



技能型紧缺人才培养培训教材

(供高职高专护理专业用)

护理药理学

戴长蓉 主编



科学出版社

www.sciencep.com

技能型紧缺人才培养培训教材
(供高职高专护理专业用)

护 理 药 物 学

主 编 戴长蓉

副主编 张玉红

编 者 (以姓氏笔画为序)

李 琴 吴玉斌

张玉红 金卫华

罗来源

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书根据高职高专护理专业实用型人才培养目标,以综合性、系统性、实用性、科学性和先进性为原则编写,将《药理学》及《微生物与寄生虫学》两门课程科学、有机地整合,叙述了微生物与寄生虫学、药理学的基本知识及与护理专业密切相关的内容,重点突出了护理专业用药特点,着重论述药理学在护理专业中的基本知识及基本技能。详细介绍了代表药物的药理作用、临床应用、不良反应及防治,其他药物则进行概括比较,重点突出对常用药物常见不良反应的观察、判断及防治处理措施,体现高职高专护理专业职业教育教学的特点,为护理专业学生临床合理用药、防治疾病提供基本理论依据。本书内容丰富、知识性和针对性强,突出了实用性的指导思想,具有创新性,可作为高职高专护理专业医学基础课程体系教材使用。

图书在版编目(CIP)数据

护理药理学 / 戴长蓉主编. —北京:科学出版社,2007

(技能型紧缺人才培养培训教材 供高职高专护理专业用)

ISBN 978-7-03-018595-2

I. 护… II. 戴… III. 护理学:药理学—高等学校:技术学校—教材
IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 021617 号

责任编辑:李 婷 李 君 / 责任校对:朱光光

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

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>

丽 源 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 2 月第一次印刷 印张:18 1/2

印数:1—4 000 字数:420 000

定价:33.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

技能型紧缺人才培养培训教材

护理专业医学基础课程模块

建设委员会委员名单

主任委员 周发贵

副主任委员 沈曙红 宋金龙

编委成员 (以姓氏笔画为序)

丁新武	马尽国	邓安华	邓惠芳
田本滢	李冰贤	李 勇	李 琴
杨先哲	吴玉斌	宋 莉	汪 念
张玉红	林治军	尚志文	罗来源
金卫华	赵 宏	徐 玲	郭世芳
董贞荣	谭红军	戴长蓉	

前 言

根据温家宝总理在全国职业教育工作会议的讲话精神,大力发展中国特色的职业教育,加快培养高技能人才,这是适应社会经济发展需要而产生的一种新的培养模式。而课程内容是高职教学改革的核心问题,课程内容的精选不仅关系着高职教育的特色与发展命运,而且直接影响着毕业生的职业素养和就业前景。长期以来,我国的护理高职教育一直沿用临床医学专业的教育模式,护理专业的课程设置也一直是临床医学专业的翻版,没有体现护理专业的特点。为了使我国的护理教育与国际接轨,突出护理专业特色,进一步深化教育教学改革,适应医药卫生行业的发展和实用性高级护理人才的需求,及时构建适应“以服务为宗旨,以就业为导向”的医学基础课程模块,三峡大学护理学院基础部将传统的医学基础教育模式改革成为护理专业专用的基础课程模块。为此,我们编写了护理专业基础课程模块配套教材《护理药理学》。

本教材根据《中共中央国务院关于深化教育改革,全面推进素质教育的决定》及教育部面向 21 世纪课程教材编写的精神,重点突出护理专业用药特点,着重论述药理学在护理专业中的基本知识及基本技能。该教材共分 21 章,第 1 章为总论,余为各论。各论中详细介绍代表药物的药理作用、临床应用、不良反应及防治,其他药物则进行概括比较,重点突出对常用药物常见不良反应的观察、判断及防治处理措施,体现护理学院职业教育教学的特点,为护理专业学生学会合理用药、防治疾病提供基本理论依据。

本教材另一特色是将《医学微生物与寄生虫学》融入其中,便于学生透彻理解与之密切相关的抗微生物药及抗寄生虫药,也极大地方便了教师对医学基础知识的渗透性教学,真正体现了医学基础课为临床服务的宗旨。

由于本教材编写时间短,编者编写经验不足、水平有限,难免会出现缺点和错误,恳请广大读者批评指正。

《护理药理学》编写组

2006 年 9 月

目 录

第1章 总论	(1)
第1节 绪言	(1)
第2节 药物效应动力学	(3)
第3节 药物代谢动力学	(7)
第4节 影响药物作用的因素	(12)
第2章 传出神经系统药物	(16)
第1节 概述	(16)
第2节 拟胆碱药	(21)
第3节 抗胆碱药	(25)
第4节 拟肾上腺素药	(30)
第5节 抗肾上腺素药	(37)
第3章 麻醉药	(42)
第1节 全身麻醉药	(42)
第2节 局部麻醉药	(44)
第4章 中枢神经系统药物	(48)
第1节 镇静催眠药	(48)
第2节 抗癫痫药和抗惊厥药	(52)
第3节 抗帕金森病药	(55)
第4节 抗精神失常药	(57)
第5节 镇痛药	(62)
第6节 解热镇痛抗炎药	(67)
第7节 中枢兴奋药	(72)
第5章 抗高血压药	(78)
第1节 抗高血压药的分类	(78)
第2节 常用的抗高血压药	(79)
第3节 其他类型抗高血压药	(83)
第4节 抗高血压药物的应用原则	(86)
第6章 抗心绞痛药	(88)
第7章 抗心律失常药	(92)
第1节 心脏的电生理与抗心律失常药物的基本作用	(92)
第2节 常用抗心律失常药物	(95)

第8章 抗慢性心功能不全药	(101)
第9章 调血脂药	(107)
第10章 利尿药和脱水药	(110)
第1节 利尿药	(110)
第2节 脱水药	(113)
第11章 抗过敏药	(115)
第1节 组胺受体阻断药	(115)
第2节 钙剂	(116)
第12章 作用于呼吸系统的药物	(118)
第1节 镇咳药	(118)
第2节 祛痰药	(120)
第3节 平喘药	(121)
第13章 作用于消化系统的药物	(126)
第1节 助消化药	(126)
第2节 抗消化性溃疡药	(127)
第3节 止吐药	(129)
第4节 泻药和止泻药	(131)
第5节 利胆药	(133)
第6节 抗肝病药	(134)
第14章 作用于血液及造血器官的药物	(137)
第1节 抗贫血药	(137)
第2节 促进白细胞生成药	(138)
第3节 止血药和抗凝血药	(139)
第4节 血容量扩充药	(143)
第5节 调节酸碱平衡药	(144)
第15章 作用于子宫平滑肌的药物	(146)
第1节 子宫平滑肌兴奋药	(146)
第2节 子宫平滑肌抑制药	(148)
第16章 激素类药	(149)
第1节 肾上腺皮质激素类药物	(149)
第2节 甲状腺激素及抗甲状腺药	(153)
第3节 胰岛素及口服降血糖药	(159)
第4节 性激素类药	(162)
第17章 微生物与寄生虫	(166)
第1节 微生物概述	(166)
第2节 细菌总论	(167)
第3节 病原性球菌	(179)
第4节 肠道杆菌	(181)

第5节 分枝杆菌	(184)
第6节 弧菌属	(186)
第7节 厌氧性细菌	(187)
第8节 病毒	(189)
第9节 其他微生物	(192)
第10节 人体寄生虫	(197)
第18章 抗微生物药	(213)
第1节 抗菌药物概论	(213)
第2节 β -内酰胺类抗生素	(215)
第3节 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(220)
第4节 氨基糖苷类抗生素	(223)
第5节 四环素类及氯霉素类抗生素	(225)
第6节 人工合成抗菌药	(227)
第7节 抗真菌药及抗病毒药	(231)
第8节 抗结核病药	(233)
第19章 抗寄生虫药	(240)
第1节 抗疟药	(240)
第2节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	(242)
第3节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(244)
第4节 抗肠蠕虫药	(245)
第20章 抗恶性肿瘤药	(248)
第1节 抗肿瘤药物的作用机制及其分类	(248)
第2节 细胞增殖周期动力学	(249)
第3节 抗恶性肿瘤药的主要不良反应及用药注意事项	(250)
第4节 常用抗肿瘤药	(251)
第5节 抗肿瘤药的应用原则	(258)
附 免疫功能调节药	(260)
第1节 免疫增强药	(260)
第2节 免疫抑制药	(261)
第21章 解毒药	(263)
第1节 有机磷酸酯类中毒及其解毒药	(263)
第2节 金属和类金属中毒解毒药	(266)
第3节 有机氟中毒解毒药	(268)
第4节 氰化物中毒解毒药	(269)
主要参考文献	(272)
《护理药理学》教学大纲	(273)

第1章

总论

第1节 绪言



学习目标

1. 熟悉药物及药物学的概念。
2. 了解药物与药理学的发展史。

一、药物及药物学的概念

药物(drug)是指能影响机体的生理功能及生化过程的物质产品,可用于预防、治疗、诊断疾病及计划生育。药理学(pharmacology)是研究药物的学科之一,是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论依据的医学基础学科。药理学研究药物与机体(包括病原体)相互作用的规律及其原理。药理学一方面研究在药物影响下机体细胞功能如何发生变化,另一方面研究药物本身在体内的代谢过程,即机体如何对药物进行处理。前者称为药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学;后者称为药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药动学。药理学是以生理学、生物化学、病理学、微生物学等为基础,为指导临床各科合理用药提供理论基础的桥梁学科。学习药理学的主要目的是要理解药物对机体的作用、作用机制、临床应用及不良反应,为指导临床合理用药打下坚实的基础。

二、药物与药理学的发展史

药物的起源来自于劳动人民从远古时代在生活经验中不断得知的可以治疗疾病与伤

痛的某些天然物质,有些实践经验流传至今。例如,饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。多是将民间医药实践经验的累积和流传集成本草,这在我国及埃及、希腊、印度等均有记载,例如公元一世纪前后我国的《神农本草经》等。明朝李时珍的《本草纲目》(1596)在药物发展史上有巨大贡献,是我国传统医学的经典著作,全书共52卷,约190万字,收载药物1892种,插图1160帧,药方11000余条,是现今研究中药的必读书籍,在国际上有7种文字译本流传。18世纪,生理学和化学的发展为药理学的发展奠定了基础,意大利生理学家F. Fontana(1720—1805)通过大量动物实验对多种药物进行了毒性实验,得出了天然药物是通过其有效活性成分作用于机体的结论。德国化学家F. W. Serturmer(1783—1841)最先从罂粟中分离提纯了吗啡,并在狗身上证明其镇痛作用。18世纪后期,有机化学的发展为药理学提供了物质基础,从植物药中不断提纯其活性成分,得到纯度较高的药物,如依米丁、奎宁、土的宁、可卡因等。以后又开始了人工合成新药,如德国微生物学家P. Ehrlich从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新药凡纳明(914)。药理学作为独立的学科应从德国R. Buchheim(1820—1879)算起,他建立了第一个药理实验室,写出第一本药理教科书,也是世界上第一位药理学教授。其学生O. Schmiedeberg(1838—1921)继续发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,被称为器官药理学。受体原是英国生理学家J. N. Langley(1852—1925)提出的药物作用学说,现已被证实是许多特异性药物作用的关键机制。此后,药理学得到飞跃发展,第二次世界大战结束后出现了许多前所未有的药理新领域及新药,如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等。近年来,药动学的发展使临床用药从单凭经验发展为科学计算,并促进了生物药学(biopharmaceutics)的发展。药效学方面逐渐向微观世界深入,阐明了许多药物作用的分子机制,也促进了分子生物学本身的发展。展望未来,药理学将针对疾病的根本原因,发展病因特异性药物治疗和基因治疗,那时将进一步显示药理学发展的更广阔前景。

三、学习药物学的目的和方法

药物学是一门联系基础医学与临床医学的桥梁学科,也是从事医、护、药临床工作的应用科学。学习药理学的目的在于掌握和熟悉各类药物的基本作用、临床应用、不良反应,以及防治、使用方法、注意事项等。学习药理学的方法主要是要勤学苦练、紧密联系基础医学知识、理解药物的分类、掌握代表药物的特点、认识药物作用的两重性、重视药理实验等。

四、新药开发与研究

新药开发是一个非常严格而复杂的过程,药物研究是其必不可少的关键步骤。新药来源包括天然产物、半合成化学物质及全合成化学物质。新药研究过程可分三步,即临床前研究、临床研究和售后调研。临床前研究包括用动物进行的系统药理研究及急、慢性毒性观察。对于具有选择性药理效应的药物,在进行临床试验前还需要测定该药物在动物体内的药物代谢动力学。临床前研究是要弄清新药的作用谱及可能发生的毒性反应。在经过

药物管理部门的初步审批后才能进行临床试验,目的在于保证用药安全。临床研究即临床试验可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。Ⅰ期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,在20~30例正常成年志愿受试者身上观察人体对新药的耐受程度及药物代谢动力学,为制定给药方案提供依据。Ⅱ期临床试验是选择有特异指征的病人按随机分组、设立已知有效药物及空白安慰剂双重对照,采用双盲法观察,以对新药的有效性及安全性做出初步评价,并推荐临床给药剂量。Ⅲ期临床试验按随机对照原则,进一步评价新药的有效性和安全性。Ⅳ期临床试验也称售后调研,是指新药问市后进行的社会性考察与评价,在广泛及长期使用中了解新药的疗效及不良反应。

第2节 药物效应动力学



学 习 目 标

1. 熟悉药物的基本作用及作用类型。
2. 掌握药物作用的临床效果。
3. 了解药物作用机制。

一、药物作用

药物作用(drug action),是指药物与机体细胞间的初始反应;药物效应(pharmacological effect),是指药物作用的结果,是机体反应的表现。二者虽含义略有差异,但常相互通用。

(一) 药物的基本作用

药理的作用实际上是机体器官原有功能水平的改变,功能的提高称为兴奋(excitation),如收缩力增强、频率加快、酶活性增强等。功能的降低称为抑制(inhibition),如收缩力减弱、频率减慢、酶活性减弱等。兴奋作用和抑制作用在一定条件下可以相互转化,如过度兴奋则转入衰竭(failure),是另外一种性质的抑制。

(二) 药物的作用类型

1. 局部作用与吸收作用 局部作用(local action),是指药物与机体接触后在用药局部即产生的效果。如消毒防腐药在皮肤黏膜表面的杀菌或抑菌作用,抗酸药在胃中与胃酸的酸碱中和作用等。吸收作用(absorption action),是指药物从给药部位进入血液循环后,随血流分布到全身各部位所产生的作用,又称全身作用(systemic action)。如口服阿司匹林的解热镇痛作用、注射青霉素治疗全身感染性疾病等。

2. 药物的选择作用(selective action) 药物吸收入血后随血流分布到机体各组织器官,

对各组织器官作用强度不一,对某组织器官作用特别明显,称药物对该组织器官的选择作用。如治疗心衰的药物地高辛在治疗量时对心脏的作用、利尿药物对肾脏的作用等。

3. 直接作用与间接作用 药物直接对它所接触的组织器官所产生的作用,称直接作用(direct action),如阿托品对血管的直接扩张作用。间接作用(indirect action),是指药物的某一作用通过机体的神经反射等而引起的另一作用,如去甲肾上腺素由于升高血压而导致的心率减慢。

(三) 药物作用的临床效果

药物对机体既可产生有利的防治作用,又可产生对机体不利的不良反应,称药物作用的双重性,两者常同时存在。

1. 防治作用 凡符合用药目的,能达到防病治病效果的作用,称防治作用,即预防作用和治疗作用。

(1) 预防作用(prophylaxis action):指提前用药以阻止病原体的入侵及防止疾病的发生,如注射各种疫苗以预防各类传染病等。

(2) 治疗作用(therapeutic action):又分为对因治疗及对症治疗两种。对因治疗(etiological treatment)又称治本,是指能消除原发致病因素以彻底根治疾病,如用抗菌药杀灭体内致病微生物以治疗感染性疾病、解毒药促进体内毒物的消除等。对因治疗是指补充体内营养物质或代谢物质的不足,用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病,例如抗生素消除体内致病菌。对症治疗(symptomatic treatment)又称治标,是指用药后能改善疾病的症状,减轻病人的痛苦。对症治疗不能根除病因,但在某些情况下是必不可少的,如在危急重症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时,对症治疗比对因治疗更为迫切。

2. 不良反应(adverse reaction) 凡不符合用药目的并给病人带来不适或痛苦的有害反应,统称为药物不良反应。多数不良反应是药物固有的效应,在一般情况下是可以预知的,但不一定是可以避免的。少数较严重的不良反应是较难恢复的,称为药源性疾病(drug induced disease)。例如,庆大霉素引起的神经性耳聋、胼屈嗪引起的红斑性狼疮等。

(1) 副作用(side effect):又称副反应(side reaction),是指药物在治疗量时所产生的与用药目的无关的作用。产生副作用的药理基础是药物选择性低,作用范围广。副作用与治疗作用可因用药目的不同而相互转化,如阿托品具有松弛平滑肌和抑制腺体分泌作用,当用于解除胃肠痉挛时,其松弛平滑肌的作用为治疗作用,而抑制腺体分泌引起的口干则为副作用;但当阿托品被用于麻醉前给药时,其抑制腺体分泌的作用为治疗作用,而松弛平滑肌导致便秘则为其副作用。副作用通常不太严重,可以预知但是难以避免。

(2) 毒性反应(toxic reaction):是指在用药剂量过大、用药时间过长或机体对某药敏感性过高而引起的对机体的危害性反应,一般比较严重,但是可以预知,也应该避免。毒性反应可分为急性毒性反应和慢性毒性反应。急性毒性反应,是指一次用药过量而立即导致的危及生命的严重反应,多损害循环、呼吸及神经系统功能。如洋地黄过量可致严重的心脏及中枢神经损害,甚至可导致死亡。慢性毒性,是由于反复长时间用药,药物在体内蓄积过多所致,多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。三致作用,即致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)、致突变(mutagenesis),也属于慢性毒性范畴。所以企图增加剂量或延长疗程以

达到治疗目的是有限度,且是十分危险的。

(3) 变态反应(allergic reaction):也称过敏反应(hypersensitive reaction),多指过敏体质的人与某药接触后所产生的一类免疫反应。其临床表现各药不同,各人也不同。反应性质与药物原有效应无关,用药物拮抗药解救无效。反应严重度差异很大,与剂量也无关,从轻微的皮疹、发热,到系统功能损害,重者可致过敏性休克。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,再用时可能再次发生。致敏物质可能是药物本身,或可能是其代谢物,也可能是药物含的杂质成分。预防药物过敏反应,应详细询问病人的药物过敏史,有些药物如青霉素类,用药前需要做皮肤过敏试验。

(4) 后遗效应(residual effect):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,服用某些催眠药后,次晨出现的乏力、困倦等现象;又如,长期应用肾上腺皮质激素后,突然停药所导致的肾上腺皮质功能低下等。

(5) 特异质反应(idiosyncrasy):指少数体质特异的病人对某些药物反应特别敏感,反应性质也可能与常人不同,但与药物固有药理作用基本一致,反应严重度与剂量成比例,药物拮抗药救治可能有效。这种反应是一类先天遗传异常所致的反应,如先天性缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶者,服用伯氨喹后引起的溶血反应。

二、药物的作用机制

药物的作用机制(mechanism of action),或称药物作用原理(principle of action),是解释药物为何起作用、如何起作用及在何部位起作用等。到目前为止有些药物的作用机制已被证实阐明,但还有不少药物的作用机制尚待进一步研究。药物的作用机制多种多样,主要有以下几项。

1. 理化反应 抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病、甘露醇在肾小管内提升渗透压而利尿等,是分别通过简单的化学反应及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例很多,如铁盐补血、胰岛素治糖尿病等。有些药物化学结构与正常代谢物非常相似,掺入代谢过程却往往不能引起正常代谢的生理效果,实际上导致抑制或阻断代谢的后果,称为伪品掺入(counterfeit incorporation),也称抗代谢药(antimetabolite)。例如,5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似,掺入癌细胞DNA及RNA中干扰蛋白合成而发挥抗癌作用。

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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换而发挥排钠利尿作用。

4. 对酶的影响 酶的品种很多,在体内分布极广,不仅参与所有细胞生命活动,而且极易受各种因素的影响,是药物作用的一类主要对象。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,奥美拉唑不可逆性抑制胃黏膜 $\text{H}^+ - \text{K}^+$ ATP酶(抑制胃酸分泌)。还有些药物本身就是酶,如胃蛋白酶。

5. 作用于细胞膜的离子通道 细胞膜上无机离子通道控制 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 等离子跨膜转运,药物可以直接对其作用而影响细胞功能。

6. 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。许多抗菌药(如喹诺酮类)也是通过作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应。

7. 改变机体内活性物质的释放 药物通过改变机体生理递质的释放或激素的分泌而产生作用,如麻黄碱通过促进体内交感神经末梢释放去甲肾上腺素而产生升血压作用,大剂量碘通过抑制甲状腺素分泌而产生抗甲亢作用等。

8. 药物与受体 多数药物通过受体发挥作用,用受体学说阐明药物的作用机制占有十分重要的地位。

(1) 受体的概念:受体(receptor)是存在于细胞膜或细胞内的大分子蛋白质,能与特异性配体结合并产生特定效应。配体是指胞浆或胞核内能与特定受体结合的内源性物质,包括神经递质、激素及自体活性物质等。

(2) 受体的特性:①特异性:指一种受体只能与其特定的配体(包括药物)结合,具有高度的立体结构特异性;②可逆性:指配体与受体的结合是可逆的,既能结合,也能解脱,且可被另一个特异性配体所置换;③饱和性:受体的数目有限,当药物达到一定浓度时即表现为最大效应,也说明药物的竞争性拮抗作用;④高敏性:极低浓度的配体即能与其结合产生显著的效应。

(3) 药物与受体结合:药物与受体结合产生效应必须具备两个条件:一是亲和力(affinity),即药物和受体结合的能力;二是效应力(efficacy),也称内在活性,即药物产生效应的能力。据此,作用于受体的药物分为三类:①激动剂(agonist):药物与受体既有较强的亲和力,又有较强的内在活性。如去甲肾上腺素激动 α 受体,引起血管收缩。②拮抗剂(antagonist):药物与受体只有较强的亲和力,而无内在活性。故不仅不能产生效应,还能阻断激动剂与受体结合,对抗激动剂的作用。如阿托品阻断乙酰胆碱对 M 受体的兴奋作用,产生与乙酰胆碱相反的效应。③部分激动剂(partial agonist):药物与受体有较强的亲和力,但只有弱的内在活性。在无受体激动剂存在的条件下,可产生较弱的激动受体的效应,但当与激动剂合用时,则可拮抗激动剂的部分效应。

三、药物作用的量效关系

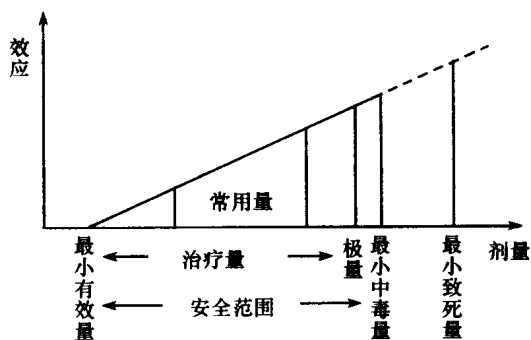


图 1-2-1 量效关系示意图

药物剂量与效应的关系称量效关系(图 1-2-1)。在一定剂量范围内,药物剂量越大效应就越强。用药剂量过小,在体内达不到有效浓度,不引起药理效应。随着剂量的增加,能引起药理效应的最小剂量称“最小有效量”。出现最大效应而不引起毒性反应的剂量称“极量”。极量即最大治疗量,是临床允许使用的最高剂量。使用的剂量超过极量则可出现毒性反应,一般不得超过,如病情需要,医师必须在处方中超过极量的剂量处签

字以示对病人的安全负责;否则,药房拒绝发药。能引起毒性反应的最小剂量,称最小中毒量。治疗量是最小有效量到极量之间的剂量。临床上为了保证疗效和安全,常采用比最小有效量大而比极量小的剂量,称“常用量”。极量与常用量在药典中均有明确规定。

为了评价药物的安全性,常测定药物的半数有效量(ED_{50})和半数致死量(LD_{50})。 ED_{50} 是指引起 50% 的个体阳性反应(质反应)或 50% 的最大效应(量反应)的剂量,反映药物的作用强度; LD_{50} 是指引起 50% 的实验动物死亡的剂量,反应药物毒性大小,值越小则毒性越大。 LD_{50}/ED_{50} 比值称为“治疗指数”。值越大,药物的安全性越大。

根据药物效应的指标不同,可分为量反应与质反应。药物效应的指标可用数量分级表示的叫量反应,如心率、血压、尿量等。随着药物剂量的增加,效应也增强,药物所能产生的最大效应称为“效能”。药物效应的指标只能用阳性或阴性(全或无)表示的叫质反应,如睡眠、惊厥、死亡等。“效价”是指几种药物产生同等效应时所需剂量大小的比较,所需剂量越小,效价越强。

第3节 药物代谢动力学



学 习 目 标

1. 了解药物的跨膜转运。
2. 掌握药物的体内过程。

药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称为药动学,主要研究药物的体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律。前者是机体对药物的处置过程,包括药物在体内的吸收、分布、生物转化(又称代谢)和排泄;后者是研究药物在体内转运和转化的动态变化过程。

一、药物的体内过程

药物在体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程称药物的体内过程。

(一) 药物的跨膜转运

药物的体内过程均需通过各种生物膜,即跨膜转运。细胞膜的基本结构为“脂质双层,液态镶嵌”模式,其双层脂质有利于脂溶性药物的通过;其镶嵌的蛋白质分子则组成载体、通道,参与某些非脂性药物的转运。另外,膜上还有贯穿膜的小孔,分子量很小的药物可经此小孔通过细胞膜。跨膜转运的方式主要有被动转运和主动转运两种。

1. 被动转运 指药物从高浓度一侧向低浓度一侧的跨膜转运,包括简单扩散、易化扩散和滤过。简单扩散又称脂溶性扩散,即脂溶性药物溶于膜的脂质,通过细胞膜的过程,是

大多数药物的转运方式。其特点是不耗能,其转运速度与膜两侧的浓度差呈正比,无需载体参与,转运速率无饱和现象,药物之间无竞争性抑制。

影响简单扩散的主要因素有:药物的脂溶性、极性、解离度及分子量。大多数药物属弱酸性或弱碱性化合物,在体液中部分解离,解离型药物极性高,脂溶性低,难以通过细胞膜;而非解离型药物则极性低,脂溶性高,易于通过细胞膜。药物解离的多少与体液 pH 有关,弱酸性药在碱性体液中解离多,弱碱性药则相反。

2. 主动转运 指药物从低浓度一侧向高浓度一侧的转运。其特点是:需要细胞膜特异性载体,消耗能量,转运速率有饱和性,有竞争性抑制现象。

(二) 药物的吸收

药物吸收(absorption)是指从给药部位进入血液循环的过程。多数药物以被动转运的方式吸收。药物吸收的快慢和多少,可直接影响到血药浓度、药物起效快慢及作用强度。药物的吸收受给药途径、药物的理化性质、吸收环境等的影响。

1. 给药途径

(1) 口服给药:是最常用的给药途径,较安全。弱酸性药可在胃中吸收,但因胃内吸收面积小,药物停留时间较短,吸收有限。小肠是药物吸收的主要部位。有些在胃肠吸收的药物,首次通过肠黏膜及肝脏时,部分被代谢灭活而使进入体循环的药量减少,药效降低,这一现象称首过消除(first pass elimination)。如硝酸甘油,脂溶性高,但首过消除达 90%,故常采用舌下给药。另外,也受药物溶解速率、胃肠运动及内容物、局部 pH 等影响。

(2) 舌下和直肠给药:可经口腔和直肠黏膜吸收,避免首过消除。

(3) 注射给药:皮下或肌肉注射,经注射局部毛细血管吸收,其吸收速率与局部血流量及给药的剂型有关。肌肉组织比皮下组织血流量丰富,故肌肉注射比皮下注射吸收快。但休克时,微循环障碍,两者吸收速度减慢,故常用静脉给药。

(4) 呼吸道吸收:挥发性液体或气体可从肺泡吸收。肺泡表面积大,血流丰富,故药物吸收快。

(5) 皮肤吸收:皮肤吸收能力差,但脂溶性高的药物如加入透皮剂可促进吸收。如硝酸甘油贴片。

2. 生物利用度 生物利用度(bioavailability)是指血管外给药,药物能被吸收进入体循环的药物相对量和速度。它反映一个药物制剂能被机体吸收利用的程度。其计算方法为:

$$\text{生物利用度}(F) = \frac{\text{进入血液循环的药量}(A)}{\text{给药总量}(D)} \times 100\%$$

影响生物利用度的因素有生物机体个体差异的因素,还有药物制剂因素。不同剂型的药物、同一剂型不同厂家的药物、同一厂家不同批号的药物,其生物利用度都可能不同,护理人员在观察药物疗效和不良反应时要注意到这些因素。对同一病人,尽可能用同一厂家同一批号的药物。

(三) 药物的分布

药物的分布(distribution)指药物随血液循环到达各组织器官的过程。多数药物在体内

分布是不均匀的,其影响因素有以下几种。

1. 药物与血浆蛋白结合 血液中的药物可不同程度地与血浆蛋白可逆性结合,结合型与游离型药物处于动态平衡。结合型药物分子量增大,不能跨膜转运,暂时失去药理活性,也不被代谢和排泄,仅游离型药物才能转运到作用部位产生效应。结合率高的药物,在体内消除缓慢,作用维持时间长。药物与血浆蛋白结合特异性低,几种血浆蛋白结合率高的药物可发生竞争,使游离型药物比例加大,效应增强,甚至出现毒性反应。如保泰松与抗凝血药华法林合用时,导致血中游离型华法林增多而作用增强,可引起自发性出血。

2. 药物的理化性质和体液 pH 生理状态下细胞内液 pH 为 7.0,细胞外液 pH 为 7.4。弱酸性药物在细胞外液浓度较高,不易扩散到细胞内液;相反,弱碱性药物在细胞内液浓度较高。如巴比妥类(弱酸性药)中毒时,可用碳酸氢钠碱化血液和尿液,促使药物从脑细胞向血液转运,也可减少肾小管重吸收,从而加速药物排泄,减轻毒性。

3. 器官血流量 血流量大的器官如心、肝、脑、肺等,药物分布较快,量较大,随后还可向血流量少的组织转移,称为再分布。而肌肉、皮肤、脂肪等组织药物分布较慢,药量较少。

4. 药物与组织的亲和力 有的药物对某些组织有特殊的亲和力,使药物在该组织中的分布浓度明显高于其他组织或血液,如碘在甲状腺组织中的浓度比其他组织高出约 1 万倍;氯喹在肝内浓度比血浆浓度高约 700 倍。药物在组织细胞中的分布可能是药物发挥作用的部位,但多数与药物作用不一致。

5. 体内屏障 与药物的作用联系较密切的体内屏障有血脑屏障和胎盘屏障。血脑屏障是血-脑、血-脑脊液和脑脊液-脑三种屏障的总称,能选择性地阻止多种物质由血液进入脑组织,由于血脑屏障的存在,血流量较大的脑组织,药物分布浓度一般较低,构成了对大脑的保护。能通过血脑屏障进入脑组织的药物一般是脂溶性较高,极性低,分子量较小的药物。当脑膜有炎症时,通透性增高,应用有些药物如青霉素可在脑脊液中达到治疗浓度。胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,其通透性与一般生物膜没有明显差别,仅对脂溶性低、高度解离的药物不易通透,脂溶性药物仍可透过,故妊娠用药要注意防止对胎儿造成危害。

(四) 药物的生物转化

生物转化(biotransformation)亦称代谢,指药物在体内发生的化学结构改变。生物转化的部位主要是肝脏,方式包括氧化、还原、水解和结合反应。大多数药物经生物转化后失去活性(灭活),水溶性增加,利于排泄;部分有活性的药物代谢后仍有活性,如地西泮;少数药物也可由无活性转变成有活性的药物,如环磷酰胺转化成磷酰胺氮芥才有抗癌作用。

参与生物转化的主要是肝微粒体混合功能酶系统(肝药酶),它是存在于肝细胞滑面内质网中的混合功能酶功能系统,主要为细胞色素 P450,此酶专一性低,易受某些化学物质的影响。凡能增强药酶活性或加速合成的药物,称药酶诱导剂。如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等,能加速某些药物的代谢。临床上苯巴比妥与双香豆素合用时,可加速双香豆素的代