

基层卫生人员中等医学学历教育系列丛书

LINCHUANGYAO LIXUE

临床药理学

—— 主编 黎春辉 ——

◆ 天津科技翻译出版公司

基层卫生人员中等医学学历教育系列丛书

临床药理学

主编 黎春辉

编者 (以姓氏拼音为序)

付红伟 韩壮壮 李大平 刘 昕

王晓燕 张 然

江苏工业学院图书馆
藏书章

◆ 天津科技翻译出版公司

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学 / 黎春辉主编. —天津: 天津科技翻译出版公司,
2009.8 (2010.4 重印)

(基层卫生人员中等医学学历教育系列丛书)

ISBN 978-7-5433-2487-9

I. 临… II. 黎… III. 临床医学: 药理学—医学教育—教材
IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 138206 号

出 版: 天津科技翻译出版公司

出 版 人: 蔡 颢

地 址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮 编: 300192

电 话: (022) 87894896

传 真: (022) 87895650

网 址: www.tsttpc.com

印 刷: 河北省廊坊市华北石油华星印务有限公司

发 行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16 开本 12.25 印张 287 千字

2009 年 8 月第 1 版 2010 年 4 月第 2 次印刷

定价: 28.00 元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

前言

据世界卫生组织（WHO）统计，全球有 1/7 的人不是死于自然衰老或疾病，而是死于不合理用药，此外，在死亡病例分析中约 1/3 的病人死于不合理用药。我国不合理用药者占用药者的 11%~26%，因此“安全、有效、经济、合理用药”已成为医药系统的当务之急。

《临床药理学》是为满足临床各基层医务人员对临床药理知识的需要而编写。本书凝集了多位临床医学和药学专家扎实的理论基础与丰富的临床实践经验，其追踪国内外近年最新治疗指南，通过临床用药实践、治疗指南、处方点评等多种形式，做到基础药理与临床药理完美结合，从而达到在理论上与实践中指导合理用药。本教材分总论与各论两部分。总论部分全面系统地介绍了现代临床药理学的基本理论和基本知识，主要包括药效学、药动学、药物相互作用、影响药物效应的因素、特殊人群的临床用药。各论介绍了抗感染药物、糖皮质激素药物的合理应用、治疗失眠药物的合理应用。疾病药物治疗着重从临床实践中介绍治疗心血管疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病的治疗指南、进展及在临床中如何合理用药，并对临床专科药物、急诊常用药物的临床应用做了详尽介绍。

期望本书有益于广大基层医务工作者学习合理用药知识，提高合理用药水平，促进药物的合理使用。由于编者水平有限，疏漏之处，恳请各位专家和读者对本书的不足和缺点提出宝贵意见。

黎春辉

2009 年 6 月

目 录

第一章 总论	1
第一节 绪论	2
第二节 药物效应动力学	3
第三节 药物代谢动力学	8
第四节 影响药物效应的因素	18
第五节 特殊人群的临床用药	24
第二章 各论	31
第一节 抗菌药物的合理应用	32
第二节 糖皮质激素的合理应用	57
第三节 治疗失眠药物的合理应用	69
第四节 高血压临床用药处方分析	73
第五节 冠心病临床用药处方分析	77
第六节 血脂异常临床用药处方分析	82
第七节 慢性心功能不全的临床用药	86
第八节 心律失常的临床用药	101
第九节 呼吸系统疾病的临床用药	108
第十节 消化系统疾病的临床用药	119
第十一节 血液系统疾病的临床用药	130
第十二节 利尿药和脱水药的临床应用	141
第十三节 胰岛素及口服降糖药的临床应用	154
第十四节 甲状腺功能异常的临床用药	162
第十五节 组胺受体阻断药的临床应用	168
第十六节 非甾体类抗炎药的合理应用	172
第十七节 临床专科药物的临床应用	174
第十八节 急诊常用药物的临床应用	183

第一章

《

总论

学习目标

1. 需掌握的内容

- (1) 临床药理学的定义和研究范围
- (2) 药物的基本作用和药物作用类型中的概念及其意义
- (3) 受体激动药和受体阻断药的概念。熟悉药物作用的其他机制
- (4) 机体对药物吸收、分布、代谢、排泄的基本规律
- (5) 药物代谢动力学一些基本概念的含义及其临床意义
- (6) 药物作用的量效关系及量效关系中涉及的一些基本概念
- (7) 特殊人群的用药特点、注意事项、禁忌证

2. 需熟悉的内容

- (1) 药理学的概念及其研究的基本内容
- (2) 药物跨膜转运的类型、特点及影响因素
- (3) 影响药物作用的因素

第一章 总 论

第一节 绪 论

一、临床药理学的定义和研究范围

临床药理学是研究药物在人体内作用规律和人体与药物间相互作用过程的一门交叉学科。它是借助于药理学的理论和方法,研究药物在体内作用规律,阐明药物动力学、药效学、药物不良作用以及药物相互作用,推动新药与上市药的临床评价,促进合理用药。这是药理学与临床医学的桥梁,也是药理学研究的最后综合阶段。

二、临床药理学研究范围

1. 药效学研究 旨在研究药物对人体(包括健康者、患者和特殊人群)的生理、生化功能的影响与临床疗效,阐明药物作用原理。我们将从分子水平阐明病因,并从受体水平分析疗效。

2. 药动学研究 即研究药物在正常人和患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律性,亦即人体对药物的处置。常用房室模型进行模拟。应用药动学原理来研究药物被机体吸收、利用的速度和程度,以评价药物制剂的有效性即为生物利用度研究。

3. 毒理学研究 即在研究、考察药物疗效时,观察药物可能引起的副作用、过敏反应、继发性反应等不良反应。

4. 临床试验 评价新药的安全性、有效性,对上市药品的再评价,对药物不良反应的监察等,为临床提供合理的用药方案。

5. 药物相互作用 研究两种或两种以上药物合用或先后序贯使用时引起的药物效应强度和性质的变化。药物相互作用的结果可能是药效的增强或减弱,作用时间的延长或缩短,从而或产生有益的治疗效果,或引起对人体的不良影响,我们通常所讲的药物相互作用是指后者。

三、临床药理学的任务

临床药理学的任务可概括为以下四个基本方面,其中主要是药物的临床评价和改善医疗效果。

1. 药物的临床评价从药物疗效和毒副作用两个方面对药物(包括新药和老药)作出全面、客观的评估,从而确定:①新药能否成为一个用于治疗某种病症的药物以解决某一治疗难题。②提供新药的合理使用方案;评价老药是否疗效肯定或因疗效不明确、不良反应严重而需淘汰或开发新的应用途径及范围。

2. 改善医疗效果使药物发挥最佳疗效,最大程度改善患者的病理状态,最大程度地减少诸如副作用、过敏反应、依赖性等带来的危害。还要进行上市药物的再评价,进行评价的目标是有效、安全、合理、经济。

3. 承担临床药理学教学与培训工作。
4. 开展临床药理服务。

第二节 药物效应动力学

一、药物作用和药物效应

药物作用是指始发于药物与机体细胞之间的分子反应；药物效应是指继发于药物作用之后的机体功能及（或）形态的变化。两者之间有因果关系，由于二者意义接近，在习惯用法上并不严加区别，但当二者同用时，应体现先后顺序。

（一）药物的基本作用

尽管药物的种类繁多，作用各异，但其作用多是在机体原有生理生化功能基础上产生的。凡使原有功能活动增强的作用称为兴奋作用，如肌肉收缩、酶活性增强等。凡使原有功能活动减弱的作用称为抑制作用，如肌肉松弛、心率减慢等。药物的基本作用就是指药物这种对机体原有功能活动的影响即兴奋作用和抑制作用。

（二）药物作用的主要类型

1. **药物的选择性作用** 药物进入机体后分布于各组织器官，但并不是对各组织器官都产生同样的作用。大多数药物在治疗剂量时只对某一个或几个组织器官产生明显作用，而对其他组织器官无作用或无明显作用，此被称为药物的选择性作用或药物作用的选择性。例如，地高辛，对心肌有很强的选择性，很小剂量就有正性肌力作用，而对骨骼肌和平滑肌，即使应用很大剂量也无作用。产生药物作用选择性的基础是：药物分布不均匀、药物与组织亲和力不同、组织结构有差异、细胞代谢有差异。

药物的选择性作用在理论上可作为药物分类的基础，在应用上是临床选药治疗疾病的依据。一般的说，选择性高的药物针对性强，不良反应少，但应用范围窄；而选择性低的药物针对性差，不良反应多，但应用范围广。同时应注意，药物作用的选择性是相对的，目前还没有只有一种作用的药物。用药剂量也会影响药物作用的选择性，随着用药剂量的增大，药物作用的选择性会降低，不良反应增多。

2. **局部作用和吸收作用** 局部作用是指药物吸收入血以前，在用药部位所呈现的作用，如：碘酊用于皮肤的消毒作用、口服氢氧化铝中和胃酸作用等。吸收作用是指药物从给药部位吸收入血后，随着血液循环分布到组织器官所发生的作用，如：口服阿司匹林的解热作用、肌注青霉素的抗感染作用等。

3. **直接作用和间接作用** 药物在分布的组织器官直接产生的作用称为直接作用；而由直接作用引发的其他作用称为间接作用。例如酚妥拉明有降低血压和加快心率两种效应，前者是酚妥拉明阻断血管平滑肌上的 α 受体引起血管扩张的结果，属于直接作用，而后者是血压降低引发升压反射的结果，属于间接作用。

4. **治疗作用和不良反应** 药物具有两重性，既可呈现对机体有利的治疗作用，又可产生对机体不利的不良反应。临床用药时，应充分发挥药物的治疗作用，尽量减少药物不良反应发生率。

（1）治疗作用：凡符合用药目的或能达到防治效果的作用称为治疗作用。根据治疗目

的不同可将其分为对因治疗和对症治疗。

1) 对因治疗: 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。如抗生素杀灭体内的病原微生物。

2) 对症治疗: 用药目的在于改善疾病的症状, 称为对症治疗, 或称治标。如高热时用解热镇痛抗炎药来退热。对症治疗不能根除病因。

通常, 对因治疗比对症治疗重要, 但对病因未明暂时无法根治的疾病对症治疗却是必不可少的。对某些危重急症如休克、惊厥、哮喘及心功能不全、心跳暂停等, 对症治疗比对因治疗可能更为迫切和重要。祖国医学提倡“急则治其标, 缓则治其本, 标本兼治”, 这是临床实践应遵循的原则。

(2) 不良反应: 凡不符合用药目的或给病人带来痛苦与危害的药物反应称为不良反应。按其性质不同可分为以下几类:

1) 副作用: 药物在治疗量时出现与用药目的无关的作用称为副作用。副作用一般都较轻微, 是可逆性的功能变化。其产生原因是药物作用的选择性低, 作用广泛, 当其中一种作用作为治疗作用时, 其他的作用就成为副作用。副作用和治疗作用可随着用药目的不同而互相转化。如阿托品具有抑制腺体分泌、松弛平滑肌、加快心率等作用, 当其用于麻醉前给药时, 其抑制腺体分泌作用为治疗作用, 而松弛平滑肌、加快心率等作用是副作用; 当用于治疗胃肠绞痛时, 其松弛平滑肌作用为治疗作用, 而抑制腺体分泌、加快心率等作用就成为副作用。

副作用是药物的固有作用, 通常是可预知和难以避免的, 但有些药物的副作用可设法纠正, 如用麻黄碱治疗支气管哮喘时有中枢兴奋作用, 可引起患者失眠, 若同时服用催眠药可纠正。

2) 毒性反应: 用药剂量过大、用药时间过长或机体对药物敏感性过高时, 药物对机体产生的危害性反应称为毒性反应。用药后立即发生者称为急性毒性; 长期反复用药, 药物在体内蓄积而缓慢发生者称为慢性毒性。毒性反应对病人的危害性较大, 在性质和程度上也与副作用不同。毒性反应的表现主要是对中枢神经系统、消化系统、血液及循环系统, 以及肝、肾功能等方面造成功能性或器质性损害, 甚至危及生命。因为药物毒性反应与用药剂量呈正相关, 且一般是可预知的, 因此, 在临床用药时, 应注意掌握用药的剂量和间隔时间, 并针对所用药物的特定毒性反应症状密切观察, 尽量避免毒性反应的发生或及早发现以便采取补救措施。

致突变、致畸及致癌作用是药物损伤细胞遗传物质所致慢性毒性中的特殊毒性反应, 常用于评价药物的安全性。药物损伤 DNA、干扰 DNA 复制所导致的基因变异或染色体畸变称为致突变; 药物通过妊娠母体进入胚胎, 干扰胚胎正常发育, 导致胎儿发生永久性形态结构异常称为致畸; 药物造成 DNA 或染色体损伤, 使抑癌基因失活或原癌基因激活, 导致正常细胞转化为癌细胞称为致癌。基因突变发生在胚胎生长细胞可致畸, 发生于一般组织细胞可致癌。

3) 变态反应: 又称过敏反应, 是指药物作为抗原或半抗原所引发的病理性免疫反应。致敏物质可以是药物本身, 也可以是药物的代谢产物或药物制剂中的其他物质。变态反应的常见表现有皮疹、发热、血管神经性水肿、血清病样反应等, 严重时可有哮喘、肝肾功能损害、过敏性休克等, 发生时, 可只有一种症状, 也可多种症状同时出现。变态反应与

用药剂量无关,与药物原有药理效应无关,一般是不可预知的。对于易致过敏的药物或过敏体质者,用药前应询问病人有无用药过敏史,并按有关规定确定是否需做过敏试验,凡有过敏史或过敏试验阳性反应者,禁用有关药物。

4) 后遗效应:停药后血药浓度已降至阈浓度(最小有效浓度)以下时残存的药理效应称后遗效应。如服用长效巴比妥类催眠药后,次晨仍有困倦、头晕、乏力等现象;长期应用糖皮质激素,导致停药后出现持久的肾上腺皮质功能低下。

5) 停药反应:是指长期应用某些药物,突然停药使原有疾病迅速重现或加剧的现象,又称反跳现象。例如长期应用可乐定降血压,突然停药可出现血压骤升。

6) 继发反应:由于药物治疗作用引起的不良后果,称继发反应,又称治疗矛盾。如长期服用四环素类广谱抗生素引起的二重感染。

7) 药物依赖性:是指长期应用某些药物后病人对药物产生主观和客观上连续用药的现象。若停药后仅表现为主观上的不适,没有客观上的体征表现,称为习惯性或精神依赖性;若用药时产生欣快感,而停药后不仅会出现主观上的不适,还会发生严重生理功能紊乱的戒断症状,称为成瘾性或生理依赖性。

8) 特异质反应:是指少数患者因遗传异常而对某些药物所产生的异常反应。例如缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶的患者,应用伯氨喹、阿霉素和一些磺胺类药物以及新鲜的蚕豆时可发生溶血性贫血。特异质反应的性质与常人不同,只在极少数人中发生,通常是有害的,甚至是致命的。特异质反应有时很小剂量即可发生,但反应的严重程度与剂量呈正相关。

药物的治疗作用和不良反应是药物本身所固有的两重性作用,临床用药时,必须充分考虑用药的有效性和安全性,根据治疗需要权衡利弊,决定取舍。

二、药物的作用机制

药物的作用机制是指药物产生作用的原理,研究药物如何与机体细胞结合而发挥作用。药物的作用机制是药物效应动力学研究的重要内容。明确药物作用机制,有助于理解药物产生治疗作用和不良反应的本质,从而为提高药物疗效和防止不良反应、合理用药、安全用药提供理论依据。

(一) 非特异性药物作用机制

非特异性药物作用机制主要与药物的理化性质如解离度、溶解度、表面张力等有关,通过酸碱反应、渗透压改变、络合作用等发挥疗效。例如,静注20%甘露醇溶液,利用其高渗透压对周围组织产生的脱水作用,可消除脑水肿;口服硫酸镁后,由于 Mg^{2+} 、 SO_4^{2-} 不易被肠壁吸收,在肠内形成高渗盐溶液,可阻止肠道吸收水分,使肠内容积增大,刺激肠蠕动而导泻;口服氢氧化铝等抗酸药可中和胃酸,治疗消化性溃疡;口服碳酸氢钠可使尿液碱化,促进巴比妥类等酸性药物的排泄等。

(二) 特异性药物作用机制

特异性药物作用机制主要与药物的化学结构有关,它们通过改变酶、离子通道、受体等的功能,从而诱发一系列生理、生化效应。大多数药物属于此类药物,为结构特异性药物。

1. 参与或干扰细胞代谢 如 Fe^{2+} 参与血红蛋白的形成,可治疗缺铁性贫血;维生素D参与钙磷代谢,可治疗佝偻病。巯嘌呤可干扰嘌呤代谢而呈现抗癌作用。

2. 影响酶的活性 如依那普利可抑制血管紧张素转换酶,减少血管紧张素II的形成,

降低血压；氯解磷定能使因有机磷酸酯类失去活性的胆碱酯酶复活，用于解救有机磷酸酯类中毒。

3. 影响离子通道 如利多卡因作用于心肌，阻滞钠通道，开放钾通道，而治疗室性心律失常；局麻药阻滞神经细胞上的钠通道，阻断神经冲动的传导；硝苯地平阻滞血管平滑肌的钙通道，从而舒张小动脉，降低血压。

4. 影响物质转运 如麻黄碱促进去甲肾上腺素能神经释放递质去甲肾上腺素；大剂量碘抑制甲状腺激素释放，起抗甲状腺作用；丙磺舒竞争性抑制尿酸从肾小管重吸收，增加排泄，可治疗痛风。

5. 影响免疫功能 如环孢素能选择性抑制 T 细胞的增殖与分化，具有抗排斥作用；白细胞介素-2 能诱导 B 细胞、T 辅助细胞和杀伤性 T 细胞的增殖与分化，具有增强免疫的作用。

6. 影响核酸代谢 如利福平抑制细菌依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶，阻碍 mRNA 合成，是强效的抗结核病药物；喹诺酮类药物抑制 DNA 回旋酶，使 DNA 复制受阻，产生杀菌作用；甲氨蝶呤、氟尿嘧啶等抗肿瘤药通过阻碍 DNA、RNA 的合成而抑制肿瘤细胞生长。

7. 作用于受体 详见下文。

(三) 受体理论

1. 受体和配体的概念 受体是指存在于细胞膜或细胞内能识别、结合特异性生物活性物质并产生特定效应的生物大分子。能与受体特异性结合的生物活性物质称为配体。配体分内源性和外源性两种。内源性配体包括神经递质、激素、活性肽、抗原、抗体、代谢物等；外源性配体有药物和毒物。与配体结合的仅是受体大分子中的一小部分，这个部位称为结合点或受点。

2. 受体的特性 受体与配体的结合必须具有下列特性。

1) 灵敏性：受体与配体有高亲和力，多数配体在很低浓度时（1 pmol/L~1 nmol/L）就能产生明显的效应。

2) 特异性：特定的受体只能与它的特定配体结合，产生特定的生理效应。受体只与其结构相适应的配体结合，即具有结构专一性。有些具有光学异构体的配体与受体结合，还具有立体选择性，即不同的光学异构体与受体的亲和力相差很大。

3) 饱和性：当配体达到某一浓度时，因受体数量有限，其最大结合值不随配体浓度增加而加大。

4) 可逆性：配体与受体的结合是可逆的。从配体-受体结合物中解离出的配体仍为原来的形式，配体与受体的结合可被其他特异性配体置换。

5) 区域分布性及多样性：不同组织或同一组织的不同区域受体的类型及密度不同，产生的效应不同，受体的多样性是受体亚型分类的基础。

6) 生物体内存在内源性配体：如内源性递质、激素、自体活性物质等。

3. 受体的类型 根据受体的结构及功能特点，可将受体分为四类。

1) 含离子通道的受体：这类受体本身形成跨细胞膜的离子通道，当这些受体与配体结合后，受体蛋白变构使离子通道开放或关闭，从而改变细胞膜离子流动状态，产生生物效应。如 N 胆碱受体与乙酰胆碱结合时，膜上离子通道打开，膜外的阳离子（ Na^+ 、 Ca^{2+} ）内流，引起突触后膜除极化。

2) G 蛋白偶联受体: 大量的神经递质受体和多肽类激素受体属于 G 蛋白偶联受体, 通过受体与 G 蛋白 (鸟苷酸结合蛋白) 的偶联, 将细胞外配体携带的信号通过第二信使 (环磷酸腺、三磷酸肌醇、二酰甘油和 Ca^{2+}) 传递到细胞内效应器, 产生生物效应。现已发现 40 多种 G 蛋白偶联受体, 如 M 胆碱受体、 α 和 β 肾上腺素受体、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 受体等。

3) 具酪氨酸激酶活性的受体: 这类受体镶嵌于细胞膜上, 受体内段具有酪氨酸激酶活性, 能催化各种底物蛋白的酪氨酸残基磷酸化, 从而将细胞外信息传递到细胞内。如胰岛素及一些生长因子 (如表皮生长因子、神经生长因子等) 受体。

4) 细胞内受体: 大多数甾体激素受体位于细胞质内, 并与一种分子量为 90KD 的热休克蛋白结合, 热休克蛋白遮蔽受体与 DNA 的结合部位。当受体与激素结合后, 即释放热休克蛋白并显露 DNA 结合部位, 于是激素进入细胞核并与 DNA 紧密结合, 调节其表达过程。

4. 亲和力和内在活性 亲和力是指药物与受体结合的能力; 内在活性是指药物与受体结合形成复合物时, 药物产生效应的能力。

5. 作用于受体的药物分类 根据药物与受体结合后所产生效应的不同, 习惯上将作用于受体的药物分为受体激动药、部分受体激动药和受体阻断药。

(1) 受体激动药: 与受体既有较强亲和力又有较强内在活性的药物称为受体激动药。

(2) 受体阻断药: 与受体有较强的亲和力而无内在活性的药物称为受体阻断药或受体拮抗药。受体阻断药本身不能引起效应, 但其占据受体后, 可阻碍受体激动药与受体结合, 从而对抗受体激动药的作用。根据它们与受体结合是否可逆分为竞争性和非竞争性阻断药。

1) 竞争性阻断药: 竞争性阻断药与受体的结合是可逆的, 能通过增加激动药的浓度来与阻断药竞争受体, 最终达到激动药原来的最大效应。当存在不同浓度的竞争性阻断药时, 激动药的量-效曲线逐渐平行右移, 但最大效应不变 (图 1-2-1)。如酚妥拉明是竞争性 α -肾上腺素受体阻断药。

2) 非竞争性阻断药: 非竞争性阻断药与受体的结合相对是不可逆的, 或它能引起受体构型的改变, 从而干扰了激动药与受体的正常结合, 此时增加激动药的浓度也不能达到其原来的最大效应。存在非竞争性阻断药时, 激动药的量-效曲线右移, 斜率降低, 最大效应降低 (图 1-2-1)。如酚苄明是非竞争性 α -肾上腺素受体阻断药。

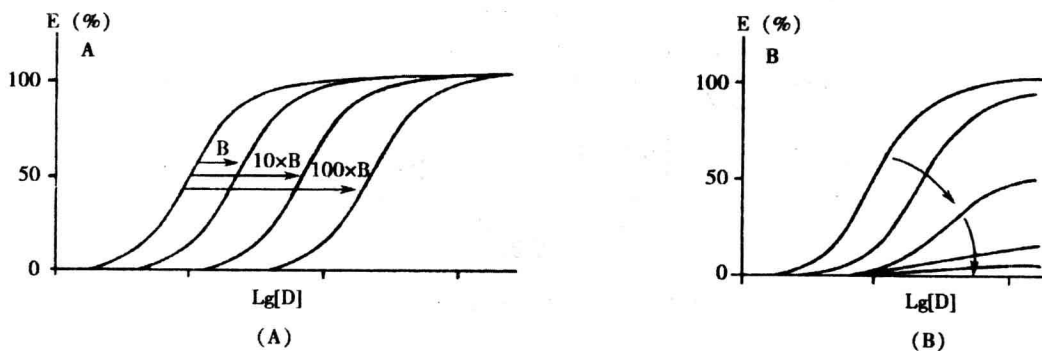


图 1-2-1 竞争性受体阻断药 (A) 和非竞争性受体阻断药 (B)

(3) 部分受体激动药：与受体有较强的亲和力，但内在活性不强的药物称为部分受体激动药。部分受体激动药只能产生较弱的效应，当与受体激动药合用时则拮抗受体激动药的部分效应，表现为部分阻断作用。

6. 受体调节 受体的数量、分布、亲和力及效应力在生理、病理、药物等因素的影响下而发生改变称为受体调节。

(1) 向上调节和向下调节：若受体的数量增多、亲和力增加或效应力增强称为向上调节，如长期应用受体阻断药，可使相应受体数量增多即为向上调节，成为某些药物长期应用突然停药出现反跳现象的原因之一。例如，长期应用 β -肾上腺素受体阻断药普萘洛尔治疗高血压和心绞痛，突然停药，会发生血压骤升和诱发心绞痛。若受体的数量减少、亲和力降低或效应力减弱称为向下调节，如长期应用受体激动药，可使相应受体数目减少即为向下调节，此现象使药物作用逐渐减弱，成为某些药物产生耐受性的原因之一。

(2) 同种调节和异种调节：配体作用于特异性受体，使自身受体的数目和亲和力发生变化称为同种调节，如 β 肾上腺素受体、乙酰胆碱受体、血管紧张素 II 受体、胰岛素受体都存在同种调节。配体作用于特异性受体，使另一配体的数目和亲和力发生变化称为异种调节，如甲状腺素、糖皮质激素可调节 β 肾上腺素受体；苯二氮䓬类药物可调节 GABA 受体。

第三节 药物代谢动力学

药物代谢动力学就是研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程，并运用数学原理和方法阐述药物机体内的动态变化规律，为临床合理用药提供依据。药物的体内过程与药物在体内血液中浓度的形成和维持关系密切，影响药物作用开始的快慢、作用的强弱和维持时间的长短，进而影响疗效。药物在体内的过程见图 1-3-1。

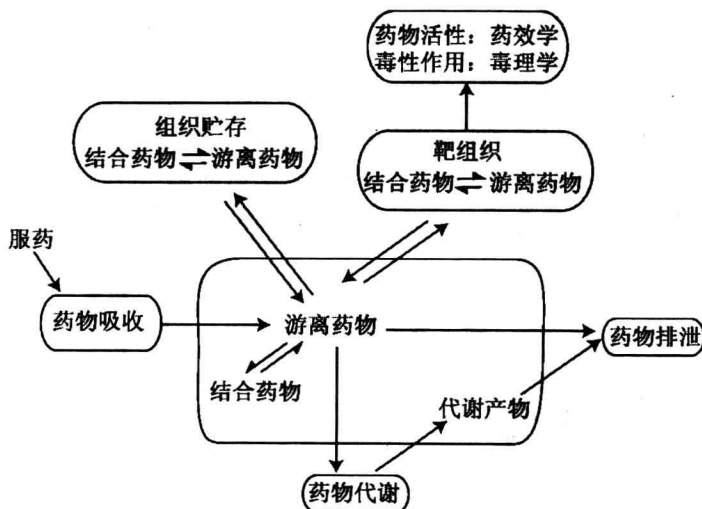


图 1-3-1 药物体内过程示意图

一、药物的跨膜转运

药物通过生物膜的过程称为药物的跨膜转运。药物在体内的吸收、分布、排泄均需跨膜转运。药物的跨膜转运方式主要有被动转运和主动转运。

(一) 被动转运

被动转运是指药物分子顺着生物膜两侧的浓度差, 从高浓度侧向低浓度侧扩散转运, 又称顺梯度转运。其特点是不需消耗能量, 转运速度与膜两侧的浓度差成正比, 浓度梯度愈大, 扩散愈容易, 当膜两侧药物浓度达到动态平衡时, 转运相对停止。被动转运有以下类型。

1. **简单扩散** 又称脂溶扩散, 是脂溶性药物直接溶入生物膜脂质层而通过生物膜的一种转运方式, 是药物跨膜转运的最主要方式。膜两侧的药物浓度差、膜面积、膜厚度和药物分子的脂溶度是影响简单扩散速率的主要因素。膜两侧的药物浓度差越大、膜面积越大、膜越薄、药物分子的脂溶度越高, 扩散速率就越快。反之, 膜两侧的药物浓度差越小、膜面积越小、膜越厚、药物分子的脂溶度越低, 扩散速率就越慢。因大多数药物呈弱酸或弱碱性, 在体液中常以解离型和非解离型两种形式存在, 解离型的脂溶度低, 非解离型的脂溶度高, 所以药物解离度是影响药物脂溶度重要因素。而药物所在溶液的 pH 又是影响其解离多少的主要因素。弱酸性药物, 在 pH 值低的环境中解离度低, 即大多数呈非解离型, 易经生物膜转运; 而在 pH 值高的环境中解离度高, 即大多数呈解离型, 则不易经生物膜转运。弱碱性药物则相反, 在 pH 值低的环境中解离度高, 即大多数呈解离型, 不易经生物膜转运; 而在 pH 值高的环境中解离度低, 即大多数呈非解离型, 则易经生物膜转运。故可通过改变药物所在环境的 pH 值, 来调节某些药物的跨膜转运, 如碱化尿液, 可使酸性药物的解离度增大, 减少在肾小管和集合管的重吸收, 而用于加速酸性药物中毒时的排泄。

2. **滤过** 又称膜孔扩散。是水溶性药物通过生物膜膜孔转运的一种方式。毛细血管壁的膜孔较大, 多数药物可以通过; 肾小球的膜孔更大, 大多数药物及代谢产物均可经过肾小球滤过而排泄; 但多数细胞膜的膜孔较小, 只有小分子药物可以通过。

3. **易化扩散** 是指某些药物依赖生物膜上的特定载体通过生物膜的一种顺梯度转运方式。其特点是需要载体、有竞争性抑制现象及饱和限速现象。葡萄糖、氨基酸、核苷酸等即通过此种方式转运。

(二) 主动转运

主动转运指药物分子能逆着生物膜两侧的浓度梯度, 从低浓度一侧向高浓度一侧转运。其特点是需要载体、消耗能量、有饱和现象和竞争性抑制现象。如细胞内 Na^+ 转运到细胞外、细胞外 K^+ 转运到细胞内、血液中的碘进入甲状腺腺泡的转运以及青霉素等弱酸性药物和弱碱性药物从肾近曲小管的分泌均为主动转运。

二、药物的体内过程

药物自进入机体到从机体消除的全过程称为药物的体内过程。药物的体内过程一般包括吸收、分布、生物转化和排泄四个过程。药物的吸收、分布和排泄的过程统称为转运, 代谢和排泄过程合称为消除, 而代谢过程也称转化。

（一）吸收

药物从给药部位进入血液循环的过程称为吸收。药物吸收的快慢和多少，直接影响着药物起效的快慢和作用强弱。而药物吸收的多少和快慢又因给药途径不同受许多因素的影响，其中吸收部位的血液循环状况是影响药物吸收的共性因素。因为药物被血流带走的速度决定了膜一侧的药物浓度，血流量丰富、血流速度快时，不含药物（或含药物少）的血液能迅速取代含有高浓度药物的血液，从而得以维持较大的浓度差，使药物的跨膜吸收速率增高。扩血管药物吸收快，缩血管药物吸收慢，就是因为他们改变了吸收部位的血液循环。

1. 口服给药 口服是最常用的给药途径，大多数药物口服后在胃肠道内是以简单扩散的方式被吸收的。其吸收过程是：药物先通过胃肠黏膜进入毛细血管，然后经肝门静脉进入肝脏，最后进入体循环。因胃黏膜厚且表面有较厚的黏液膜、pH 低、吸收面积小（ 1m^2 ）；而小肠黏膜薄、绒毛多、吸收面积大（ 200m^2 ）、血流丰富、蠕动快、pH 偏中性等原因，对弱酸性和弱碱性药物均易吸收；所以小肠是口服药物吸收的主要部位。

胃肠道对药物的吸收受很多因素的影响，如药物的剂型、药物颗粒大小、服药时的饮水量、饭前饭后、胃肠道的 pH 值、胃肠蠕动、胃肠内容物以及胃肠内正常存在的酶和菌群等都可能影响胃肠道对药物的吸收。首关消除是影响药物口服吸收的另一重要因素，首关消除是指口服药物在从胃肠道内进入肠壁细胞和经门静脉系统首次通过肝脏时被部分代谢灭活，使进入体循环的有效药量减少的现象，也称首关代谢或首关效应。首关消除高的药物，机体对其可利用的有效药量少（即生物利用度低），要达到治疗浓度，必须加大剂量。但加大剂量，代谢产物会明显增多，可能出现代谢产物的毒性反应。因此，对于首关消除高的药物，当决定通过增大口服剂量来达到治疗浓度时，应先了解其代谢产物的毒性反应和消除过程。对于首关消除高的药物，改变给药途径是常用的解决方法。

口服给药的优点是：应用方便、经济、较注射给药相对安全、适用于大多数患者和药物。其缺点是：①影响药物吸收的因素多，吸收慢而不规则，个体差异大，不适用于急救；②不适合用于不能口服用药的患者如昏迷、呕吐、抽搐及不合作者；③不适合易被消化液破坏的药物；④不适合需产生吸收作用而在胃肠道不易吸收的药物。

2. 舌下给药 将药物含于舌下，通过舌下丰富的毛细血管迅速吸收。此法给药起效迅速，应用方便，可在很大程度上避免首关消除，故有些首关消除高的药物，如硝酸甘油可采用舌下给药。但舌下给药吸收面积小，仅适用于脂溶性高，且用量少、无异味的药物。

3. 直肠给药 药物经肛门灌肠或使用栓剂置入直肠或结肠，经直肠或结肠黏膜吸收，可在一定程度上避免首关消除，药物吸收较快。此法比较适合小儿给药，以避免小儿服药时的困难和胃肠刺激。但目前国内适合小儿直肠给药的制剂还很少，限制了其应用。多数直肠给药的制剂，其目的是产生局部作用。

4. 皮下注射和肌内注射

（1）皮下注射：是将药液注入皮下组织，药物通过皮下毛细血管吸收较快且完全，无首关消除，但注射量有限，以 $1\sim 2\text{ml}$ 为宜，主要适用于水溶液制剂。刺激性药物不宜皮下注射，以免引起局部疼痛、炎症、硬结等。

（2）肌内注射：是将药液注入肌肉组织，药物通过肌内毛细血管进入血液循环，无首关消除。肌内注射一次量以 $1\sim 5\text{ml}$ 为宜，水溶液、混悬液、油溶液制剂均可肌内注射。

因毛细血管壁的膜孔较大,多数药物可以通过,故其吸收速度主要与注射部位血流量、药物在组织间液的溶解度及注射药物剂型有关。肌肉组织血流量较皮下组织丰富,故肌肉注射较皮下注射吸收快,且疼痛较轻。当休克时,因周围组织循环衰竭,无论是皮下注射还是肌肉注射吸收速度均显著减慢,此时宜采用静脉给药。药物在组织间液溶解越快,吸收就越快。水溶液制剂易溶于组织间液,故吸收快,而混悬液、油溶液等制剂吸收较慢。

5. 静脉注射和静脉滴注 给药常用部位为手背或足背静脉,婴儿可用头皮静脉。药液直接注入血管,没有吸收过程,药物迅速而准确地直接进入体循环,可立即起效,特别适用于危重病症的治疗。此法给药危险性较大,对制剂、配伍用药和给药速度等均有严格要求,用药不慎易致严重不良后果。

6. 吸入给药 药物经鼻、口吸入,从肺泡吸收进入血液循环。因肺泡表面积大(达 200 m^2)且血流丰富,吸收极其迅速。气体、挥发性液体和气雾剂等均可通过肺泡壁而被迅速吸收。对呼吸道有刺激性是其常见不良反应。

7. 皮肤、黏膜给药 传统上一些膏剂通过皮肤给药治疗肌肉和关节疼痛。近些年发现不少药物能透过皮肤吸收,而发挥长效作用。例如临睡前应用硝酸甘油透皮贴剂贴于前臂内侧或胸前区可预防夜间心绞痛发作。如果在制剂中加入透皮剂如氮酮等,会加快吸收速度。黏膜的吸收能力较皮肤强,鼻腔内给药吸收迅速。

(二) 分布

分布是指药物吸收后从血液循环到达机体各个部位和组织的过程。药物的分布与药物作用密切相关,如果药物的作用取决于其在靶器官的浓度,则分布过程就成为药物能否发生作用的关键。大多数药物在体内的分布是不均匀的,其影响因素如下:

1. 血浆蛋白结合率 多数药物吸收入血后,可不同程度地与血浆蛋白呈可逆性结合,使药物以结合型和游离型两种形态存在,只有游离型药物能通过毛细血管壁到达组织细胞发挥作用。结合型药物有如下特点:①药理活性暂时消失;②分子变大,不能通过毛细血管壁,暂时“储存”于血液中;③结合是可逆的,随游离型药物向血管外的转运而逐渐分离,两种形态保持动态平衡;④药物与血浆蛋白结合特异性低,两个或两个以上药物可竞争性同一血浆蛋白结合而发生置换现象,当这样的药物同时应用时,就会发生游离型药物增多,使药效增强甚至出现毒性反应;⑤药物与血浆蛋白结合具有饱和性,当血药浓度过高,血浆蛋白结合达到饱和时,游离型药物突然增多,可使药效增强甚至出现毒性反应。

2. 局部器官血流量 吸收的药物通过血液循环向全身组织器官输送,而人体各组织器官的血流量是不均一的,所以药物首先到达血流量大的组织器官如肝、肾、脑、肺等,随后还可再向血流量少的组织分布。例如静脉注射麻醉药硫喷妥钠,首先分布到血流大的脑组织发挥作用,随后由于其脂溶性高又向血流量少的脂肪组织转移,以至麻醉作用迅速消失,这种现象称为药物在体内的再分布。因此,在其他因素相似的情况下,药物在血流丰富组织的分布远比血流少的组织迅速。

3. 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,使其在该组织中的浓度明显高于其他组织,使药物的分布具有一定的选择性。如碘在甲状腺中的浓度比血浆中浓度高约25倍,比其他组织高约1万倍;氯喹在肝组织中的浓度高于血浆700倍,适用于治疗阿米巴肝脓肿。药物对某些组织有特殊的亲和力是药物作用部位具有选择性的重要原因。但也应注意有些药物与组织可发生不可逆结合而引起毒性反应,如四环素与骨骼

及牙齿中新沉积的钙形成络合物而影响小儿骨骼及牙齿的正常发育。

4. 体液 pH 值 生理状态下细胞内液 pH 约为 7.0, 细胞外液 pH 约为 7.4。弱酸性药物在酸性环境下解离少, 易通过细胞膜, 故在细胞外液的浓度略高于细胞内液; 弱碱性药物则在细胞外液的浓度略低于细胞内液。碱化血液, 可促进弱酸性药物从组织向血液转移, 而促进弱碱性药物从血液向组织转移。酸化血液, 可促进弱碱性药物从组织向血液转移, 而促进弱酸性药物从血液向组织转移。

5. 体内屏障

(1) 血脑屏障: 是位于血液与脑组织间、血液与脑脊液间、脑脊液与脑组织间三种隔膜的总称, 其中前两者对药物的分布具有重要意义。脑组织内的毛细血管内皮细胞间连接紧密、无间隙, 且毛细血管外面还有一层星状细胞包围, 这种特殊结构构成了血脑屏障, 形成保护大脑的生理屏障。血脑屏障使许多水溶性或解离型药物不能进入脑组织, 只有脂溶性高的药物才能以简单扩散的方式通过血脑屏障。但血脑屏障的通透性也会发生改变, 当脑膜有炎症时, 其通透性增加, 使某些药物通过血脑屏障的量增加, 这有利于抗感染药进入脑组织发挥治疗作用。如脑膜炎时对青霉素 G 的通透性增加, 脑脊液中可达有效浓度。小儿因血脑屏障发育不完善, 药物容易通过, 应予注意。

(2) 胎盘屏障: 胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障称为胎盘屏障, 因胎盘对药物的通透性与一般毛细血管无明显差别, 几乎所有进入母体的药物都能穿透胎盘屏障进入胎儿体内, 所以事实上胎盘屏障对药物的转运并无屏障作用, 因此, 对孕妇用药要特别慎重, 应禁用可引起畸胎或对胎儿有毒性的药物, 其他药物也应十分审慎。

(3) 血眼屏障: 是血液与视网膜间、血液与房水间、血液与玻璃体间屏障的总称。此屏障可影响药物向眼内的分布, 若采用全身给药方法治疗眼病, 很难在眼内达到有效治疗浓度。故治疗眼病应采取局部滴眼或眼周边给药, 包括结膜下注射、球后注射、结膜囊给药等, 如此, 既能提高眼内药物浓度, 又可减少全身不良反应。

(三) 生物转化

生物转化又称代谢, 是指进入机体内的药物发生的化学结构变化的过程。代谢药物的器官主要是肝脏, 其次是肠、肾、肺等组织。

1. 生物转化的意义 大多数药物经生物转化后其药理活性消失或减弱, 且其代谢产物水溶性增加有利于排出体外, 所以, 药物的生物转化是药物自机体消除的重要方式之一。但也有些药物经生物转化后其代谢产物仍有药理活性或毒性。还有少数药物经生物转化后, 从无药理活性变为有药理活性或有药理效应的代谢物。有药理活性药物在体内转化为无药理活性代谢物的过程称为灭活; 无药理活性的前药在体内转化为有药理活性药物的过程称为活化。

2. 生物转化的方式 药物在体内的生物转化方式有氧化、还原、水解、结合。其转化步骤常分两相进行:

(1) I 相反应: 即氧化、还原及水解反应, 是机体向原形药物分子加入或从原形药物分子去除某个极性基团的过程, 如加入或去除 -OH、-COOH、-NH、-SH、或 -CH₃ 等。这类化学反应使大部分有药理活性的药物转化为无药理活性的代谢物 (灭活), 如普鲁卡因被水解灭活、氯霉素被还原灭活、苯巴比妥被氧化灭活; 使小部分有药理活性的药物转化为有药理活性的代谢物如阿司匹林转化为水杨酸; 也可使少数无药理活性的前药转化为有