
死亡率	低	高
给药方案调整	减量或停药	停药

考点: A、B型药物不良反应的特点

四、量效关系

- 1. 量效关系 药物作用与剂量在一定范围内成正比,这就是剂量-效应关系,简称量效关系。由于药理效应与血药浓度的关系较为密切,故在药理学研究中更常用浓度-效应关系。用效应强弱为纵坐标、药物浓度为横坐标作图,即为量-效曲线。如将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称S型曲线,这就是通常所讲的量效曲线(图 1-1)。
- 2. 量反应与质反应 药理效应强弱有的是连续增减的量变,称为量反应,如血压的升降、平滑肌舒缩等,用具体数量或最大反应的百分率表示。有些药理效应只能用全或无、阳性或阴性表示称为质反应,如死亡与生存、抽搐与不抽搐等。

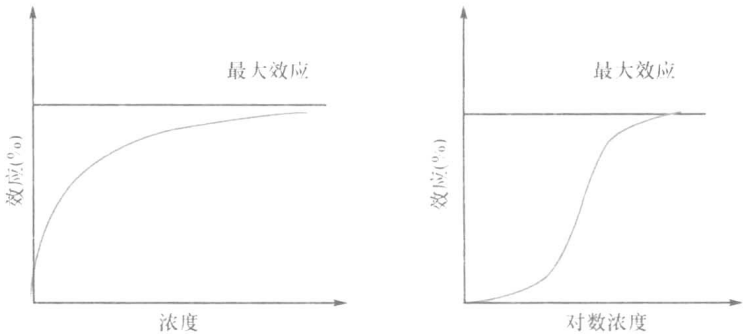


图 1-1 药物作用的量效关系曲线

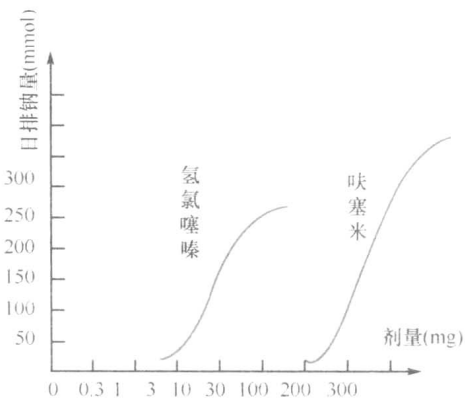


图 1-2 呋塞米和氢氯噻嗪作用强度及最大效能比较

3. 效能和效价 从图 1-1 可以看出,当药物效应增加到最大程度后,再增加浓度或剂量而效应不再增强,此时的最大效应称为效能,反映药物的内在活性。药物效价是指能引起等效反应的相对浓度或剂量,反映药物与受体的亲和力,其值越小则强度越大。药物的效能与效价含义完全不同。例如,利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较,氢氯噻嗪的效价大于呋塞米,而后者的最大效能大于前者(图 1-2)。通常,药物的作用强弱主要指药物的最大效能。但是不区分最大效能与效价只讲某药较另一药强若干倍是不全面的。给予很小的剂量就能产生很大的效应,说明药物的效能和效价都很强。

考点: 治疗指数的概念及意义

- 1. 治疗指数(TI) 治疗指数主要用于评价药物的安全性,是指药物半数致死量(LD_{50})和半数有效量(ED_{50})的比值。半数有效量是指能引起 50% 阳性反应剂量。如果效应指标为中毒或死亡则可改用半数中毒量(TC_{50})、半数致死剂量表示。一般来说治疗指数越大,药物的安全性就越高。

五、药物作用机制

药物作用机制是研究药物的作用部位、产生何种效应和如何产生这些效应。药物效应多

种多样,是不同药物分子与机体不同靶细胞间相互作用的结果。药物作用的性质首先取决于药物的化学结构,包括基本骨架、活性基团、侧链长短及立体构型等因素。这些构效关系是药物化学研究的主要问题,有助于加强医生对药物作用的理解。药理效应是机体细胞原有功能水平的改变,从药理学角度来说,往往从对细胞的生理及生化过程的影响方面去探索。

(一) 影响受体

受体是指存在于细胞膜或细胞内,能和配体产生特异性结合,并继发一系列生理生化反应的蛋白质。受体具有特异性、可逆性、饱和性、高敏性和多样性。配体是指能与受体结合的递质或药物。体内有许多受体如 M 、 β 、 N 、阿片受体等,能和体内的特异性配体结合并产生一系列生理效应。

1. 受体与药物 药物通过受体而产生作用要具备两个条件:能与受体结合的能力叫亲和力,其强弱决定药物作用的效价;药物能激动受体的能力叫内在活性,其大小决定了药物的效能。这里所说的激动受体的能力就是指药物和受体结合后产生的作用与该受体和内源性配体结合产生的作用的一致性。根据药物对受体的影响,可以将药物分为以下几类。

(1) 受体激动药:对相应受体有较强的亲和力,也有较强的内在活性的药物。即能与该受体结合并能激动该受体的药物。

考点:受体激动药、受体阻断药及部分激动剂的概念

(2) 受体阻断药:有较强的亲和力,但缺乏内在活性的药物。本身不能激动受体,却占据一定量受体,拮抗激动药的作用。可分为竞争性阻断药(能与激动药互相竞争与受体结合,这种结合是可逆性的)和非竞争性阻断药(与受体结合非常牢固,分解很慢或是不可逆转)。

(3) 部分受体激动药:和受体结合的亲和力不小,但内在活性有限的药物。与激动药同时存在时,当其浓度尚未达到最大效应浓度时,其效应与激动药协同,超过此限时则因与激动药竞争受体而呈拮抗关系,此时激动药必需增大浓度方可达到其最大效能。可见部分激动药具有激动药与拮抗药两重特性,一般不与激动同一受体的受体激动药合用。

2. 受体的调节 受体经常代谢转换处于动态平衡状态,其数量、亲和力及效应力经常受到各种生理及药理因素的影响。连续使用受体激动药可以造成药效递减,引起耐受性。这一现象称为受体的向下调节。与此相反,在连续应用阻断药后受体会向上调节。例如,长期应用 β 受体阻断药后,由于受体向上调节,突然停药时会出现停药反应。

(二) 其他作用机制

1. 改变机体的理化环境 抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病、甘露醇在肾小管内提高渗透压而利尿等都是通过简单的化学反应或物理作用而产生的药理效应。

2. 参与或干扰细胞代谢 补充生命代谢物质以治疗相应缺乏症的药很多,如铁盐治疗贫血、胰岛素治疗糖尿病等。

3. 影响生理物质转运 很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内主动转运需要载体参与。干扰这一环节可以产生明显药理效应。例如,利尿药抑制肾小管 Na^+-K^+ 、 Na^+-H^+ 交换而发挥排钠利尿作用。

4. 影响酶的活性 酶的种类很多,在体内分布极广,参与所有细胞生命活动,极易受各种因素的影响,是药物作用的主要对象。多数药物能抑制酶的活性,如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,奥美拉唑不可逆地抑制胃黏膜 H^+-K^+-ATP 酶(抑制胃酸分泌)。尿激酶激活血浆纤溶酶原,苯巴比妥诱导肝微粒体酶,解磷定能使遭受有机磷酸酯抑制的胆碱酯酶复活,而有些药本身就是酶,如胃蛋白酶。

5. 影响核酸代谢 核酸(DNA 及 RNA)是控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质。许

多抗癌药是通过干扰癌细胞 DNA 或 RNA 代谢过程而发挥疗效的。许多抗生素如喹诺酮类药物,也是作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应。



药物的基本作用可分为兴奋作用和抑制作用。药物的选择性低是药物产生副作用的原因。药物作用的两重性是指防治作用和不良反应。药物不良反应是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。少数严重的不良反应是很难恢复的,称为药源性疾病。不良反应可以分为与药物剂量相关的 A 型不良反应和不相关的 B 型不良反应。A 型不良反应包括副作用、毒性反应、继发反应、后遗效应等,是药物原有作用的加重,发生率高,死亡率低;B 型不良反应发生率低,死亡率高,主要与个体差异有关,如过敏反应和特异质等。效能和效价从不同角度反应药物的作用强度。评价药物安全性常用治疗指数,它是半数致死量和半数有效量的比值。多数药物是通过受体产生作用的,根据药物与受体的结合能力和激动受体的能力,把药物分为受体激动药、受体阻断药和部分受体激动药。

习 题 三

一、名词解释

1. 不良反应
2. 副作用
3. 效能
4. 效价强度
5. 治疗指数
6. 受体激动药
7. 耐受性
8. 依赖性

二、填空题

1. 药物是用来治疗、_____、_____疾病,或用于计划生育的化学物质。
2. 药物作用的两重性是指药物的_____和_____。
3. 药物产生副作用的主要原因是药物的_____不强。
4. M 受体激动药能和_____受体结合,并能激动_____受体。
5. 治疗指数是_____和_____的比值,可以用其估计药物的_____。

三、选择题

1. 副作用是()
 - A. 治疗剂量下所产生的与治疗目的无关的作用
 - B. 长期用药或剂量过大产生的不良反应
 - C. 机体对药物的耐受性低所产生的不良反应
 - D. 机体对药物的敏感性过高引起的不良反应
 - E. 无治疗效果的作用
2. 用苯巴比妥类镇静催眠药治疗失眠症,醒后思睡、乏力,这是药物的()
 - A. 治疗作用
 - B. 副作用
 - C. 后遗作用
 - D. 继发作用
 - E. 选择性作用

3. 激动剂是()

- A. 与受体有较强的亲和力,又有很强的内在活性的药物
 - B. 与受体有较强的亲和力,无内在活性的药物
 - C. 与受体无亲和力,有很强的内在活性的药物
 - D. 与受体有亲和力,又有很弱的内在活性的药物
 - E. 与受体无亲和力,内在活性弱的药物
4. 关于与药物有关的描述,错误的是()
 - A. 药物都有治疗作用
 - B. 临床用药均有一定的剂量范围
 - C. 多数药物作用于受体
 - D. 维生素 C 也有一定不良反应
 - E. 有些药物可以影响酶的活性
 5. 药物产生副作用的原因是()
 - A. 半数致死量较小
 - B. 半数有效量较小
 - C. 药理效应的选择性较小
 - D. 药物剂量较大
 - E. 机体对药物过于敏感
 6. 药物的过敏反应与()
 - A. 剂量大小有关
 - B. 药物毒性大小有关
 - C. 年龄有关
 - D. 性别有关
 - E. 个体差异有关
 7. 以下可评价药物安全性的是()
 - A. 有效量
 - B. 极量
 - C. 最小致死量
 - D. 半数致死量
 - E. 治疗指数

8. 关于药物的叙述正确的是()
- A. 药物都能治疗疾病 B. 药物都能诊断疾病
C. 药物都能预防疾病 D. 药物都有不良反应
E. 药物都能通过影响受体而产生作用
9. 有关效能和效价的正确叙述是()
- A. 效能是指某药的最大效应,与效价成正比
B. 效价是指某药的最大效应,它与效能成正比
C. 效能是指某药的最大效应,它与效价成反比
D. 效价是用产生等效效应的不同药物间所用剂量的比来衡量的
E. 效能是指药物作用的维持时间
10. 药理学主要研究()
- A. 药物作用原理 B. 药物的作用和用途
C. 药效学和药动学 D. 疾病的治疗方案
E. 药物在体内的转化过程
11. 有关药物与受体的正确叙述是()
- A. 药物的内在活性是由分子量决定的
B. 药物只能和一种受体结合
C. 药效与受体的亲和力成正比
D. 内在活性是药物激动受体的能力
E. 细胞上的受体数目是固定的
12. 药物不良反应的解释正确的是()
- A. 药物在人用最小剂量下发生的非期望反应
B. 药物在人用最小剂量下发生的有害反应
C. 药物在人用正常剂量下发生的非期望反应
D. 药物在人用最大剂量下发生的有害反应
E. 药物在人用最大剂量下发生的非期望反应
13. A型药物不良反应由什么所致()
- A. 药物的毒性作用
B. 药物的药理作用增强
C. 药物的化学反应
D. 药物的治疗作用下降
E. 药物的拮抗作用减弱
14. B型药物不良反应的特点()
- A. 发病率低,死亡率高
B. 较轻,可逆转
C. 较易发现
D. 多与剂量有关
E. 与药理作用有关联
15. 患者,男,71岁。心绞痛病史3年。曾发作时因舌下含服硝酸甘油获得很好的效果,遂觉硝酸甘油对预防心绞痛也一定效果好。于是每天服用硝酸甘油3次。近一个月心绞痛频发,舌下含服硝酸甘油缓解的剂量也比以前增加了,可能原因是()
- A. 患者对药物产生了耐受性
B. 患者对药物产生了耐药性
C. 患者疾病有了并发症
D. 给药途径错误
E. 给药剂量太小
16. 儿童使用链霉素造成耳聋属于药物的()
- A. 后遗效应 B. 高敏性
C. 副作用 D. 毒性作用
E. 过敏反应

第3节 药物代谢动力学

药物代谢动力学,简称为药动学,研究药物体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律。药物进入机体后,作用于机体而影响某些组织器官的功能;同时,药物在机体影响下,可以发生一系列运动和变化,主要包括吸收、分布、生物转化和排泄四个过程。它们可以归纳为两大方面:一是药物在体内位置的变化,即药物的转运,如吸收、分布和排泄;二是药物的化学结构的改变,即药物的生物转化。由于转运和转化引起了药物在体内量或浓度的变化,而且这一变化与用药时间密切相关。

一、药物的跨膜转运

多数药物按简单扩散(脂溶扩散)方式进入体内。扩散速度除取决于膜的性质、面积及膜

案例1-2

患者,男,64岁。患脑梗死多年,长期口服华法林,6mg/d,近日由于接触过开放性肺结核患者,为预防感染,口服异烟肼300mg/d,结果出现口腔、皮肤黏膜多处出血点,为什么呢?(提示异烟肼是药酶抑制剂,华法林经肝脏代谢)

两侧的浓度梯度外,还与药物的性质有关。分子量小、脂溶性大、极性小的药物较易通过生物膜。药物多是弱酸性或弱碱性有机化合物,其解离程度受其所在溶液的 pH 值影响。非解离型药物可以自由穿透生物膜,而解离型药物则被限制在膜的一侧,这种现象称为离子障。弱酸性药物在碱性环境中易发生解离,非解离型的药物少,不容易进行跨膜转运;而弱碱性药物在碱性环境中不易发生解离,非解离型多,容易进行跨膜转运。例如,弱酸性药物在胃液中非离子型多,在胃中即可被吸收。弱碱性药物在酸性胃液中离子型多,主要在小肠吸收。改变体液的 pH 值,使药物的解离程度发生变化,就会影响药物的吸收和分布。也有少部分药物可以通过膜孔滤过(如药物经肾小球滤过)、易化扩散(如葡萄糖、氨基酸)和主动转运方式进行转运。几种转运方式的主要特点见表 1-2。

表 1-2 与药物有关的几种转运方式的主要区别

转运方式	能量	浓度差	载体	饱和性和竞争性	药物
简单扩散	不耗能	顺	不需要	无	大多数药物
易化扩散	不耗能	顺	需要	有	葡萄糖、氨基酸
主动转运	耗能	逆	需要	有	肾上腺素、甲基多巴

二、药物的体内过程

(一) 吸收

药物的吸收是指药物自体外或给药部位进入血液循环的过程。该过程直接影响药物起效的快慢和作用的强度。影响药物吸收的因素分为药物因素和机体因素。药物的理化性质、给药途径、剂型都可以影响药物的吸收。机体因素包括胃肠道的酸碱性、胃肠蠕动情况及胃内容物、吸收面积的大小、吸收部位的血液循环情况等。

1. 药物的理化性质 根据药物的跨膜转运理论,药物的分子量大小、脂溶性高低、酸碱性等都可以影响药物的吸收。

2. 给药途径 是影响药物吸收的首要因素,一般分为消化道给药和非消化道给药两种形式。前者主要包括口服、舌下、直肠给药;后者主要有注射给药、呼吸道给药和皮肤黏膜给药。

(1) 胃肠道给药:口服给药是最常用、最经济、最安全、最方便的给药途径。小肠是主要吸收部位。药物吸收后通过门静脉进入肝脏。有些药物首次经过肠黏膜及肝脏时就发生生物转化,使进入体循环的药量明显减少,叫做首关消除。口服给药虽然优点很多,但是吸收较慢,欠完全,不适用于在胃肠破坏的、对胃刺激大、首关消除多的药物,也不适用于昏迷及婴儿等不能口服的患者。舌下及直肠给药虽可避免首关消除,吸收也较迅速,

但受限制因素很多,应用较少。

(2) 注射给药:静脉注射可使药物迅速而准确地进入体循环,没有吸收过程。肌内注射

链接 直肠给药深与浅 首关消除存或免

直肠给药是一种很好的给药途径。将栓剂推入肛门内 2~4cm,药物通过直肠中、下段的毛细血管吸收进入下痔静脉和中痔静脉,然后经下腔静脉回流入右心房,其间不经过肝脏,因此避免了首关消除。但是如果药物塞入肛门内超过 6cm,这时药物被吸收后经上痔静脉进入门脉系统,虽然上痔静脉和中痔静脉有广泛交通,但也有约 50% 药物不能绕过肝脏,从而发生首关消除。

但受限制因素很多,应用较少。

(2) 注射给药:静脉注射可使药物迅速而准确地进入体循环,没有吸收过程。肌内注射

考点:首关消除、肝肠循环、生物利用度、药物血浆半衰期、药酶诱导剂和稳态血浓度的概念

及皮下注射药物也可全部吸收,一般较口服快。吸收速度取决于局部循环,局部热敷或按摩可加速吸收,注射液中加入少量缩血管药则可延长药物的局部作用。动脉注射可将药物输送至该动脉分布部位,发挥局部疗效以减少全身反应,如将纤维蛋白溶解药直接用导管注入冠状动脉以治疗心肌梗死。

(3) 呼吸道给药:药物从支气管黏膜和肺泡上皮细胞吸收入血,产生作用快。需要做成气雾剂或经雾化后吸入。

(4) 经皮给药:脂溶性药物可以缓慢通透皮肤,产生局部或全身作用。如硝酸甘油就可以制成缓释贴皮剂预防心绞痛发作。

(二) 分布

分布是指进入体循环的药物随血流转运至组织器官的过程。药物在血液和组织器官分布是不均匀的,它受许多因素的影响。

1. 药物与血浆蛋白结合率 药物进入循环后首先与血浆蛋白结合。药物能否与组织蛋白结合,是药物自身的理化性质决定的。药物与血浆蛋白结合具有如下特点:药物与血浆蛋白的结合是可逆性的;结合物分子变大不能通过毛细血管壁,暂时“储存”于血液中,因此结合后药理活性暂时消失;两个药物可能竞争与同一蛋白结合而发生置换现象。如某药结合率达99%,当被另一药置换而下降1%时,则游离型(具有药理活性)药物浓度在理论上将增加100%,可能导致中毒。但一般药物在被置换过程中,游离型药物会加速被消除,血浆中游离型药物浓度难以持续增高。药物也可能与内源性代谢物竞争与血浆蛋白结合,如磺胺药置换胆红素与血浆蛋白结合,在新生儿可能导致胆红素脑病。血浆蛋白过少(如肝硬化)或变质(如尿毒症)时,药物血浆蛋白结合率下降,也容易发生毒性反应。

考点:药物和血浆蛋白结合后具有的特点

2. 体液pH值 是决定药物分布的另一因素。细胞内液(约7.0)略低于细胞外液(约7.4),弱碱性药物在细胞内浓度略高,弱酸性药物在细胞外液浓度略高。根据这一原理,弱酸性药物苯巴比妥中毒时,用碳酸氢钠碱化血液及尿液可使脑细胞中药物向血浆转移并加速其从尿中排泄,使中毒症状减轻。

链接

能否用解离型药物和非解离型药物的跨膜转运特点,解释弱碱性药物在细胞内浓度略高、弱酸性药物在细胞外液浓度略高这一现象?

3. 体内屏障 血-脑屏障在组织学上是血-脑、血-脑脊液及脑脊液-脑三种屏障的总称,实际上能阻碍药物穿透的主要是前两者。脑脊液中药物浓度总是低于血浆浓度,这是大脑的自我保护机制。分子量小、脂溶性强的药物容易透过血-脑屏障。炎症能增加血-脑屏障的通透性,故脑膜炎时,很难透过血-脑屏障的青霉素也能在脑中达到满意的治疗浓度。胎盘屏障通透性与一般毛细管无显著差别,因此在妊娠期间应禁用对胎儿发育有影响的药物。

4. 器官血流量和药物与组织亲和力 人体各组织器官的血流量差别很大。在肝、肾、肺等高血流灌注器官,药物分布快且分布较多。有些药物对某些组织器官有特殊的亲和力,如碘浓集于甲状腺中,氯喹在肝中浓度高于血液中数百倍。

(三) 生物转化

药物进行生物转化的主要场所是肝脏,参与生物转化的肝细胞内质网上的细胞色素P450酶系统是促进药物生物转化的主要酶系统,简称肝药酶。肝药酶可对多种药物产生影响,选择性不高,活性有限,个体差异大。其活性决定着药物生物转化的速度。许多药物可以影响肝药酶的活性,凡是使肝药酶活性增强或合成加速的药物称为药酶诱导剂,反之是药酶

考点:药酶诱导剂

链接

前药无活性 转化能治病

前药系指用化学方法将有活性的原药转变成无活性衍生物,在体内经酶促或非酶促反应释放出原药而发挥疗效。保持药物的基本结构,仅在某些官能团上作出一定的化学结构改变的方法,称为化学结构修饰。如果药物经过化学结构修饰后得到的化合物,在体外没有或很少有活性,在生物体或人体内通过酶的作用又转化为原来的药物而发挥药效时,则称原来的药物为母体药物,修饰后得到的化合物为前体药物,简称前药。如贝诺酯是阿司匹林和对乙酰氨基酚的酯化缩合物,减小了阿司匹林和对乙酰氨基酚各自游离时对胃部的直接刺激,在体内须转化为阿司匹林和对乙酰氨基酚才能发挥作用。

抑制剂。药酶诱导剂可以使经肝脏灭活的药物代谢加快,作用减弱,是药物产生耐受性的原因之一。药酶抑制剂可以使经肝脏灭活的药物代谢减慢,作用增强。常见的药酶诱导剂和药酶抑制剂见表 1-3。生物转化分两步进行,第一步为氧化、还原或水解,第二步为结合。第一步反应使多数药物灭活,但少数例外,反而活化。第二步与体内物质结合后总是使药物活性降低或灭活,并使极性增加以利于从肾脏排泄。药物的灭活是指经过生物转化后的药物失去了药理活性,使药物在血浆内的浓度减低、作用减弱。药物的活化是指原来没有药理活性或活性较弱的药物经过生物转化后变成有活性或活性增强的代谢产物。

表 1-3 常见的药酶诱导剂和抑制剂

类别	药物名称
药酶诱导剂	巴比妥类、卡马西平、乙醇、灰黄霉素、苯妥英钠、利福平等
药酶抑制剂	氯霉素、甲硝唑、西咪替丁、环丙沙星、红霉素、异烟肼等

(四) 排泄

肾脏是药物排泄的主要器官,此外消化道、肺、乳腺、唾液腺等也能排泄一部分药物。

1. 肾排泄 经过生物转化的极性高、水溶性强的代谢产物容易从肾脏排出。有些药物在近曲小管由载体主动转运入肾小管,排泄较快。在该处有两个主动分泌通道,一是弱酸类通道,另一是弱碱类通道,分别由两类载体转运,同类药物间可能有竞争性抑制。例如,丙磺舒抑制青霉素主动分泌,使后者排泄减慢,药效延长并增强。碱化尿液使酸性药物在尿中解离型增多,酸化尿液使碱性药物在尿中解离型增多,从而阻止药物再吸收,加速其排泄,这是药物中毒常用的解毒方法。

2. 胆汁排泄 有些药物及其代谢产物可随着胆汁排入肠腔,大部分直接随着肠内容物排出体外,少部分又被肠黏膜重吸收进入门静脉,称为肝肠循环。在胆道引流患者,一些有肝肠循环的药物血浆半衰期将显著缩短,如氯霉素、洋地黄等。

3. 其他排泄途径 乳汁 pH 值略低于血浆,碱性药物可以自乳汁排泄,哺乳婴儿可能受累。胃液酸度更高,某些生物碱(如吗啡等)注射给药也可向胃液扩散,洗胃是中毒治疗和诊断的措施。药物也可自唾液及汗液排泄,如利福平等。肺脏是某些挥发性药物的主要排泄途径,检测呼出气中的乙醇量是检测酒后驾车的快速简便方法。

三、药代动力学的基本概念

(一) 时量关系和时效关系

药物的吸收和消除可直接影响血浆中药物浓度以及药物作用的强弱和持续时间。一般来说,血药浓度与作用强度呈平行关系。血药浓度随时间变化的动态过程,可以用时量关系

考点: 肝肠循环

考点: 药物的主要体内过程

来表示。同样药物的效应也随着时间的推移而发生有规律的变化,可用时效关系来表示。时量关系曲线可以分为三期(图 1-3):潜伏期、持续期和残留期。潜伏期是指从开始用药到血药浓度达到最低有效浓度的时间,其长短取决于药物吸收和分布的速度;持续期是指血药浓度维持在最低有效浓度之上的时间,其长短取决于药物吸收和消除的速度;残留期是指药物浓度虽降至最低有效浓度以下,但尚未自体内完全消除的时间,其长短取决于药物的消除速度。残留期长说明药物在体内有蓄积现象,在此期多次反复用药易致蓄积中毒。

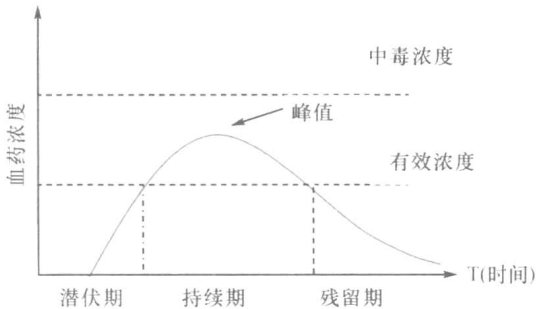


图 1-3 非静脉给药的时量(效)关系曲线

(二) 药物消除动力学

药物在体内经过吸收、分布、生物转化和排泄的过程,体内药物浓度始终处于动态变化之中。处于动态变化的药物有一定的规律性,可以用一些参数来描述。

1. 药物的消除 药物经过生物转化和排泄使药理活性下降或消失的过程称消除。药物在体内消除的方式主要有两种类型(表 1-4)。

(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的比例进行消除。绝大多数药物的消除属于这一类型。

(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的数量进行消除。

当体内药量过大超过机体恒比消除能力的极限时,机体只能以恒定的最大速度进行消除,待血药浓度降到一定水平时转化为恒比消除,此为非线性消除。

表 1-4 恒比消除和恒量消除的区别

类 型	消除量与血药浓度	单位时间消除量	所占地位
恒比消除	有关,成正比	不恒定	多数药物
恒量消除	无关	恒定	少数药物

考点: 恒比消除和恒量消除的概念和区别

2. 药物的蓄积 反复多次给药,药物的吸收量大于消除量,使药物在体内的浓度逐渐升高的过程称为蓄积。蓄积作用既可以使药物达到满意的治疗浓度,也可以造成血药浓度过大,引起中毒。

(三) 药动学参数及其应用

药动学参数很多,可以借此来阐明体内药量随时间的变化规律,指导临床用药。

1. 血浆半衰期($t_{1/2}$) 是指药物血浆浓度下降一半所需要的时间。它反映了药物在体内消除速度的快慢。药物血浆半衰期的主要意义如下。

考点: 半衰期

(1) 大致确定给药间隔时间。半衰期长,给药间隔的时间也长。

(2) 是某些药物分类的依据。可根据半衰期的长短分为长效、中效、速效药物等。

(3) 确定一次给药药物在体内完全消除的时间。经过 5 个半衰期,体内大约只剩下原药物浓度的 3%,可认为药物基本消除。

(4) 估计药物达到稳态血浓度(坪值)的时间。

(5) 反映主要消除器官肝、肾的功能状态。当肝、肾功能减退时,药物排泄障碍,可引起