

全国高等医药卫生职业教育规划教材

(供高职高专医学护理学、助产学专业使用)

护理药理学

主 编 何月光 张生皆



北京科学技术出版社

全国高等医药卫生职业教育规划教材
(供高职高专医学护理学、助产学等专业用)

护 理 药 理 学

主 编 何月光 张生皆

副主编 周家茂 戴长蓉 何华娟 李红玲

编 者 (以姓氏汉语拼音字头为序)

陈羿汐 (湖南环境生物职业技术学院医学部)

戴长蓉 (三峡大学护理学院)

何华娟 (桂林医学院)

何月光 (永州职业技术学院医学院)

黄宁江 (永州职业技术学院医学院)

李红玲 (永州职业技术学院附属医院)

吕江明 (吉首大学医学院)

王 玲 (永州职业技术学院医学院)

张明淑 (长春医学高等专科学校)

张生皆 (常德职业技术学院医学院)

周家茂 (湖南环境生物职业技术学院医学部)

周 勤 (厦门医学高等专科学校)

图书在版编目 (CIP) 数据

护理药理学/何月光主编. —北京: 北京科学技术出版社, 2009. 1

ISBN 978 - 7 - 5304 - 3806 - 0

I. 护… II. 何… III. 护理学 - 药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 211500 号

护理药理学

主 编: 何月光 张生皆

责任编辑: 李金莉 杨 毅

责任校对: 黄立辉

封面设计: 耕者设计工作室

版式设计: 京鲁创业科贸有限公司

出 版 人: 张敬德

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街 16 号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086 - 10 - 66161951 (总编室)

0086 - 10 - 66113227 (发行部) 0086 - 10 - 66161952 (发行部传真)

电子信箱: bjkjpress@163.com

网 址: www.bkjpress.com

经 销: 各地新华书店

印 刷: 三河国新印刷有限公司

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

字 数: 400 千

印 张: 19.25

版 次: 2009 年 1 月第 1 版

印 次: 2009 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5304 - 3806 - 0/R · 1131

定 价: 33.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

前言

本教材是遵照教育部、卫生部“十一五”规划教材高教文件精神，按照高等医药卫生职业教育教材教学计划编写而成。供高等医药卫生职业教育“护理学、助产学”等专业使用，也可作医药卫生人员进修培训教材。

本教材编写指导思想充分体现高等医药卫生职业教育的特征，适应以人的健康为中心，以护理程序为框架的整体护理教育模式，坚持全面发展的原则，注重综合职业素质、职业实践能力和创新能力的训练，以培养适合职业岗位群的高级护理应用型人才为目标。教材突出护理专业对药理学基本理论、基本知识和基本技能的特殊需要，注重实践，强调内容的新颖性、科学性、启发性和实用性。本教材以现代药理学理论知识为基础，紧密结合临床用药和社区用药护理，紧扣培养目标，重建知识框架，突出用药监护，优化药动学知识，精简药物作用机制，增设“用药护理程序”，努力培养护理专业学生的创新思维，为增强实施整体护理的能力和提高了护理用药的水平奠定基础。

本教材在编写过程中以《中华人民共和国药典》2005年版、《新编实用药理学》2007年版、《新编药理学》第15版、《内科护理学》、《外科护理学》、《护理药理学》、《药理学》等全国高等医药院校规划教材的最新版本为参考。

本教材在编写工作中，承蒙各位编委的鼎力协助，在此表示衷心的感谢。由于我们的业务水平和编写能力有限，本书难免存在疏漏和错误，恳请广大师生、读者给予批评指正。

何月光 张生皆

2008年12月21日

目 录

第一章 ■ 药理学总论	1
第一节 绪言	1
第二节 药物效应动力学——药效学	4
第三节 药物代谢动力学——药动学	11
第四节 影响药物效应的因素	19
第二章 ■ 传出神经系统药物	27
第一节 概述	27
第二节 拟胆碱药	32
第三节 抗胆碱药	36
第四节 拟肾上腺素药	41
第五节 抗肾上腺素药	48
第三章 ■ 局部麻醉药物	53
第四章 ■ 抗中枢神经系统疾病药物	57
第一节 镇静催眠药	57
第二节 抗异常运动药	61
第三节 抗精神障碍药	69
第四节 抗疼痛药	76
第五节 中枢兴奋药及促进大脑功能恢复药	89
第五章 ■ 抗心血管系统疾病药物	94
第一节 钙通道阻滞药	94
第二节 抗心律失常药	98
第三节 抗高血压药	106
第四节 抗慢性心功能不全药	115

第五节 抗心绞痛药	122
第六节 抗动脉粥样硬化药	125
第六章 ■ 抗血液及造血系统疾病药物	131
第一节 抗贫血药	131
第二节 影响凝血功能药	133
第三节 促进白细胞增生药	138
第四节 血容量扩充药	138
第五节 用药护理程序	139
第七章 ■ 抗呼吸系统疾病药物	142
第一节 镇咳药	142
第二节 祛痰药	143
第三节 平喘药	144
第四节 用药护理程序	147
第八章 ■ 抗消化系统疾病药物	149
第一节 助消化药	149
第二节 抗溃疡病药	149
第三节 止吐药	153
第四节 泻药	154
第五节 止泻药	155
第六节 利胆药	156
第七节 肝炎辅助用药和抗肝性脑病药	156
第八节 用药护理程序	158
第九章 ■ 利尿药及脱水药物	160
第一节 利尿药	160
第二节 脱水药	164
第三节 用药护理程序	165
第十章 ■ 子宫兴奋药及子宫抑制药物	167
第十一章 ■ 激素类药物	171
第一节 肾上腺皮质激素类药	171
第二节 甲状腺激素及抗甲状腺药	177
第三节 胰岛素及口服降血糖药	180
第四节 性激素类药	184
第五节 避孕药	189

第十二章 ■ 抗病原微生物药物	193
第一节 抗病原微生物药物概论	193
第二节 抗生素	195
第三节 人工合成类抗菌药	215
第四节 抗真菌药	222
第五节 抗病毒药	226
第六节 抗结核病药	230
第七节 消毒防腐药	235
第十三章 ■ 抗寄生虫病药物	241
第一节 抗疟药	241
第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	245
第三节 抗血吸虫病药及抗丝虫病药	247
第四节 驱肠虫药	248
第五节 用药护理程序	249
第十四章 ■ 抗恶性肿瘤药物	251
第一节 细胞增殖周期与药物治疗的关系	251
第二节 常用的抗恶性肿瘤药物	253
第十五章 ■ 组胺及抗组胺药物	260
第十六章 ■ 调节免疫功能药物	263
第十七章 ■ 维生素类药物	269
第十八章 ■ 调节水、电解质及酸碱平衡药物	275
第十九章 ■ 解毒药物	280
英文药名索引	286
中文药名索引	294

第一章

药理学总论

YAOLIXUEZONGLUN

第一节 绪 言

一、药理学研究内容及任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (包括病原体) 之间相互作用、作用规律和作用机制的科学,它是联系基础医学和临床医学的一门桥梁课。其主要内容包括药物效应动力学 (药效学, pharmacodynamics) 和药物代谢动力学 (药动学, pharmacokinetics)。前者研究药物对机体的作用和作用机制,后者研究机体对药物的处置过程,包括药物在体内的吸收、分布、生物转化和排泄等动态过程以及血药浓度随时间而变化的规律。其任务主要是在阐明药效学和药动学的基础上达到为指导临床正确选药、合理用药提供理论依据;为开发、寻找与发展新药提供重要线索和科学资料。

随着有机化学、制药工业、生理学、生物化学、免疫学、生物统计学的迅猛发展和相互渗透;高新技术的不断涌现,如微电极测量、电子显微镜、放射性核素技术、电子计算机技术、基因工程等广泛应用,药物学与药理学研究不断地向纵深突飞猛进的发展,药理学实验方法也不断更新,药物作用机制的研究由器官细胞水平提高到分子水平,在药理学研究的深度和广度方面,出现了许多药理学分支学科,如基础药理学、临床药理学、免疫药理学、生化药理学、遗传药理学、分子药理学、精神药理学、生殖药理学、老年药理学、时间药理学等。这些研究成果为医学研究、新药开发、教学和临床工作开辟了新的途径。鉴于护理人员在临床药物治疗过程中,既承担用药的实施,又承担用药前后的监护,对发挥药物的最佳药效和减少不良反应,均起着重要作用。因此,护理药理学也属于药理学的一个分支。

护理药理学 (pharmacology in nursing) 护理药理学以现代药理学理论为基础,紧密结合以人的健康为中心的整体护理教育模式,突出护理用药监护,要求护理人员在工作中不但熟悉药理学的基础理论,还应掌握如何以护理程序方法来评价药物疗效和及时发现药物的不良反应,防止和减少药源性疾病 (drug-induced disease) 和医疗事故的发生,确保临床用药安全有效。

药物 (drug) 是指能对机体产生某些生理生化影响,用于预防、治疗和诊断疾病或用于计划生育的物质。药物种类繁多,就其来源可分为天然药物和人工合成药物。

(一) 天然药物

是利用自然界中的植物、动物或矿物等经加工后供药用者。其中植物药的应用广泛,我国本草著作中都是以植物药为主。植物药中含有多种有效成分,如生物碱,一般均具有较强的药理作用,味极苦,本身不溶于或难溶于水。大多数生物碱与酸生成盐后,易溶于水。如盐酸麻黄碱、盐酸阿托品等。在天然药物中还包括抗生素和生物制品。抗生素多是从真菌、放线菌、细菌等微生物的培养液中提取的,能抑制或杀灭其他病原微生物的化学物质,如青霉素等。此外,有效成分中还有苷类、挥发油、鞣酸、有机酸、酶类等。

动物药是将动物的整体、脏器或其体内分泌物经加工后供药用者,如全蝎、蜈蚣、鱼肝油、胰酶片、尿激酶等。

矿物药是直接利用矿物或将其加工后供药用者,如石膏、碘、液状石蜡、凡士林等。

生物制品是根据免疫学机制,利用微生物、微生物毒素或动物毒素、人或动物的血液及组织制成的制品,如菌苗、疫苗、抗毒血清、人血免疫球蛋白等。

(二) 人工合成药物

是指利用化学方法进行人工合成的药物,如喹诺酮类、磺胺类药、甲氧苄啶等。有的是根据天然药物的化学结构进行人工仿造,如麻黄碱、氢化可的松、苯唑西林等。人工合成药在临床上应用非常广泛。

二、药理学在护理用药中的应用

随着医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,当今护理工作正从“以治疗为中心”的功能性护理,向“以患者为中心”的整体护理转变,并进一步转向“以人的健康为中心”的全人护理模式;护理服务对象也不仅是患者,而且包括健康人。因此,在临床及社区工作的护理人员,只有掌握足够的药理学知识,方能承担起既是药物治疗的执行者,又是用药前后的监护者,并肩负用药咨询的重任。

(一) 在药物治疗中的应用

1. 提高执行医嘱的质量 护理人员只有以药理学基础理论为指导,才能明确医生用药目的,积极主动配合医生的治疗方案,提高执行医嘱用药质量,避免盲目性,增强主动性,防止医疗事故的发生。

(1) 执行医嘱前:必须了解医生的用药目的,包括对患者疾病的诊断结论、目前的病情与所用药物的适应证是否适合等。

(2) 执行医嘱时:认真核对患者的床号、姓名、药名、剂量、剂型、浓度、配制方法、用药时间、给药次数和给药途径等。对有多种适应证或多种给药途径的药物、联合用药可能有配伍禁忌的药物、毒剧药物等,使用时更应慎重;对医嘱有疑问时应与医师或药师联系后方可执行,避免技术性医疗事故发生。如应用吗啡时,必须了解医嘱用于止痛、止泻,还是麻醉前给药等;是采用片剂、注射剂还是含吗啡的阿片酊等其他制剂。护理人员决不能将口服剂量的吗啡误作注射给药,以免引起中毒甚至抑制呼吸而致死;对无菌性腹泻的治疗,仅需应用含少量吗啡的阿片酊;吗啡也不宜与巴比妥类钠盐等药在一起合用,防止发生混浊沉淀;对术后要求止痛的患者绝不能因患者诉痛即给服用镇痛药,尤其是妇女及老人,需通过

严密观察、认真判断,经与医生联系后方可酌情给药,防止久用产生依赖性。

2. 注意药物的二重性 任何药物均存在与治疗目的无关的不良反应,护理人员在使用药物前,应依据掌握的药理学知识,判断药物应用时可能发生的不良反应,并主动询问和检查患者用药中的不适症状,以便及时发现和处理。尽量减少或避免药源性疾病的发生。

(二) 在用药咨询中的应用

在临床及社区用药护理工作中,护理人员直接面向患者及健康人群,尤其是老年人与妇幼人群。除开展药物治疗外,还肩负用药咨询的职责,因此必须掌握药物名称、剂量、给药方法、有效期、保存方法,以便更好地为大众服务。

(1) 要让患者或家属了解所用的是什么药物,尤其对含同一药物而名称不同的非处方药,应告诫不要重复购用。对需依病情变化调整用量的药物,如降血糖药胰岛素,要交代药物的正确用量,尤其是教会患者或家属如何调整用量的方法及标准,防止过量中毒。

(2) 交代患者或家属口服用药应按时服用,如有漏服应如何补服,对一些易中毒的药物如强心苷类,则不能因漏服而加量补服,以防中毒。对老年记忆力衰退而又需服用多种药物的患者,住院期间,应由护理人员指导服药,出院后告诉患者或家属设计用药表,由家属督促按时服药。凡供自行注射使用及用药时间不固定的药物,应教会患者或家属自行正确用药方法,如胰岛素需皮下或肌注给药。

(3) 教会患者识别有效期及正确保存方法,一般药物应在避光、阴凉处保存,有些还应低温保存。更要注意糖衣片等药物应贮存在小儿不易取到的地方,防止误服造成中毒事故。

(4) 教会患者及家属掌握评价药物起效的初步知识,以便判断用药后是否有效。当疗效不佳时,对住院患者应及时向医护人员反映以采取有效措施,未住院的患者应及时去医院求医,防止延误时机。对一些奏效较慢的特殊病症,如精神抑郁症或分裂症等,也应向患者及家属讲清坚持服药的道理,以免患者急于求成,轻易换药。

(5) 告诉患者及家属所使用的药物会发生哪些不良反应,出现后需采取哪些措施。如服用降糖药过量,出现心率加快、出汗等低血糖症状时,可马上服用糖水等含糖食物,防止血糖继续下降甚至出现昏迷等严重低血糖反应。对一些药物应用后可能会使尿液等排泄物变色的,如利福平可致尿液等呈红色,应告诉服药患者或家属,以防产生错觉。

三、护理程序在临床用药中的运用

护理程序是以促进和恢复患者的健康为目标所进行的一系列有目的、有计划的用药护理活动,包括用药前护理评估、用药期间护理、用药后护理评价等步骤。通过对患者进行主动、全面的整体护理,能高效率地使患者增进或恢复健康。护理用药中采用这种有效的护理工作模式,必将使护理不再局限于执行医嘱用药和单纯的技术操作,也有助于药物治疗质量的提高。

(一) 用药前护理评估

必须运用药理学等基础知识和临床实践经验,收集和分析有关护理对象及其所用药物的相关资料,进行综合评估。首先,明确用药目的,掌握用药前基本情况。评估内容包括:用药史,既往病史,过敏史,生活习性,文化程度与经济状况,生命体征及肝、肾功能等多项检验值,患者与家属对药物知识的了解状况。

(二) 用药期间护理

护理人员置身于临床医疗第一线,是各种药物治疗的实施者和用药前后的监护者,对

所用药物产生的不良反应,除及时作出处理外,应做好记录和报告医师,尤其是新药不良反应的监测工作。为提高药物治疗效果、防止或减少药物不良反应,护理人员应正确、安全地执行医嘱,仔细观察治疗效果和不良反应,进行有效的药物治疗。用药期间护理是对患者实施用药护理程序中最为重要的一个步骤,因此,护理人员不但要具有扎实的药物基本理论知识,还要掌握相关的用药基本技能及用药注意事项。

(三) 用药后护理评价

实施药物临床疗效评价,是决定治疗是否继续或修正的重要环节。护理人员与患者经常接触,既是评价药物疗效的最好人选,又可将信息及时反馈给医生,使药物治疗达到最佳效果。对有多种适应证药物的疗效评价,首先必须了解医生医嘱的用药目的。如硝酸甘油用于治疗心绞痛时,应询问并记录患者胸痛减轻状况、发作次数是否减少、心电图有无改变等指征,以评价心绞痛缓解状况。如评价中发现患者用药后症状并未明显改善,应及时报告医生以便调整用药计划,防止延误治疗,尤其对冠心病等危重患者。

在新药临床试验药效评价时,更应严格按照设计方案实施。尤其在双盲试验中,客观真实地做好药效及不良反应的记录,确保新药上市后用药的安全有效。

四、学习护理药理学的目的和方法

(一) 学习护理药理学的目的

护理药理学内容丰富,药物品种繁多,学习的目的主要是掌握、熟悉各类药物的药理作用、作用特点、临床应用,熟悉各类药物在使用不当时所产生的毒副反应以及毒副反应的防治、禁忌证、药物的相互作用及用药护理等,特别是要注意学习掌握各章具有代表性的药物,以便于在用药护理中观察药物的治疗效果、病情变化,及时、正确地判断有无不良反应,采取积极有效的措施减轻和消除药物的毒副反应,注意药物的共性和个性关系,善于归纳、总结,正确认识药物,确保临床合理、安全、有效用药。

(二) 学习护理药理学的方法

护理药理学是联系医学护理基础知识与临床护理知识的一门桥梁学科。护理工作为医疗卫生工作体系重要的组成部分,不仅是药物治疗的执行者,也是用药前后的监护者,还承担着健康咨询、卫生保健等职责。因此,我们必须注意加强基础医学理论知识的学习,以便加深对药物作用及其机制的理解,掌握药理学的基本知识和基本技能。在学习每一类药物之前,应有针对性地联系相关的基础医学知识,如在学习传出神经系统药物之前复习传出神经系统的解剖与生理,对学习和掌握作用于传出神经系统药物是很有必要的;学习抗心律失常药之前复习心肌细胞的电生理特性,对理解该类药作用机制和临床安全用药有着重要意义。

第二节 药物效应动力学——药效学

药效学是指药物对机体产生的影响或机体对药物发生的反应,即研究药物的药理作用、作用方式、作用类型、作用机制及作用规律的一门科学。药物的作用是通过影响机体生理生化功能变化而表现出来的,这是临床应用药物防治疾病的依据。

一、药物的基本作用

(一) 药物作用

1. 药物作用 (drug action) 是指药物与机体之间相互作用的始初反应, 是药物最初的变化。

2. 药理效应 (pharmacological effect) 是药物作用引起机体产生生理生化功能或形态的变化, 是药物作用引起的继发性反应。如肾上腺素与支气管平滑肌细胞膜上的受体结合为初始作用, 最终引起支气管平滑肌松弛为效应。但通常称效应为作用, 相互通用, 难以截然分开。

(二) 药物基本作用

1. 兴奋作用 (excitation) 是指在药物的影响下, 机体组织器官原有功能加强, 如心率加快, 反射增强, 腺体分泌增加, 血压升高, 尿量增多, 呼吸加快等。

2. 抑制作用 (inhibition) 是指在药物的影响下, 机体组织器官原有功能降低, 如心率减慢, 呼吸减慢, 体温下降, 血糖降低, 尿量减少, 肌肉松弛等。

兴奋和抑制在一定条件下可以相互转化, 过度兴奋可导致机体功能活动衰竭 (failure), 表现为难以再兴奋的深度抑制状态。强大的抑制作用可使机体功能活动全部停止而不易恢复, 称为麻痹 (paralysis)。另外, 兴奋后常有低于正常水平的后抑制现象; 而抑制解除后亦有机体功能活动比正常更强的亢进 (augmentation) 现象。药物对机体功能活动的影响是错综复杂的, 如肾上腺素可使皮肤黏膜血管收缩, 而对骨骼肌血管则呈舒张作用。这主要取决于药物与受体的特异性。

二、药物作用的方式

(一) 局部作用和吸收作用

1. 局部作用 (local action) 是指药物未被吸收入血液循环前, 在用药部位所产生的作用。如碘酊和乙醇用于皮肤表面的消毒作用。

2. 吸收作用 (absorption action) 是指药物吸收入血液循环后, 随着血流分布到机体各组织器官所产生的作用, 又称全身作用。如口服阿司匹林的解热镇痛作用。

(二) 直接作用和间接作用

1. 直接作用 (direct action) 是指药物与机体组织器官接触后所产生的作用, 又称原发作用 (primary action)。如呋塞米作用于肾脏, 促进钠水排出, 增加尿量, 消除水肿。

2. 间接作用 (indirect action) 是由于机体存在着广泛的神经反射和体液调节, 药物的作用不一定局限于所接触的某一部位, 也会引起远隔器官的功能变化, 这种现象称为间接作用, 又称继发作用 (secondary action)。如山梗菜碱通过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而发挥苏醒作用。

(三) 药物作用的选择性

药物作用的选择性 (drug action selectivity) 药物对机体的各种功能产生的影响和作用强度是不一样的。在一定剂量范围内绝大多数药进入机体后只对某些组织或某一器官产生明显的作用, 而对其他组织器官作用很弱或无作用, 又称药物的选择作用 (selective action)。如强心苷对心肌具有高度的选择性作用; 许多抗生素类药物主要作用于病原微生物, 而对宿主细胞毒性极小。药物作用的选择性是相对的, 这和用药剂量有关, 如尼可刹

米在治疗剂量可选择性兴奋呼吸中枢使呼吸加深加快,剂量过大可兴奋脊髓,导致惊厥。所以临床用药时应注意掌握剂量,正确使用。产生选择作用的基础,可能与机体组织器官对药物的敏感性高,或药物与其亲和力大,或药物与受体结合的能力强,或药物在体内分布不均匀等。由于药物都具有各自的选择作用,因此它们各有明确的适应证和毒性。选择作用是将繁多的药物进行分类的重要依据和选药的基础。通常说,机体组织器官生化反应系统愈复杂,就愈易受药物的影响,对药物的敏感性愈高,如脑、肝脏等。

三、药物作用的二重性

药物作用的二重性 (dualism) 药物既可治病也可致病,一方面可用于防治疾病,促进患者的生理、生化功能恢复正常;另一方面也可危害机体,引起生理、生化功能的紊乱和结构形态的改变等不良反应。从临床效果来看,用药的目的在于防治疾病,凡符合用药目的,能达到防治效果的作用称为治疗作用 (therapeutic action); 给患者带来不适或痛苦甚至损害机体危及生命的称不良反应 (adverse reaction)。

(一) 药物防治作用

1. 预防作用 是指提前用药以防止疾病或症状发生的作用,如用维生素 D 预防佝偻病、骨软化症;接种卡介苗预防结核病等。

2. 治疗作用 是指药物针对治疗疾病的需要所发生的作用。根据治疗目的不同可分为:

(1) 对因治疗 (etiological treatment): 用药的目的在于消除致病因子,彻底治愈疾病称为对因治疗,或称治本。如应用抗生素治疗细菌感染,可杀灭细菌,消除病因,达到根治。

(2) 对症治疗 (symptomatic treatment): 用药的目的在于改善或消除疾病的症状,称为对症治疗,或称治标。如发热的患者应用解热药,失眠的患者应用催眠药。对症治疗虽未能根除病因,但是对某些严重症状,如不及时采取适当的对症治疗,可能会危及生命。此时对症治疗的重要性不亚于对因治疗,如惊厥、休克、心力衰竭、高热、剧痛、哮喘等情况就必须立即采取有效的对症治疗,这比对因治疗更为迫切紧要。

(3) 替代治疗 (replacement therapy) 或补充治疗 (supplementary therapy): 用药的目的在于补充体内营养或内源性活性物质的不足。可起到部分对因治疗的作用,但不能去除原发病灶,严格地说,与对因治疗和对症治疗有所区别。

(二) 药物不良反应

凡不符合用药目的并给患者带来不适或痛苦的反应称为药物不良反应。

1. 副作用 (side effect) 是指药物在治疗剂量时产生与治疗目的无关的作用。它给患者带来不适或痛苦,但比较轻微,危害不大,可以预知。产生副作用的基础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,其他均以副作用出现。副作用和治疗作用随着用药目的不同是可以相互转化的,如阿托品具有松弛平滑肌和抑制腺体分泌的作用,当用于治疗胃肠绞痛时,其松弛平滑肌的作用成为治疗作用,而抑制腺体分泌引起口干则为副作用;当用于麻醉前给药时,其抑制腺体分泌的作用成为防治作用,而松弛平滑肌引起手术后腹胀、尿潴留就成为副作用。有些药物的副作用是可以预防的。如用麻黄碱防治支气管哮喘时,也能兴奋中枢神经系统,引起失眠。为了避免或减少副作用的产生,用麻黄碱防治哮喘时常与苯巴比妥合用。

2. 毒性反应 (toxic reaction) 是指用药剂量过大或用药时间过久或机体对药物特别

敏感而引起对机体有损害或危及生命的反应。根据中毒症状发生的快慢与接触药物的时间过程,分急性、慢性中毒。急性中毒是指一次或突然使用中毒剂量,引起危及机体生命的严重反应,如巴比妥类药物急性中毒可抑制呼吸中枢,导致缺氧甚至呼吸肌麻痹而死亡。慢性中毒多因长期用药,进入体内的药量超过排出体外的药量所致。各类药物的毒性反应不同,主要是对泌尿系统、消化系统、中枢神经系统、循环系统、血液及造血系统的损害。毒性反应一般是药物作用的加重,反应比较严重,危害较大,可预知,也是可以预防的。所以在用药过程中应注意给药剂量和用药时间,避免或减轻毒性反应的产生。

3. 三致反应 是指某些药物损伤细胞遗传物质所致的特殊毒性反应。常用于药物安全性的评估。

(1) 致突变 (mutagenesis): 是指某些药物可使 DNA 分子中碱基对排列顺序发生改变,或干扰 DNA 复制引起基因或染色体变异,称为基因突变。

(2) 致畸 (teratogenesis): 有的药物能影响胚胎的正常发育而形成畸胎,称致畸,如沙利度胺 (thalidomide, 反应停) 20 世纪 60 年代广泛用于早期妊娠反应,后来发现用过此药的孕妇分娩出的婴儿为四肢短小的“海豹症”畸形。因此,妊娠期妇女尤其在怀孕的头 3 个月应特别注意避免药物对胎儿的影响,如果必须用药时,可选用已知无致畸作用的药物。故新药在临床应用前,需先做致畸试验。

(3) 致癌 (carcinogenesis): 长期应用或接触某些药物可造成 DNA 或染色体损伤,使抑癌基因失活或原癌基因激活,致使正常细胞转化成癌细胞导致癌肿的发生,称致癌作用。故对需要长期应用或接触的药物,在提供临床应用前,应先做致癌试验。有些药物本身虽不致癌,但其在体内转化后的代谢产物却具有致癌作用,也应加以注意。

4. 过敏反应 (allergic reaction, allergy) 是指少数有过敏体质的患者对某些药物产生一种与药理作用无关的病理性免疫反应,又称变态反应。过敏反应的发生与药物剂量无关,不易预知,不同的药物可出现类似的症状。轻者表现为药热、皮疹、哮喘、血管神经性水肿等;重者可表现为剥脱性皮炎、过敏性休克等。致敏物质可能是药物本身或其代谢产物,也可能是药剂中杂质造成。对于易致过敏反应的药物或有过敏体质的患者,用药前应详细询问有无用药过敏史或做皮肤过敏试验,备好抢救药。凡皮肤过敏试验阳性或有过敏史者禁用。

5. 继发反应 (secondary reaction) 是指应用药物治疗疾病所引起的不良后果,如长期应用广谱抗生素后,体内敏感菌被抑制,而不敏感菌如耐药金葡菌、白色念珠菌等乘机大量繁殖,引起新的感染,出现假膜性肠炎、白色念珠菌病等,又称为继发感染。

6. 后遗效应 (residual effect) 是指停药后血浆药物浓度已降至阈浓度以下时残存的生物效应,如服巴比妥类药物次晨出现的头晕、嗜睡等现象。

7. 特异质反应 (idiosyncrasy reaction, idiosyncrasy) 是指少数患者对某些药物产生的遗传性异常反应。遗传因子对药动学的影响主要表现为对药物体内转化异常,可分为快代谢型 (EM) 及慢代谢型 (PM)。前者使药物灭活迅速,后者使药物灭活缓慢,因而影响血药浓度高低及效应强弱久暂。遗传因子对药效学的影响是在不影响血药浓度的情况下,而机体对药物的反应异常,如先天性缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD),这种患者服用治疗量的伯氨喹、硝基呋喃类、维生素 K、磺胺类药物等可致高铁血红蛋白症或急性溶血性贫血等反应。

8. 停药反应 (withdrawal reaction) 是指长期用药因减量太快或突然停药时有些患者出现一些原来疾病没有的症状,如肌痛、肌强直、关节痛、疲乏无力、情绪消沉,又称撤药反应。

9. 反跳现象 (rebound phenomenon) 是指长期用药因减量太快或突然停药所致原发病复发或加重的现象, 称为反跳现象。如长期服用苯巴比妥催眠时, 突然停药可使患者失眠症状加重, 甚至做噩梦。

四、药物作用机制

药物作用机制 (mechanism of drug action) 是药效学研究的重要内容, 是研究药物为什么起作用 and 如何起作用。将有助阐明药物的防治作用和不良反应, 并为临床护理用药提供依据。由于机体生理、生化功能的复杂性, 药物种类繁多, 性质各异, 因而药物作用的机制也是多种多样的, 有简有繁。根据药物的特性大致可分为以下几类。

(一) 非特异性药物作用机制

这类药物通过其本身理化性质如溶解度、解离度等, 借助渗透压作用、脂溶性或络合作用等, 改变细胞周围的理化条件而发挥疗效。因与药物化学结构关系不大, 作用机制较简单, 这类药物称为非特异性药物。如静脉注射甘露醇高渗溶液脱水利尿、消除脑水肿; 改变细胞周围环境的理化性质, 如抗酸药中和过多的胃酸治疗消化性溃疡等。

(二) 特异性药物作用机制

多数药物通过其自身结构的特异性, 与机体生物大分子的功能基团结合, 引发一系列生理、生化效应。这类药物的生物活性与其化学结构密切相关, 故称为结构特异性药物。

1. 影响机体的代谢过程 有些药物如维生素、无机盐或激素等, 其本身就属于机体正常代谢所必需的物质, 若缺乏或不足, 就可引起病症, 补充后即可纠正。如维生素 B₁ 可治疗脚气病, 铁剂可治疗缺铁性贫血。某些药物的化学结构与机体正常代谢物相似, 可掺入代谢过程中, 但不能产生正常代谢物的生理效应, 而是抑制或阻断其代谢, 如巯嘌呤阻止嘌呤类核苷酸形成而发挥抗癌作用。

2. 影响酶的活性 有些药物可通过加强或抑制某些酶的活性而发挥作用。新斯的明通过抑制胆碱酯酶的活性, 阻止乙酰胆碱的水解, 使体内乙酰胆碱浓度升高而发挥拟胆碱作用。苯巴比妥诱导肝药酶, 除加速自身代谢外, 还可加速其他药物的转化。

3. 影响神经递质和激素的功能 药物通过影响体内神经递质的合成、贮存、释放、摄取、灭活而发挥作用。如利血平通过耗竭肾上腺素能神经末梢去甲肾上腺素而发挥降压作用; 大剂量碘能抑制甲状腺素的释放, 而发挥抗甲状腺作用; 格列本脲通过促进胰岛素的释放而发挥降血糖作用。

4. 影响细胞膜的离子转运 细胞膜上有离子通道, 以控制 Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻ 等离子的跨膜转运。有些药物可直接作用于细胞膜上的离子通道而发挥作用, 如局部麻醉药能抑制神经细胞膜钠离子通道, 阻止 Na⁺ 内流, 从而阻断神经冲动的发生和传导, 产生局麻效应; 硝苯地平通过阻止 Ca²⁺ 内流, 从而影响心肌和血管平滑肌的功能而发挥作用。

5. 影响免疫功能 有些药物通过抑制或增强机体的免疫功能而发挥作用。如环孢素能抑制免疫功能, 通过干扰 T 细胞的增殖与分化, 产生抗排异作用; 聚肌胞能增强机体免疫功能, 从而提高机体抗感染的能力, 用于肿瘤的辅助治疗。

(三) 药物与受体作用机制

随着分子药理学的形成和发展, 绝大多数药物可通过影响受体来阐述药物的作用机制。

1. 受体 (receptor) 是指位于细胞膜表面、胞质或细胞核内具有特异功能的蛋白质

(糖蛋白、脂蛋白酶或大分子物质), 它能识别相应的配体 (ligand), 包括递质、激素或药物等, 并与其相结合, 形成配体-受体复合物而引起生理或药理效应的细胞成分。

2. 受体的类型 目前已知的受体类型有许多种。根据其存在的部位不同可分为: ①细胞膜受体, 有胆碱受体、肾上腺素受体、多巴胺受体、组胺受体、阿片受体、胰岛素受体等。②细胞质受体, 有性激素受体、肾上腺皮质激素受体等。③细胞核受体, 有甲状腺素受体等。很多受体存在有亚型, 如胆碱受体分 M 型 (M_1 、 M_2 、 M_3)、N 型 (N_1 、 N_2), 肾上腺素受体分 α 型 (α_1 、 α_2)、 β 型 (β_1 、 β_2 、 β_3)。组胺受体分 H_1 、 H_2 、 H_3 型。各种受体在体内具有特定的分布部位和功能, 同时具有特异的激动剂和拮抗剂。有些组织细胞可同时存在几种受体, 如心肌细胞膜上存在有胆碱受体、肾上腺素受体、组胺受体等。

近年来, 根据受体蛋白结构、信号转导过程、受体的位置、产生效应的性质等特点, 可将受体分为以下 4 类。

(1) G-蛋白耦联受体: 这类受体有许多种, 如 M 胆碱受体、肾上腺素受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体、阿片受体、前列腺素受体、嘌呤类受体等均需要 G-蛋白介导而发挥作用。G-蛋白 (G-protein) 是鸟苷酸结合调节蛋白的简称, 它存在于细胞膜内侧, 是由 α 、 β 、 γ 三个亚单位组成的三聚体。一种为兴奋性 G-蛋白 (G_s), 能激活腺苷酸环化酶 (AC); 另一种为抑制性 G-蛋白 (G_i)。G-蛋白还可介导心钠素及一氧化氮 (NO) 对鸟苷酸环化酶 (GC) 的激活作用。此外 G-蛋白对磷脂酶 A_2 (PLA_2)、磷脂酶 C (PLC)、 Ca^{2+} 、 K^+ 通道等有重要调节作用。受体可激活多个 G-蛋白, 一个 G-蛋白可以转导多个信号给效应器 (effector), 调节许多细胞功能。

(2) 离子通道受体 (又称配体门控受体): 包括 N 胆碱受体, 脑内 γ 氨基丁酸 (GABA) 受体、谷氨酸受体、甘氨酸受体等。它们存在于快反应细胞膜上, 当受体激动时离子通道开放, 使细胞膜产生去极化或超极化, 引起兴奋或抑制效应。如乙酰胆碱与 N 胆碱受体结合后, Na^+ 通道开放, Na^+ 内流, 细胞膜去极化, 肌肉收缩。

(3) 细胞内受体: 类固醇激素受体存在于细胞质内, 如糖皮质激素 (GCS) 与靶细胞胞浆内的糖皮质激素受体 (G-R) 结合, 形成 GCS-G-R 复合物, 活化的 GCS-G-R 复合物迅速进入细胞核内, 并与核内启动基因糖皮质激素反应成分相结合, 促使 DNA 转录为信使核糖核酸 (mRNA), 经翻译合成介导蛋白, 从而调节细胞的功能产生糖皮质激素的生理效应。甲状腺激素受体存在于细胞核内, 其功能与糖皮质激素功能大致相同。

(4) 酪氨酸激酶活性受体: 这类受体也属细胞膜受体, 如胰岛素受体、胰岛素样生长因子、血小板生长因子及上皮生长因子等受体均属这一类。这一类受体被激动后, 能促进酪氨酸残基的自我磷酸化而增强酪氨酸激酶的活性, 再作用于细胞内其他底物, 促进酪氨酸磷酸化, 激活细胞内蛋白激酶, 促进 DNA、RNA 和蛋白质的合成, 从而产生细胞生长、分化等效应。

3. 药物与受体结合的形式 药物与受体结合是通过氢键、离子键、分子间引力 (范德华力) 及共价键的形式结合。这种结合能力取决于药物与受体亲和力, 药物和受体结合后的复合物是可逆的。易解离的, 作用时间较短; 不易解离的, 作用时间持久。

4. 药物与受体结合的特点

(1) 特异性, 受体分子能准确识别相应的药物, 并与其结合, 从而产生特定的药理效应。

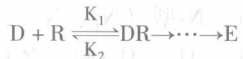
(2) 敏感性, 受体分子只占细胞极微小的一部分, 某些药物在极低浓度时, 即可与受

体结合,形成药物受体复合物,通过酶促反应的放大系统就可产生能观察到的药物效应。

(3) 饱和性,受体数目、分布区域有限,故药物与受体结合具有饱和性。

(4) 可逆性,药物与受体结合是可逆的,药物受体复合物不仅可以解离,而且解离的产物是药物原形,并非药物代谢产物。

5. 药物与受体结合的相互作用 一般可用下列公式表达:



药物(D),特异性受体(R),药物与受体复合物(DR),经过一系列的酶促连锁反应,产生效应(E), K_1 、 K_2 分别为结合与解离常数。药物与受体相互作用,遵循质量作用定律,药物与受体结合数量决定于受体周围的药物浓度以及单位容积内的受体数目,药物与受体结合的数目增加,作用随之增强。

6. 药物与受体结合的条件 药物与受体结合产生生物效应需要具备的两个条件,即亲和力和内在活性(效应力, intrinsic activity)。亲和力是指药物与受体结合的能力,亲和力大的药物与受体结合力强。内在活性是药物与受体结合后能激动受体产生效应的能力。据此药物可分为3类。

(1) 激动药(兴奋药, agonist):是指与受体既有亲和力又有内在活性的药物。如去甲肾上腺素与肾上腺素 α 受体既有亲和力又有内在活性。去甲肾上腺素与 α 受体结合,并激动 α 受体,产生收缩血管,升高血压的作用。

(2) 拮抗药(阻断药, antagonist):是指与受体有较强的亲和力,但没有内在活性的药物,如普萘洛尔与受体有亲和力,但无内在活性,它与受体结合不但不激动受体产生肾上腺素型效应,而是阻断拟肾上腺素药与受体结合。

(3) 部分激动药(partial agonist):是指有的药物与受体有较强的亲和力,但仅有微弱的内在活性,当单独应用时有较弱的激动作用,当有激动药存在时,则表现为拮抗作用。一般情况,药物只需与一少部分受体结合即可发挥最大效应($E_{\max}$),剩下未结合的受体称为贮备受体(spare receptor)。

7. 第二信使 受体在识别相应配体(第一信使)或药物并与其相结合,细胞内第二信使(second messenger)将获得的信息增强、分化、整合再传递给效应器,才能发挥特定的生理功能或药理效应。现已发现的第二信使有环磷腺苷(cAMP)、环磷鸟苷(cGMP)、肌醇磷酸酯(phosphatidylinositol)、钙离子(Ca^{2+})等。这些第二信使的增加,参与体内组织细胞的各种生物调控过程,将细胞外信息传递到细胞内的过程称为信号转导。

(1) cAMP:药物进入机体与 β_2 受体结合,激活腺苷酸环化酶(AC),促进ATP转变为cAMP。cAMP能激活蛋白激酶A(PKA),而使许多糖原合成酶、磷酸化酶、酯酶等活化并产生能量,激活 Ca^{2+} 通道,促进 Ca^{2+} 内流,引起神经、平滑肌、心肌等兴奋。cAMP受磷酸二酯酶(PDE)水解为5'-AMP后被灭活。茶碱类药物能抑制PDE,使细胞内cAMP增多而发挥作用。

(2) cGMP:是GTP经鸟苷酸环化酶(GC)催化的产物,其作用与cAMP相反,可使心脏抑制、血管舒张、腺体分泌等。cGMP也受PDE水解灭活。

(3) 肌醇磷酸酯:是一类重要的受体信号转导系统,药物与受体结合,通过G-蛋白介导激活磷酸酶C(PLC),PLC使4,5-二磷酸肌醇酯(PIP_2)水解为二酰甘油(DAG)