

药物相互作用

——原理和生化基础

周维书 刘泽培 等 编著

科学出版社

内 容 简 介

本书根据常见临床药物的组成和在人体内的变化,重点讨论复合用药时,药物在胃肠道、转运、代谢,以及在作用部位和排泄等过程中所产生的不利于治疗的相互作用。同时还着重介绍了社会药理学、药源性疾病与药物安全性等有关问题。书中内容理论联系实际,很适合广大临床医师、药师和护理人员等学习和参考。

药 物 相 互 作 用

——原理和生化基础

周维书 刘泽培 等 编著

责任编辑 尚久方

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码 100707

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1990年7月第一版 开本: 787×1092 1/32

1990年7月第一次印刷 印张: 12

印数: 0001—2 500 字数: 254,000

ISBN 7-03-001513-4/R·65

定价: 9.20元

前 言

药物相互作用的广义概念应包括临床上应用的两种或两种以上药物在化学和药理作用上产生相互影响，以致改变药物本身的理化性质和药理作用。这种改变包括对治疗有利和不利两方面。但临床上所指的药物相互作用，主要是指不利于治疗的合并用药所引起的药理相互作用。根据国内外已发表的资料，药物相互作用的内容主要以临床药理为主，但从生物化学和药物化学观点分析和讨论药物相互作用的原理和实际应用的专著则较少见。因为药理的相互作用不能离开药物分子的组成、结构及其与受体反应的生物化学基础，所以，只有将药物分子的基本化学结构和性质及其在体内的行为或解毒反应，与药物相互作用密切结合，才能更好地理论联系实际，指导临床药学的实践。

为避免药物之间不利的相互作用，还应开展对社会药学方面的研究，明确医生、药师、护理人员等职责范围及其工作联系与协作，从制度上和工作人员的职能与技术上把住临床安全用药这一关。

为此，本书第一章除介绍药物相互作用的基本概念和范围，还介绍了社会药学的部分内容。第二章是从临床药物分子的分类、所属功能基和化学键的基本性质出发，介绍药物分子在体内的行为和一般转变规律，以便认识哪些药物分子和功能基易在体内代谢和转化。结合这方面的知识，能更好地理解 and 掌握药物在各组织器官内相互作用的原理和实际，

指导临床用药。

接着，本书结合临床实际讨论了药物在胃肠道、转运、代谢、作用部位和排泄等过程中以及与营养物的相互作用。

药物发生有害相互作用，不仅难以达到治疗目的，甚至出现药源性疾病——这是本书第九章讨论的内容。

本书可供药师、医师、护理人员及有关教学和科研等工作参考。

周维书担任第一章的一部分和第二章全部的编写工作，并对全书加以修改和审核；其余各章均由刘泽培编写；徐照群、杨金庆和岳步星也参与了某些章节的编写。

因作者水平所限，书中不妥之处属意料中，尚祈同道在使用本书时能提出宝贵意见并加以指正，以便再版时补充和修改。

编著者

1988年9月 北京

目 录

第一章 药物相互作用与社会药学

一、药物相互作用及其分类	(1)
二、药效学相互作用	(2)
(一)药物相互作用的同化作用	(2)
1. 总和作用	(2)
2. 相加作用	(2)
3. 协同作用	(3)
(二)药物相互作用的异化作用	(2)
1. 异化协同作用	(3)
2. 敏感化作用	(3)
3. 拮抗作用	(3)
三、药物相互作用的社会药学基础	(4)
(一)社会药学	(5)
(二)医生与药物相互作用	(11)
(三)药师、护士与药物相互作用的关系	(13)
(四)社会及病人与药物相互作用的关系	(13)
(五)开展药物相互作用研究的必要性	(15)
四、药物相互作用的临床意义	(17)
(一)相加或协同作用	(18)
(二)竞争性拮抗作用	(19)
(三)化学性拮抗作用	(19)
参考文献	(20)

第二章 药物在体内的变化

一、临床药物分子的分类	(21)
(一)无机药物	(21)
1. 中性盐	(21)
2. 弱酸性盐	(21)
3. 弱碱性盐	(22)
4. 金属氧化物	(22)
5. 其它	(22)
(二)有机药物	(22)
1. 挥发性烃及卤代烃类	(22)
2. 中性小分子药物	(23)
3. 有机酸性药物	(23)
4. 有机碱性药物	(24)
5. 引入亲水基的药物	(25)
二、药物分子的稳定性	(26)
三、解毒反应	(27)
四、药物生物转化的第一步	(30)
(一)微粒体氧化反应	(30)
1. 羟化反应	(33)
2. N-去烷基作用	(35)
3. O-或S-去烷基作用	(35)
4. 去氨基作用	(36)
5. N-氧化作用	(36)
6. 偶氮和硝基化合物的还原	(36)
(二)线粒体氧化反应	(37)
1. 醇的氧化	(38)
2. 醛的氧化	(39)
3. 胺的氧化去氨	(40)

4. 嘌呤类氧化·····	(40)
5. 水解·····	(40)
五、药物代谢的第二步——结合作用·····	(45)
(一)与葡萄糖醛酸结合·····	(45)
(二)与硫酸盐结合·····	(48)
(三)酰胺的形成·····	(49)
(四)甲基化·····	(49)
六、药物与受体反应·····	(51)
(一)受体部位·····	(51)
(二)受体部位的结构·····	(54)
(三)药物与受体部位的反应·····	(56)
(四)药物-受体反应的化学键 ·····	(56)
1. 共价键·····	(57)
2. 比共价键弱的其它键型·····	(57)
3. 配位作用·····	(66)
参考文献·····	(68)

第三章 药物在胃肠道中的相互作用

一、药物吸收的生理基础·····	(69)
(一)胃肠道的生理特征·····	(69)
(二)胃肠道上皮细胞膜-生物膜屏障·····	(73)
(三)药物吸收机理·····	(74)
1. 被动扩散·····	(74)
2. 载体转运·····	(76)
3. 促进转运·····	(78)
4. 胞饮转运·····	(78)
5. 药物吸收的区域性·····	(78)
二、影响药物吸收的因素·····	(79)
(一)药物的理化性质·····	(80)

1. 药物的溶解性·····	(80)
2. 脂溶性与药物吸收的 pH 分布理论·····	(84)
(二) 剂型·····	(85)
(三) 生理因素·····	(86)
1. 胃肠道能动性·····	(86)
2. pH 值的改变·····	(89)
3. 胃肠疾病·····	(90)
(四) 食物对药物吸收的影响·····	(92)
三、胃肠道内药物相互作用·····	(93)
(一) pH 对药物的影响·····	(94)
(二) 剂型因素·····	(94)
(三) 药物之间的吸附作用·····	(96)
1. 活性炭和白陶土·····	(97)
2. 离子交换树脂·····	(98)
3. 抗酸药·····	(99)
4. 铋盐·····	(100)
(四) 配位作用·····	(101)
(五) 药物在肠道的代谢·····	(102)
(六) 食物与药物相互作用·····	(103)
参考文献·····	(106)

第四章 药物转运及其相互作用

一、药物与血浆蛋白结合的意义·····	(108)
二、血浆蛋白与药物转运·····	(112)
(一) 药物的体内分布·····	(112)
1. 分布容积·····	(112)
2. 肾衰对药物分布容积的影响·····	(113)
(二) 血浆蛋白·····	(115)
1. 疾病与血浆蛋白浓度变化·····	(116)

2. 药物—蛋白质键·····	(118)
(三) 影响药物与蛋白结合的因素·····	(129)
1. 血清 pH 值·····	(129)
2. 疾病·····	(130)
3. 年龄·····	(130)
4. 食物·····	(132)
三、药物在转运中的相互作用·····	(133)
(一) 药物的置换及其游离浓度的改变·····	(133)
(二) 药物在转运中的其它相互作用·····	(137)
1. 非甾体抗炎药物·····	(137)
2. 抗凝药物·····	(139)
3. 磺胺药物·····	(141)
4. 抗癫痫药物·····	(141)
参考文献·····	(142)

第五章 药物在代谢中的相互作用

一、药物代谢的酶学基础·····	(145)
(一) 肝微粒体氧化酶的组成及功能·····	(146)
(二) 其它药物代谢酶系统·····	(148)
二、促进药物代谢的相互作用·····	(148)
(一) 药物的酶诱导作用·····	(148)
(二) 苯巴比妥的酶诱导现象及其与其它药物的相互作用	
1. 苯巴比妥的酶诱导机理·····	(150)
2. 苯巴比妥治疗新生儿黄疸的机理·····	(150)
3. 苯巴比妥与其它药物·····	(151)
(三) 药物的酶促相互作用实例·····	(152)
1. 抗癫痫药物·····	(153)
2. 利福平·····	(155)
3. 烟和酒的酶诱导作用·····	(156)

三、抑制药物代谢的相互作用..... (159)

(一)药物的酶抑制作用..... (159)

(二)药物酶抑相互作用实例..... (163)

1. H_2 -受体阻滞剂与其它药物..... (163)

2. 普萘洛尔与苯并二氮草类..... (170)

3. 环孢霉素A与其它酶抑药物..... (171)

4. 口服避孕药与其它药物..... (172)

5. 维拉帕米与卡马西平..... (173)

6. 地尔硫草与安替比林..... (174)

7. 地齐莫尔与安定..... (175)

8. 酮康唑与肾上腺皮质激素类..... (175)

9. 双硫仑与咖啡因等药物..... (176)

四、改变肝血流量的药物相互作用..... (176)

1. 西咪替丁与普萘洛尔..... (176)

2. β -受体阻滞剂与利多卡因..... (177)

3. 食物与药物..... (177)

参考文献..... (180)

第六章 药物在作用部位的相互作用

一、药物作用与受体..... (183)

(一)受体的数目概念..... (184)

(二)受体的分类..... (185)

1. 胆碱受体..... (186)

2. 肾上腺素受体..... (188)

3. 多巴胺受体..... (189)

4. 阿片受体..... (190)

5. 5-羟色胺受体..... (191)

6. 组胺受体..... (191)

7. 苯并二氮草受体..... (192)

8. 前列腺素受体..... (192)

9. 其它受体·····	(192)
二、药物-受体作用的生化基础 ·····	(193)
(一)药物分子与受体反应的化学键 ·····	(193)
1. 共价键·····	(194)
2. 氢键·····	(194)
3. 静电引力·····	(194)
4. 偶极与离子偶极力·····	(195)
5. 疏水相互作用·····	(195)
(二)Clark-Ariens-Stephenson 模型 ·····	(195)
三、药物的同化作用 ·····	(196)
(一)心血管药物 ·····	(197)
1. β -受体阻断剂与其它药物的相互作用·····	(197)
2. 胍酞嗪与普利那特洛·····	(199)
3. 利尿剂与其它药物·····	(200)
4. 钙剂与强心苷的协同作用·····	(201)
(二)抗感染药物与其它药物的协同作用 ·····	(201)
1. 羧苄青霉素与棒酸·····	(201)
2. 头孢氨苄与溴己新·····	(202)
3. 庆大霉素与磷霉素·····	(202)
4. 头孢甲肟与甘露醇·····	(203)
5. 两性霉素B与环己亚硝脒·····	(203)
6. 万古霉素与利福平·····	(203)
7. 利福平与两性霉素B·····	(205)
8. 各种抗生素与缩宫素·····	(205)
(三)其它药物之间的协同作用 ·····	(205)
1. 纳布啡与扑热息痛·····	(205)
2. 色氨酸与曲拉唑酮·····	(206)
3. 普罗布可与消胆胺·····	(206)
4. 扑热息痛与阿司匹林·····	(206)

5. 苯巴比妥钠与纳洛酮·····	(207)
6. 痰易净与扑热息痛·····	(207)
7. 胆碱酯酶抑制剂与有机磷农药·····	(208)
四、肾上腺素能神经末梢的药物相互作用·····	(208)
(一) 去甲肾上腺素的活动·····	(209)
(二) 药物与单胺氧化酶抑制剂的相互作用·····	(210)
1. 苯丙胺、麻黄碱、哌醋甲酯及酪胺与 MAOI·····	(210)
2. 苯福林、苯丙醇胺和异丙肾上腺素与 MAOI·····	(210)
3. 三环类抗抑郁药与 MAOI·····	(211)
4. 胍乙啶与 MAOI·····	(211)
5. 左旋多巴与 MAOI·····	(211)
(三) 药物与三环类抗抑郁药的相互作用·····	(212)
1. 苯丙胺、麻黄碱和哌醋甲酯·····	(212)
2. 苯福林、苯丙醇胺和异丙肾上腺素·····	(212)
(四) 药物与胍乙啶的拮抗作用·····	(212)
1. 三环类药物与胍乙啶·····	(213)
2. 氯丙嗪与胍乙啶·····	(213)
3. 苯丙胺、麻黄碱和哌醋甲酯与胍乙啶·····	(213)
五、中成药与化学药物之间的相互作用·····	(213)
(一) 含醇中成药禁与水合氯醛同服·····	(213)
(二) 含钾中草药与保钾利尿药·····	(214)
(三) 含钙的中成药禁与强心苷合用·····	(214)
(四) 含麻黄碱的中成药禁与 MAOI 及苯丙胺合用·····	(214)
六、药物之间的拮抗作用·····	(214)
(一) 受体部位的药物拮抗作用·····	(215)
(二) 作用于不同部位的药物拮抗作用·····	(215)
1. 氨茶碱与普萘洛尔·····	(215)
2. 异烟肼与维生素 B ₆ ·····	(216)

(三)中成药与化学药物的拮抗作用·····	(216)
1. 含糖皮质激素样物质的中药与降糖药·····	(216)
2. 陈香白露片与阿司匹林·····	(216)
3. 含有酸性成分的中成药与碱性药物·····	(217)
4. 具有杀菌作用的中成药与乳酶生·····	(217)
参考文献·····	(217)

第七章 药物排泄及其相互作用

一、药物的胆汁排泄及肠-肝循环·····	(219)
(一)药物的胆汁排泄·····	(220)
(二)影响药物胆汁排泄的因素·····	(223)
(三)药物的肠-肝循环·····	(224)
二、药物排泄的肾脏基础·····	(227)
(一)药物在肾脏的排泄过程·····	(229)
1. 肾血流量与药物的排泄·····	(229)
2. 肾小球对药物的过滤作用·····	(231)
3. 肾小管对药物的分泌作用·····	(233)
4. 肾小管对药物的重吸收作用·····	(234)
(二)肌酐清除率·····	(236)
1. 肌酐清除率的概念·····	(236)
2. 肌酐的生物合成与药动学·····	(237)
3. 影响肌酐清除率的因素·····	(240)
4. 肌酐清除率与给药方案的关系·····	(241)
5. 肌酐清除率的测定与计算·····	(241)
(三)影响药物肾脏排泄的因素·····	(248)
三、药物在排泄中的相互作用·····	(253)
(一)在肾小球和肾小管部位·····	(253)
1. 竞争肾小管分泌·····	(254)
2. 锂盐与其它药物在重吸收中的相互作用·····	(257)

(二)改变尿液 pH 值.....	(259)
1. 尿液 pH 值对药物排泄的影响.....	(259)
2. 增加尿液 pH 值的药物相互作用.....	(261)
3. 降低尿液 pH 值的药物相互作用.....	(262)
四、药物的溶解性与分子间引力.....	(263)
(一)分子间引力.....	(263)
1. 静电力.....	(263)
2. 偶极与离子诱导偶极力.....	(265)
(二)药物与受体的作用力.....	(265)
(三)体液的 pH 与药物溶解.....	(266)
参考文献.....	(269)
第八章 药物与营养物的相互作用	
一、药物与维生素相互作用.....	(271)
1. 维生素 C.....	(271)
2. 维生素 B ₆	(273)
3. 叶酸.....	(273)
4. 维生素 D.....	(274)
5. 其它维生素.....	(275)
二、维生素的毒副作用.....	(276)
(一)脂溶性维生素.....	(276)
1. 维生素 A.....	(276)
2. 维生素 D.....	(278)
(二)水溶性维生素.....	(278)
1. 维生素 C.....	(278)
2. 维生素 B ₆	(280)
3. 烟酸.....	(280)
三、药物与无机元素相互作用.....	(280)
1. Fe ²⁺	(281)

2. K^+	(282)
3. Ca^{2+}	(282)
4. 其它无机元素.....	(282)
四、药物与营养物相互作用.....	(283)
1. 药物影响食物的摄取.....	(283)
2. 药物影响营养物的吸收.....	(284)
3. 药物影响糖代谢.....	(285)
4. 药物影响脂代谢.....	(286)
5. 药物影响蛋白质和氨基酸代谢.....	(287)
五、乙醇与营养物相互作用.....	(288)
1. 乙醇代谢.....	(288)
2. 乙醇对肝脏的毒性.....	(290)
3. 乙醇性营养不良.....	(291)
4. 乙醇所致的维生素缺乏.....	(292)
5. 乙醇对无机元素的影响.....	(293)
6. 乙醇对糖、脂肪和蛋白质的影响.....	(294)
7. 乙醇的其它毒性.....	(295)
参考文献.....	(295)

第九章 药源性疾病与药物安全性

一、药源性疾病.....	(297)
(一) 药物热.....	(298)
1. 药物热的流行病学.....	(298)
2. 药物热的特征与处理.....	(299)
3. 恶性热.....	(299)
(二) 过敏症和过敏性反应.....	(300)
1. 过敏反应的类型.....	(300)
2. 临床症状.....	(301)
3. 致敏药物.....	(301)
4. 血清样反应.....	(303)

(三) 药物所致皮肤疾病·····	(304)
1. 荨麻疹综合征·····	(304)
2. 紫癜·····	(305)
3. 皮肤对光敏感反应·····	(305)
4. 多形红斑症·····	(305)
(四) 药物所致脉管炎·····	(306)
1. 药物·····	(306)
2. 临床特征·····	(306)
3. 别嘌醇高敏症·····	(307)
(五) 药物所致的呕吐·····	(307)
1. 催吐药·····	(307)
2. 镇吐药·····	(308)
(六) 药物所致耳中毒·····	(309)
1. 致耳毒药物·····	(309)
2. 耳毒性机理·····	(310)
3. 临床处理·····	(310)
(七) 中枢抗胆碱综合征·····	(311)
1. 临床特征·····	(311)
2. 体温调节紊乱·····	(312)
3. 安定药物恶性综合征·····	(312)
4. 药物治疗·····	(312)
(八) 药物所致肾毒性·····	(313)

二、对特殊病人的药物治疗····· (314)

(一) 孕妇·····	(314)
1. 药物对胎儿的致畸性·····	(314)
2. 孕妇的用药问题·····	(317)
(二) 哺乳妇女·····	(319)
1. 进入乳汁的药物·····	(319)

2. 对哺乳婴儿有损伤的药物·····	(319)
(三) 老年人·····	(321)
1. 老年性药物综合征·····	(322)
2. 常用药物的毒副作用·····	(323)
三、常用药物的安全性·····	(325)
(一) 抗生素·····	(325)
1. 抗生素的分类·····	(325)
2. 抗菌谱·····	(325)
3. 抗生素的毒副作用·····	(325)
4. 抗生素的合理应用·····	(328)
(二) 抗组胺药·····	(330)
(三) H_2 -受体拮抗剂·····	(331)
1. 西咪替丁·····	(331)
2. 雷尼替丁·····	(332)
(四) 阿司匹林和非甾体抗炎药·····	(332)
1. 非甾体抗炎药的分类·····	(332)
2. 毒副作用·····	(333)
(五) 洋地黄·····	(334)
1. 一般副作用·····	(334)
2. 心脏毒性·····	(335)
3. 洋地黄的禁忌症·····	(335)
(六) 拟交感药物·····	(336)
1. 肾上腺素·····	(336)
2. 异丙肾上腺素·····	(336)
3. 多巴胺·····	(338)
4. 可乐定·····	(338)
(七) α -受体阻滞剂·····	(338)
1. 哌唑嗪·····	(339)