

眼科临床药理学

陈祖基 主编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科临床药理学 / 陈祖基主编. — 北京: 化学工业出版社, 2002. 8
ISBN 7-5025-3872-0

I. 眼… II. 陈… III. 眼病-药物-药理学 IV. R988.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 036943 号

眼科临床药理学

陈祖基 主编

责任编辑: 麻雪丽 周熹微

责任校对: 陶燕华

封面设计: 张 昊

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

三河市延风装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 38¼ 字数 962 千字

2002 年 8 月第 1 版 2002 年 10 月北京第 2 次印刷

ISBN 7-5025-3872-0/R·117

定 价: 75.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

京工商广临字 2002—21 号

《眼科临床药理学》编委会

主 编 陈祖基

副主编 徐 岩 王印其 陈 慷

编委会名单（以姓氏笔画为序）

王印其	河南省眼科研究所
王丽娅	河南省眼科研究所
刘祖国	中山医科大学中山眼科中心、北京大学眼科中心
吕 岚	北京同仁医院、北京眼科研究所
张 梅	中山医科大学中山眼科中心
张文华	北京同仁医院、北京眼科研究所
张俊杰	河南省眼科研究所
张惠蓉	北京大学第三医院
肖利华	北京武警总医院
邵 慧	北京同仁医院、北京眼科研究所
陈 悦	河南省眼科研究所
陈 慷	河南省眼科研究所
陈祖基	河南省眼科研究所
陈翠真	北京同仁医院、北京眼科研究所
庞广仁	河南省眼科研究所
祝 磊	河南省眼科研究所
赵家良	中国医学科学院 眼科研究中心、中国协和医科大学 北京协和医院
赵朝霞	河南省眼科研究所
徐 岩	河南省眼科研究所
徐锦堂	广州暨南大学医学院第一附属医院
高长风	河南省眼科研究所
高永峰	河南省眼科研究所
惠延年	中国人民解放军第四军医大学西京医院
童 绎	福建医科大学第一附属医院
谢雷克	河南省眼科研究所
董 冰	北京同仁医院、北京眼科研究所

序

眼科医师应战眼病的两大手段就是手术和用药。即使是手术治疗的眼病，同样也要适时用药。大学期间，一位外科教授在授课时给外科下的定义是，外科=内科+手术，其意义亦在此。故眼科医师在医疗实践中必须熟悉并恰当应用药物，以解除患者病痛。

在科学技术飞速发展的今天，眼科所用的药物及其药理作用，正如总体医学用药一样，可谓之林林总总，浩如烟海。眼科医师欲摆脱在用药中知其然而少知其所以然的模糊状态，案头颇需一册眼科用药的专著。陈祖基教授编著的《眼科临床药理学》正如久旱逢甘霖，给我们在临床医疗用药中提供了极其有价值的参考专著。

《眼科临床药理学》全面地阐述了眼科用药及其药理作用，其在眼局部及全身的吸收、分布和代谢过程；不同药物的药效及其应用途径和适应证；以及眼科新药的研究发展展望等。同时也汇入了陈教授潜心从事眼科药学研究数十年所积累的丰富经验。

陈祖基教授是我国眼科学界惟一一位专业从事眼科药学研究及其临床应用的专家，其权威地位为我国眼科学界所公认。参与本书“常见眼病的药物治疗”各章节的编著者，也都是我国眼科学界其专业领域叱咤风云的专家。不言自明，《眼科临床药理学》所展现给我们的是一本极具权威性而且实用的高级参考书。

为祝贺“眼科临床药理学”的出版，特为序。

中华眼科学会名誉主任委员

北京眼科研究所 教授 张士元

2001年12月

前 言

治疗疾病与合理用药密不可分，眼科临床用药也是如此，眼科疾病的诊断、预防和治疗都离不开药物。随着现代科学技术的迅猛发展，越来越多的现代新技术、新方法、新材料应用于眼科药物研究领域，促使眼科新药的开发、眼科药物的实验研究和临床治疗在不断革新，并取得了令人瞩目的成果，为眼科药理学的兴起和发展奠定了良好的基础。

目前，我国有关眼科药理学以及阐述眼科药物治疗的书籍尚不多见。为此，邀请国内十余位眼科药理学和眼科临床专家，在参阅国内外有关文献及《实用眼科药理学》的基础上，集眼科药理学和治疗学的最新进展，结合作者们的研究心得和临床实践经验，编著成《眼科临床药理学》一书，以期对我国眼科药理学和治疗学研究有所推动与促进。

本书分总论，眼科常用药物，常见眼病的药物治疗及药源性眼病等四篇，共 48 章。系统介绍了药物眼内药代动力学、眼用药物的作用及其机理、眼科用药的基本原则及常见眼病的药物治疗。眼科用药与临床其他学科用药虽有相同的一面，但也有独特之处。论述药物在眼内的吸收、分布、代谢及排除，对眼组织的作用及其机理，眼科临床疗效及其适应证，全身特别是眼局部的给药途径，以及可能引起的眼和全身不良反应等，就成为研究眼科临床药理学这门新兴学科的特有内容。

本书的编写旨在系统地介绍眼科药物的基础理论与临床应用。以期通过阅读此书，了解眼用药物的作用特点、临床适应证及可能出现的眼和全身不良反应，达到临床合理用药的目的；了解眼科药物治疗学的最新进展及新药发展方向，拓宽临床诊断、治疗思路，强化及丰富治疗手段，更好地造福于眼病患者。因此，本书可供眼科临床医师，药理学工作者及执业药师参考。

本书各篇章的编著者均为该领域有造诣的专家与学者，书中许多内容是他们多年从事临床科研工作的经验总结，因而增加了本书的先进性和实用性。尤其在常见眼病的药物治疗篇章里，写作风格迥异，立论各具匠心，把内容丰富、新颖实用的临床用药经验呈现给了读者。

由于眼科临床药理学研究正在发展之中，尚需不断完善，加之作者各自的实践与经验有其局限性，书中难免有缺点及错误，殷切期望同行们不吝指教。

陈祖基

目 录

第一篇 总 论

第一章 眼科药物治疗学发展史和研究范畴	1	一、给药途径	30
一、眼科药物治疗学的发展史	1	二、联合用药与药物相互作用	31
二、眼科药理学研究范畴	2	三、病人生理因素	32
第二章 药物对机体及眼的作用	3	四、病理状态	34
一、药物的基本作用	3	第六章 眼用药物剂型	35
二、药物作用的基本规律	3	一、滴眼液和眼膏	35
三、药物作用的机制	5	二、眼用注射液	36
第三章 药物的眼内过程	7	三、新型眼部给药系统	37
一、眼用药物的吸收	7	第七章 眼科新药临床研究	44
二、药物在眼内的分布	17	一、新药的概念和分类	44
三、药物在眼内的排出	18	二、眼科新药临床研究的目的和分期	46
四、药物在眼组织内的代谢	19	三、眼科新药临床研究前的准备	46
第四章 滴眼剂的眼内药代动力学	22	四、I期临床试验	47
一、结膜囊内药代动力学	22	五、II期临床试验	49
二、眼内药代动力学	23	六、III期临床试验	52
三、药效反应与眼内药代动力学	26	七、IV期临床试验	52
第五章 影响药物作用的因素	30	八、新药临床试验的设计	52

第二篇 眼科常用药物

第一章 抗菌药物概论	55	十、林可霉素和克林霉素	103
一、正常菌群和眼科临床常见病原菌	55	十一、夫西地酸	104
二、机体、药物与病原体间的相互关系	56	第三章 化学合成抗菌药物	106
三、药物敏感试验	57	一、喹诺酮类 (Quinolones)	106
四、化疗指数和抗菌谱	57	二、磺胺类及磺胺增效剂	111
五、耐药性	58	三、甲硝唑和替硝唑	115
六、抗菌作用机制	58	第四章 抗结核药	118
第二章 抗生素	60	第五章 抗真菌药	123
一、青霉素类	60	一、抗真菌抗生素	123
二、头孢菌素类	71	二、抗真菌化学合成药	126
三、其他 β -内酰胺类抗生素	82	第六章 抗病毒药物	136
四、大环内酯类	84	一、非选择性抗疱疹病毒药物	136
五、氨基糖苷类抗生素	87	二、选择性抗疱疹病毒药物	145
六、多肽类抗生素	94	三、广谱抗病毒药物	161
七、四环素类	98	四、其他抗病毒药物	162
八、氟霉素类	100	五、干扰素及其诱生剂	163
九、利福平	102	第七章 抗肿瘤药物和抗增殖药物	167

一、烷化剂	167	一、全身高渗脱水剂	313
二、抗代谢药物	168	二、眼局部高渗脱水剂	316
三、抗肿瘤抗生素	170	第十七章 青光眼视神经保护药	318
四、植物药和其他药物	172	一、钙离子通道阻滞剂	319
第八章 糖皮质激素	175	二、兴奋性毒素和 NMDA 受体拮抗剂	327
一、主要药理作用	176	三、神经生长因子	329
二、眼内通透性	178	四、一氧化氮途径的抑制剂	329
三、临床应用	180	五、抗氧化剂	330
四、不良反应	186	第十八章 抗青光眼滤过术的辅助药物	332
五、眼科常用的几种皮质激素药	192	一、抗代谢药物	332
第九章 非甾体激素消炎药	197	二、其他类药物	338
一、参与炎症反应的化学介质	197	第十九章 扩瞳药和睫状肌麻痹药	342
二、眼科常用的非甾体消炎药	199	第二十章 影响血凝系统和血管的药物	353
第十章 影响免疫功能的药物	211	一、抗凝血药和溶血栓药	353
一、免疫抑制药	211	二、促凝血药和止血药	360
二、免疫增强药	226	三、血管扩张药	365
三、抗变态反应药	230	第二十一章 眼科手术用药	371
第十一章 拟肾上腺素药物	239	一、局部麻醉药	371
一、主要作用于 α 受体的拟肾上腺素药	240	二、手术前用药	377
二、作用于 α 受体和 β 受体的拟肾上腺素药	246	三、术中用药	390
第十二章 肾上腺素受体阻断药	253	四、术后用药	394
一、 β 肾上腺素受体阻断药	253	第二十二章 影响眼组织代谢的药物	396
二、 α 肾上腺素受体阻断药	267	一、维生素类	396
第十三章 拟胆碱药物	270	二、微量元素	406
一、拟乙酰胆碱药	270	三、酶及生物制品	408
二、节后拟胆碱药	272	第二十三章 生长因子	416
三、作用于胆碱酯酶的药物	278	第二十四章 其他类药物	426
第十四章 碳酸酐酶抑制剂	285	一、杀菌、收敛、腐蚀药	426
一、全身应用的碳酸酐酶抑制剂	286	二、促进吸收药	430
二、眼局部应用的碳酸酐酶抑制剂	293	三、螯合剂	431
第十五章 前列腺素衍生物	301	四、染色剂	435
第十六章 高渗脱水剂	312	五、组织黏合剂	437

第三篇 常见眼病的药物治疗

第一章 感染性眼表疾病的药物治疗	440	四、角膜移植术后免疫排斥反应	453
一、细菌性角膜炎	440	第三章 干眼症的药物治疗	455
二、真菌性角膜炎	443	一、概述	455
三、病毒性角膜炎	445	二、泪液缺乏性干眼的治疗	455
四、棘阿米巴性角膜炎	446	三、蒸发过强型干眼的治疗	460
第二章 非感染性眼表疾病的药物治疗	448	四、泪液动力学异常型干眼的治疗	461
一、结角膜变性疾患	448	第四章 眼化学伤的药物治疗	463
二、过敏性结膜炎	450	一、急症处理	463
三、蚕食性角膜溃疡	452	二、急症处理后的药物治疗	463

第五章 青光眼的药物治疗	469	三、常见黄斑病变的药物治疗	515
一、闭角型青光眼的药物治疗	469	第十一章 病毒性视网膜炎的药物治疗	522
二、开角型青光眼的药物治疗	473	一、急性视网膜坏死综合征	522
第六章 白内障的药物防治	480	二、巨细胞病毒性视网膜炎	526
一、概述	480	第十二章 视神经疾病的药物治疗	533
二、防治老年性白内障药物	480	一、视神经乳头炎、球后视神经炎	533
三、防治糖尿病性白内障药物	483	二、视乳头血管炎	535
四、后发障的药物防治	485	三、缺血性视神经病变	535
五、防治白内障的中成药	486	四、外伤性视神经病变	537
第七章 眼内感染的药物治疗	488	五、视乳头水肿的药物治疗	538
一、致病微生物	488	六、视神经萎缩	539
二、临床表现与诊断	488	七、Leber 氏病	539
三、药物治疗	488	八、中毒性视神经病变的药物治疗	540
第八章 改善视网膜微循环障碍的药物	492	第十三章 眼眶疾病的药物治疗	542
一、微循环概述	492	一、眼眶病概述	542
二、视网膜微循环障碍的原因	492	二、眼眶病的药物治疗	544
三、眼微循环障碍的表现	494	第十四章 眼部肿瘤的药物治疗	553
四、改善视网膜微循环的药物	494	一、视网膜母细胞瘤	553
第九章 增生性玻璃体视网膜病变的药物		二、葡萄膜恶性黑色素瘤	555
治疗	503	第十五章 抗菌药物在眼科临床的合理	
一、病理和药物治疗原则	503	应用	557
二、药物治疗	505	一、抗菌药物的选择	557
三、结束语	509	二、抗菌药物间的联合应用	561
第十章 黄斑部疾病的药物治疗	511	三、抗菌药物与糖皮质激素等消炎药物的	
一、黄斑病理生理学特点	511	联合应用	562
二、治疗黄斑病变的常用药物	512		

第四篇 药源性眼病

第一章 概述	564	五、口服避孕药	569
一、眼组织在机体器官中所居的特殊		六、化疗药物	570
地位	564	七、孕期用药可能引起先天性眼畸形的	
二、药源性眼病的历史回顾	564	药物	575
三、对药源性眼病研究的重视	565	附录	578
第二章 引起药源性眼病的主要药物	566	一、药物浓度与计量的计算	578
一、吩噻嗪类安定药	566	二、药物的比例浓度与百分比的关系	579
二、心血管系统药物	567	三、法定计量单位	579
三、糖皮质激素（详见有关篇章）	568	中文药名索引	581
四、非甾体激素消炎药	568	外文药名索引	591

第一篇 总 论

第一章 眼科药物治疗学发展史和研究范畴

一、眼科药物治疗学的发展史

在古代（约公元前 1 000 年），国外主要用蓝铜矿、绿青、硫酸铜、硝酸盐、蜂蜜等治疗各种眼病。Cajus Plinius Secmidus（公元 23~79 年）在其名著《自然史（*Naturalis historia*）》中，记述了用 *Anagallidis* 的汁液滴眼有散瞳作用。公元 1 世纪时，希腊人 Pedanius Dioscorides 在其药物学著作中记述了用白色、金黄色和网状三种曼陀罗（*Hyoscyamus albus, aureus, reticulatus*）为眼炎的镇痛剂。也有用罂粟汁等镇痛的，还应用了许多矿物药，如氧化亚铅、氧化铁等。

我国古代眼科药物发展较早，如先秦古书《山海经》中收载药百余种，其中治疗眼病的有 7 种；《神农本草经》是我国最早也是全世界第一部药物学著作，成书于公元 1 世纪前后，收载药物 365 种，其中眼科药物 70 多种（明目药 40 余种，治疗眼病药 30 余种），书中所载的黄连、秦皮等，至今仍是中医眼科的常用药物。治疗眼病的主治药物有①青盲：空青、决明子、菟实等；②目痛、目赤痛：石胆、黄连、决明子等；③目翳：长石、瞿麦、秦皮等；④伤眦：黄连等；⑤泪出、多涕泪：菊花、决明子、苦参、白芷等；⑥眼赤白膜：决明子、秦皮等；⑦风邪目盲：防风等；⑧目瞑：伏翼等；⑨目欲脱：菊花等；⑩面目浮肿：葱实、蓼实、郁李仁、泽泻等等。孙思邈所著《千金方》（公元 652 年）对眼病治疗除内服药外，还介绍了洗眼法、滴眼法等局部用药。内服药主要为含维生素丰富的营养药，外用药主要有黄连、秦皮、食盐等；唐朝（公元 659 年）修订的《新修本草》收载药物 844 种，较《神农本草经》增加药物 479 种，所增药物中明目药 30 余种，治疗眼病药 20 余种。如龙脑香明目去目赤翳，诃梨勒实核治风赤眼痛等；历代药物学家对本草都有新的增补，1596 年（明代）李时珍著《本草纲目》，收载药物 1 892 种，其中眼科药物 400 多种，计明目药 120 余种、治疗用药 300 余种，并附有历代名方和作者经验良方，表明眼科药物治疗已有很大发展。

John Ray（1686）首先记述了当颠茄叶用于邻近眼旁的小脓肿时，可引起瞳孔散大。约 100 年后，分别有 3 个独立的报告推荐将其用于白内障摘除术。

Mein（1831）提取出阿托品，1856 年用于治疗虹膜炎；1863 年 Thomas Fraser 发现毒扁豆浸出液引起瞳孔收缩，次年 Jobst 和 Hesse 分离得生物碱，定名毒扁豆碱（又名依色林），被 Laqueur（1875）用于治疗青光眼；1871 年 Hardy 从毛茛属植物叶中提取得毛茛碱（又称匹罗卡品），1877 年 Weber 描述了本品对瞳孔、汗腺和唾液腺的作用，引用于眼科，治疗青光眼；Niemann（1860）获得可卡因纯品，Karl Koeller（1886）首先将其用于眼科，证明了它的局麻作用等等。显示了近代眼科药物治疗的发展。

20 世纪 30 年代磺胺类药物的合成，40 年代青霉素等抗生素的相继问世，使各种感染性眼病得以很好控制，不再是失明的主要原因。50 年代，随着糖皮质激素类药物的广泛应用，

使过去难治的葡萄膜炎、角膜基质炎等眼科炎症性疾患有了治疗方法。眼病药物临床治疗和实验研究取得了可喜的成果，为眼科药理学的兴起和发展奠定了良好基础。

1963 年 Ellis 等合著的《眼科治疗学和药理学手册》和 1966 年 Havener 著的《眼科药理学》的相继问世，代表了现代眼科药理学的兴起。在 30 余年的时间内，眼科药理研究蓬勃发展，至今方兴未艾。陆续问世的眼科药理专著已有 10 余部。1985 年 Chiou 主编的《眼科药理学杂志》出版（1995 年更名为《眼科药理学和治疗学杂志》），更进一步促进了眼科药理研究的发展。我国第一部专题性阐述常见眼科药物药理专著《眼科药物药理》，由陈祖基编著，于 1982 年出版。1993 年出版了《实用眼科药理学》，它对我国眼科药理学的形成和发展起到一定推动作用，也为眼科临床合理用药提供了理论依据。

二、眼科药理学的研究范畴

眼科药理学是药理学的一个新分支，它的主要任务在于论述药物对眼组织（包括机体其他组织及病原体）的作用及其机制（称眼科药效学，Ocular Pharmacodynamics），探讨药物在眼组织内吸收、分布、生物转化及排除等过程（称眼科药物动力学，Ocular Pharmacokinetics），研究药物治疗的眼科临床疗效和适应证（称眼科治疗学，Ocular Therapeutics），以及了解全身或眼局部用药后可能引起的眼部及全身不良反应（称眼科毒理学，Ocular Toxicology）。在澄清上述问题的基础上，以求达到指导临床合理用药的目的。同时也为寻找新药、发掘祖国医学遗产或老药新用提供线索和科学依据。

（陈祖基）

主要参考文献

- 1 毕华德，陈耀真，程之范．眼科学的发展．见：毕华德主编．眼科全书（第一卷）．北京：人民卫生出版社，1965. 3～51
- 2 杨钧．眼科学发展史．见：李凤鸣主编．眼科全书（上）．北京：人民卫生出版社，1996. 3～30
- 3 陈祖基．实用眼科药理学．北京：中国科学技术出版社，1993. 1～2
- 4 Sharir M. The history of ocular pharmacology. In: Zimmerman TJ et al. Eds. Textbook of ocular pharmacology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. 3～8

第二章 药物对机体及眼的作用

一、药物的基本作用

(1) 兴奋性的改变 药物作用是在机体原有生理、生化机能的基础上产生的（不产生新的功能）。凡能使机体功能增强的称为兴奋作用，反之，则称为抑制作用。例如毛果芸香碱兴奋睫状肌使之收缩，阿托品抑制睫状肌而使其松弛；又如催眠药可降低机体中神经系统的兴奋性而使入睡；再如咖啡因可提高其兴奋性而有精神振奋作用。

(2) 新陈代谢的变化 有些药物的作用是通过改变机体的新陈代谢发生的。例如乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂，通过抑制碳酸酐酶影响房水形成的正常代谢过程，使房水生成减少，降低眼压，治疗青光眼；毒扁豆碱的作用主要是可逆性地和胆碱酯酶结合，使此酶不再能水解乙酰胆碱，结果体内乙酰胆碱暂时积聚，表现为乙酰胆碱样作用引起缩瞳、降眼压。

(3) 杀灭或抑制病原微生物 有一些药物对宿主无明显毒性，但却能通过干扰病原体的代谢抑制其生长繁殖，从而有利于机体发挥抗病机能，达到消灭或排除病原体的目的。如细菌、真菌、衣原体、病毒等感染性眼病的药物治疗。

二、药物作用的基本规律

1. 药物作用的选择性

很多药物在适当剂量时对某一组织或器官发生作用，而对其他组织或器官很少或几乎不发生作用，这就叫做药物作用的选择性。例如化学治疗药物主要是对病原微生物发生抑制或杀灭作用，而对宿主作用很小。青霉素 G 对多数革兰阳性细菌的最低抑菌浓度为 $0.06\mu\text{g}/\text{ml}$ ，即使超过这种浓度 100 倍，也可为人体所耐受，不出现毒性反应。

2. 药物作用的二重性

用药的目的在于防治疾病，凡符合用药目的而能达到防治效果的作用叫做治疗作用。由于药物作用的广泛性，其余不符合用药目的，甚至给病人带来痛楚的反应统称为不良反应。在某些情况下，这两种结果会同时出现，这就是药物作用的二重性。医生用药要充分发挥药物的治疗作用，避免或减少不良反应的发生。药物的不良反应包括如下内容。

(1) 副作用 副作用是指药物在治疗剂量下出现与治疗无关的作用，可能给病人带来不适或痛楚。如乙酰唑胺口服后能抑制房水分泌，降低眼压，治疗青光眼，但同时也出现四肢发麻和刺痛感，全身不适征候群（疲劳、体重减轻、情绪抑郁、性欲减低、思睡等），胃肠道反应（金属样味觉、恶心、消化不良、腹泻、腹部痉挛）等。一般都较轻微，多是可以恢复的功能性变化。产生副作用的药理基础是药物作用的选择性低，作用范围广。当某一作用被用为治疗目的时，其他作用就成副作用。因此副作用是随治疗目的而改变，往往同时出现，难以避免，但又可预测。例如阿托品同时有心率加快、抑制腺体分泌和平滑肌松弛等作用，利用其中之一作治疗目的时，其余两种作用就成为副作用。

(2) 毒性反应 绝大多数药物都有一定毒性。毒性反应是药物在超过极量时引起生理、生化机能和结构的病理变化，可在各个系统器官或组织出现。毒性反应的性质各药不同，但

其严重程度随剂量增高而加强。一般是在超过极量时才会发生，但某些病人由于遗传缺陷、病理状态或合用其他药物以致敏感性增加，在治疗量也可出现毒性反应。总之，剂量不当是引起毒性反应的主要原因，控制剂量或给药间隔时间以及注意剂量个体化是防止这类反应的主要措施。毒性作用可能立即发生，也可能在长期蓄积后逐渐发生，前者称为急性毒性，后者称为慢性毒性。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能，慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌、致畸胎、致突变等三致反应也属于慢性毒性范畴。

(3) 继发性反应 是继发于治疗作用后的一种反应，即药物发挥治疗作用的不良后果，因此又称治疗矛盾。如长期使用广谱抗生素后，由于肠道正常菌群的变化，敏感细菌被消灭，引起不敏感菌如葡萄球菌或真菌大量繁殖，导致葡萄球菌肠炎或念珠病等继发感染。

(4) 变态反应 药物变态反应是机体受药物刺激后发生的异常免疫反应。药物为低分子化学物质，本身不具抗原性，但有些药物具有半抗原性，能与高分子载体蛋白结合成完全抗原，从而引起免疫反应。此反应仅见于少数个体，可能是由于易感个体代谢机能不同，或对免疫反应的遗传控制不同所致。药物引起变态反应的共同特点是①在有的病人血内可发现抗体，并可在皮试时引起阳性反应；②药物不同，症状相同，常见症状为发热、皮疹，一般不严重，但也可引起过敏性休克或其他严重反应；③反应的发生与剂量无关或关系较小，常用量或极小量都可发生；④在病人出现反应前常先接触过药物，引起敏感化。

(5) 特异质反应 特异质反应曾作为许多原因不明的药物不良反应的总称。目前认为，特异质反应大多是由个体生化机制异常所致，且多与遗传有关。例如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏是一种遗传性生化缺陷。G-6-PD缺乏患者在服用某些药物时，有可能引起溶血。

3. 药物剂量-效应关系

药物剂量-效应关系简称量效关系，是指在一定范围内，同一药物的剂量（或浓度）增加或减少时，药物效应也相应增强或减小。

(1) 剂量 药物所用的分量称为剂量。药物剂量不同，机体反应程度也不一样。如果药物剂量过小，不能达到阈值，就不会产生任何效应。当剂量加大达到应有阈值时，药物效应就开始出现，这一剂量称为阈值量或最小有效量。比最小有效量大并对机体产生明显效应，但不引起毒性反应的剂量，称有效量或治疗量。其中对50%个体的有效量称为中数有效量或半数有效量，用 ED_{50} 表示。

大大超过有效量并能引起毒性反应的剂量称为中毒量。其中引起毒性反应的最小剂量称为最小中毒量。比中毒量大，除引起病理现象外，还能导致死亡，这种剂量称为致死量。引起50%个体死亡的剂量称为中数致死量或半数致死量，用 LD_{50} 表示。

(2) 药物治疗指数 是指药物致死量（或中毒量）和有效剂量（治疗剂量）的比值(LD/ED)。治疗指数的大小可以估计一个药物的安全程度，指数越大安全程度越高。在实验研究中往往是以半数致死量(LD_{50})和半数有效量(ED_{50})的比值(LD_{50}/ED_{50})作为测定指标。但在临床上所希望的是疗效达到100%，毒性反应或致死作用为0。但100%和0在理论上是不可可能的，因而选用了 ED_{99} 或 ED_{95} 与 LD_1 或 LD_5 分别代表疗效和毒性反应，这样，治疗指数可表示为 LD_1/ED_{99} （或 LD_5/ED_{95} ），将它称为安全范围或许较为合适。

4. 药物时间-效应的关系

药物效应不一定立即发生，也不是永久不变的。时间不同，药物效应也会不同。这种时间与效应的关系称为时效关系。因此，在某一瞬间药物效应的大小不但取决于剂量的大小，

而且也与药物与组织接触的时间有关。

药物时效关系可用曲线表示，如图 1-2-1 所示。一般有下列几个时期。

(1) 潜伏期 无论整体或离体动物组织，给药后都需经过一段时间才开始出现效应。这段时间称为潜伏期。对于整体动物，它主要包括药物从给药部位吸收入血（或眼组织），并在作用部位达到有效浓度所需的时间。潜伏期的长短主要取决于给药途径、药物的吸收与分布速度以及转化为活性代谢物的速度等。

(2) 高峰期 药物效应达到高峰值的时间。它主要反映药物吸收超过消除，使血药浓度逐渐上升到最大浓度的时间。

(3) 持续期 从药物效应开始出现直至效应刚刚消失之间的时间。它反应血内药物开始达到有效浓度直至消除速度超过吸收速度，从而使血药浓度逐渐下降至最小有效浓度的时间。持续期的长短主要取决于药物消除的速度，同时也受吸收过程的影响。

(4) 半衰期 可分为血浆半衰期及生物半衰期。血浆半衰期是指药物的血浓度下降一半所需的时间，它反映药物在体内的消除速度；生物半衰期是指药物效应下降一半所需的时间，它反映药物在体内生物效应的消除速度。

每一种药物都有其半衰期，同一药物对于不同个体其半衰期亦有差异。临床上可按半衰期来判定给药方案。如磺胺异恶唑的半衰期为 6 h，每日给药 4 次；磺胺甲氧嗪的半衰期为 37 h，每日给药 1 次。这样既可维持有效血药浓度，又不致发生蓄积中毒。

(5) 残留期 当药物主要效应消失，血内药物降至最小有效浓度以下之后，体内的药物并未完全消除，且达到完全消除还需要一段时间，这段时间称为残留期。

在残留期内如果给予同一药物，则血内药物浓度会比预计的水平高，药物的效应也会加强。如果给予另一药物，也可能出现协同或拮抗作用。

5. 药物作用的差异性

个体与个体之间，甚至同一个体在不同的时间内，对于同一药物的反应也不相同。这种不同可以表现为质的方面，但主要在量的方面。不同个体需要不同剂量才能产生同等效应，这种差异称为个体差异或差异性。

显然，每个个体对药物的敏感性不同，其中表现特别敏感的称为高敏性或高反应性，特别不敏感的称为耐受性或低反应性。

由于药物作用个体差异的存在，因此，在临床用药时必须根据病人情况，选择适当剂量，注意剂量个体化的原则。

三、药物作用的机制

药物作用机制是指药物为什么起作用 and 如何起作用的问题。要回答此问题主要依靠客观实验资料。近年来，我们在这方面进行了大量的工作并取得了很大进展。了解药物作用的机制，对医师来说可以加深理解药物作用，指导临床实践；对药理工作者可以为寻找新药提供线索。

根据药物作用的性质，可以把它们分成特异性和非特异性两大类。非特异性作用一般与

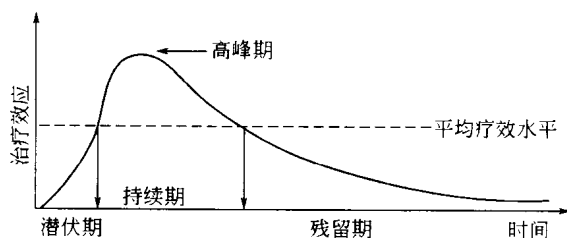


图 1-2-1 药物时效关系曲线图

药物的理化性质如离子化程度、溶解度、表面张力等有关，而与它们的化学结构关系不大。例如抗酸药通过简单的化学中和作用使胃液的酸度降低，治疗溃疡病；又如甘露醇高渗溶液迅速注入血液循环，由于高渗透压吸收水分的作用，达到降低眼压和颅内压的目的。特异性作用则不然，和分子整体结构有密切的关系。凡具有相同有效基团的药物，一般都具有类似的药理作用。有效基团的改变或取消，往往能使药物的作用强度或作用性质发生很大的变化。绝大多数药物都属于这一类。这类药物作用机制大体有下述三种学说。①受体学说；②参与或干扰代谢过程；③作用于细胞膜。

上述几种作用机制不是绝对区分、互不相关的。药物作用过程是一系列生理、生化过程的连锁反应。对药物作用机制的认识已从器官水平深入到细胞水平、亚细胞水平及分子水平。因此不应将有关药物作用机制的学说看成是固定不变的、完美的，而应视为发展的、逐渐趋向完善的理论。

(陈祖基)

主要参考文献

- 1 陈祖基. 实用眼科药理学. 北京: 中国科学技术出版社, 1993. 1~2
- 2 孙家钧. 药物效应动力学. 见: 江明性主编. 药理学. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 4~18
- 3 Taylor P. Cholinergic agonists. In: Gilman AG et al. Eds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990. 122~130
- 4 Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox; A preliminary report. Amer J Ophthalmol, 1954, 37: 13~15
- 5 Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitor side effects; serum chemical analysis. Arch Ophthalmol, 1977, 95: 1378~1382
- 6 Benz FW. Pharmacodynamics: Drug-receptor interactions. In: Zimmerman TJ et al. Eds. Textbook of ocular pharmacology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. 9~34
- 7 Loewenstein A and Lazar M. Drug reactions not mediated via receptors. In: Zimmerman TJ et al. Eds. Textbook of ocular pharmacology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. 35~39

第三章 药物的眼内过程

在药物防治疾病的过程中，存在着人体与药物相互作用的辩证关系。一方面药物影响机体生理、生化功能产生效应；另一方面人体的组织器官也不断地作用于药物，使药物发生变化。从药物进入机体至排出体外，称药物的体内过程。这个过程包括药物在体内的吸收、分布和排泄，统称为药物在体内的转运；而药物在体内的代谢则称为转化。这些动态变化的相互关系见图 1-3-1。

药物的眼内过程主要研究眼对药物的吸收、分布、转化和排出的规律。眼用药物的吸收包括：局部用药的眼内吸收（分角膜吸收又称角膜通透性和非角膜吸收）、局部用药的全身吸收（图 1-3-2）和全身用药的眼内吸收（眼内通透性）。

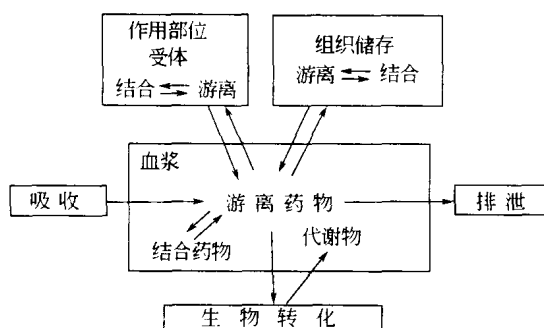


图 1-3-1 药物体内代谢过程示意图

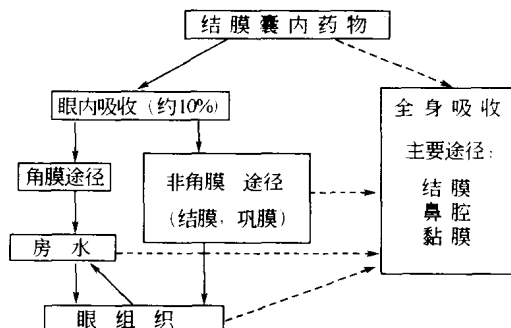


图 1-3-2 眼局部用药的吸收

一、眼用药物的吸收

（一）局部用药的眼内吸收

1. 药物在结膜囊内的浓度变化

滴眼剂滴入结膜囊内的药物，首先必须与泪液混合才能达到眼球表面，然后向眼内转运。因此，泪液的分泌与排出，泪液的容量及分布对结膜囊内药物的吸收起着决定作用。

（1）泪液 通常结膜囊内泪液量约 $7\sim 10\mu\text{l}$ ，角膜前泪液约占 $1\mu\text{l}$ ，其余分布在睑缘和睑结膜。角膜前泪膜约厚 $7\sim 9\mu\text{m}$ ，分三层。最外层为睑板腺分泌的油层，防止泪液蒸发；深层与角膜上皮连接是类粘层；二者之间为液层。泪膜通常是停滞层，仅由瞬目运动与睑缘泪液混合。正常状态下的泪液分泌量为 $1\mu\text{l}/\text{min}$ 。

（2）滴眼液在眼结膜囊内的稀释和排出 滴入结膜囊内的药液立刻被泪液稀释。据测定结膜囊的最大液体容量为 $20\sim 30\mu\text{l}$ 。除去 $10\mu\text{l}$ 的正常泪液，最多只能容纳 $20\mu\text{l}$ 的药液，多余的药液在与泪液混合前即已大部溢出眼外。

在结膜囊内已与泪液混合的药液，也只剩一小部分转运入眼，大部分随泪液从泪小管排出（据测定，排出速率约比药物吸收入眼的速率快 100 倍）或经眼睑及结膜血管吸收入血液系统。由此可知，滴眼液的生物利用度（bioavailability）是很低的（约 $1\%\sim 7\%$ ）。

（3）眼局部用药的生物利用度 眼局部用药的生物利用度系指眼局部用药后药物被吸收

入眼的速率和程度。影响滴眼液生物利用度的因素很多，主要包括如下内容。

① 药滴的大小与生物利用度 有人研究了每滴滴眼液的容量对生物利用度的影响。例如在生理 pH 值和等渗的情况下，配制 0.5% 毛果芸香碱溶液，给正常人分别滴 5 μ l、10 μ l、20 μ l、30 μ l 和 50 μ l 药液，然后计算生物利用度（以缩瞳作用为指标）。实验发现药滴的容量从 5~20 μ l 时，生物利用度有所增加，而再增加药滴的容量（30~50 μ l）时，生物利用度却不再进一步增加。利用荧光素溶液滴眼也得到同样结果。所以认为每滴滴眼液的容量为 20 μ l 是比较适宜的（图 1-3-3）。

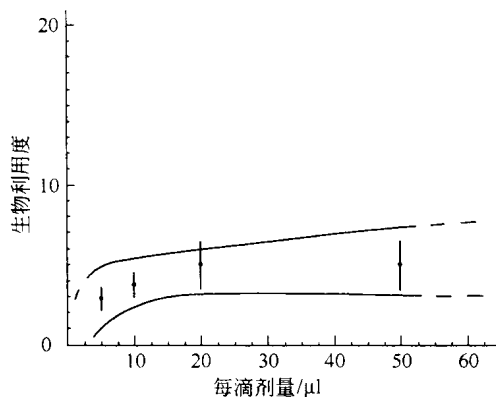


图 1-3-3 药滴的大小与生物利用度的关系

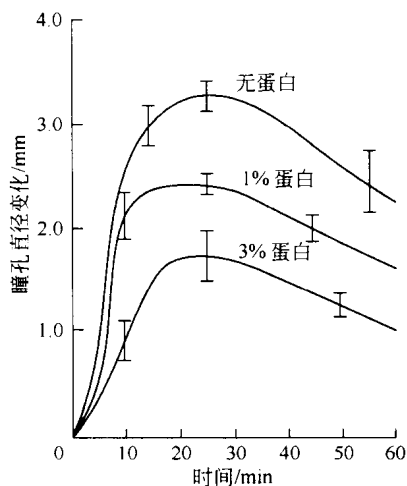


图 1-3-4 泪液中蛋白与生物利用度的关系
（不同浓度兔血清白蛋白对 0.5% 匹罗卡品缩瞳作用的影响）

② 泪液中的蛋白与生物利用度 正常人泪液中总蛋白含量为 6~20 g/L。主要成分为白蛋白、球蛋白和溶菌酶等。蛋白结合率对生物利用度的影响，在眼科中应注意两点：a. 泪液的不间断生成和排出，一方面使药物-蛋白结合物在泪液流动中排出，同时又有新的蛋白补充而与药物结合；b. 某些疾病特别是炎症性疾病，因蛋白大大增加，而使生物利用度降低（图 1-3-4）。

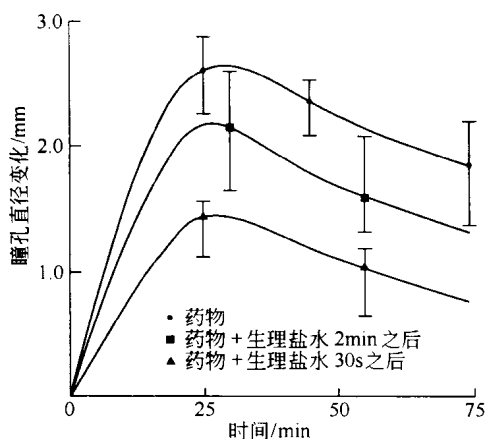


图 1-3-5 两种滴眼液滴眼的间隔时间与生物利用度关系
25 μ l 生理盐水滴眼后不同时间间隔应用 0.5% 匹罗卡品 25 μ l 的瞳孔直径变化

③ 两种滴眼液点眼的间隔与生物利用度 0.5% 毛果芸香碱 25 μ l 滴眼后，间隔 30 s 滴 25 μ l 生理盐水，缩瞳反应降低 45 %；若间隔 2 min 滴同体积生理盐水，缩瞳反应降低 17 %。所以，不同药物两次滴眼的间隔以 5~10min 为宜（图 1-3-5）。

④ 黏性赋形剂与生物利用度 在配制 0.5% 毛果芸香碱溶液中加入不同浓度的羟丙基甲基纤维素（HPMC），可组成不同黏度的药液，滴入 20 μ l 后计算生物利用度。与水溶液相比，黏性药液能显著增加药物的生物利用度。随着黏性的增加生物利用度亦增加。但当溶液黏性达到 10~20 cP 时，生物利用度即不再进一步升高。因此认为，10~20 cP 的黏度对眼科制剂是适宜的。如 0.5%~1.0% 甲基纤维

素、1%~2%聚乙烯醇等(图 1-3-6)。

⑤ 眼膏与生物利用度 用 0.5%毛果芸香碱眼膏点眼(约 100mg), 与水溶液比较, 生物利用度增加 2 倍以上。眼药膏起作用的初始时间和高峰时间比水溶液缓慢, 但维持时间较持久。

⑥ 亲水软镜与生物利用度 若将预先浸有药液的亲水软镜佩戴于眼, 则生物利用度将大大增加, 并可高于加黏性赋形剂的溶液。系药物从软镜的吸附部位缓缓释放进入泪膜所致。

⑦ 眼用药膜与生物利用度 一种是单层药膜, 置入结膜囊内缓缓溶化释出药物, 使生物利用度增加, 作用可维持数小时; 另一种是控释药囊, 在一定时间内定量释出药物, 而获得更高的生物利用度。如 Pilo-20、Pilo-40, 药效可以维持 1 周。

2. 滴眼剂的角膜通透性

各种因素均可影响药物对角膜的通通过程, 归纳有下述三方面: 角膜的结构和性质、药物的结构和性质以及滴眼液的配方。分述如下。

(1) 角膜的结构和性质 角膜由五层组成, 但只有上皮层、实质层和内皮层等 3 层构成对药物通透的屏障, 其中尤以上皮层最重要。前弹力膜和后弹力膜不具有明显的屏障功能。上皮层和内皮层含有丰富的脂质, 易转运非极性、脂溶性物质; 脂不溶性、极性物质难以通

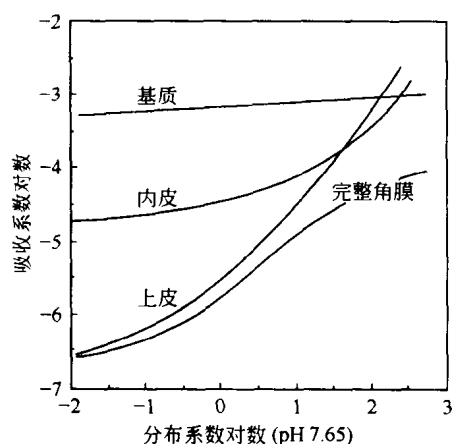


图 1-3-7 角膜渗透系数与药物油水分布系数的关系

透, 其渗透系数(permeability coefficients)与油水分布系数(O/W partition coefficients)成线性关系; 角膜实质层构成了角膜的主体部分, 占角膜厚度的 90%。由纤细的胶原纤维、角膜细胞及细胞外黏液基质所组成。含有丰富的水性成分, 理论上讲, 易转运水溶性、极性物质, 而非极性、脂溶物质就难以通透。但由于角膜细胞数目不多, 角膜纤维层的潜在空隙多, 药物扩散通过角膜实质层的阻力相对较小, 其扩散速率约为水相的 1/4。因此渗透系数与油水分布系数无关, 即油水分布系数对角膜实质层的渗透性影响很小; 对于完整角膜, 其渗透系数与油水分布系数的线性关系, 近似于角膜上皮层(图 1-3-7)。角膜的擦伤或病变可改变药物进入眼的转运速率。

① 角膜擦伤 除去角膜上皮, 一般将能增加药物通透的速率和数量, 特别是对水溶性、极性物质尤为如此。

极性局麻药布他卡因(butacine)和普鲁卡因在角膜擦伤后通透力增强, 而丁卡因其一端为极性基另一端为非极性基, 因此很少受影响。

许多抗生素及其盐类皆系水溶性大分子物质, 对擦伤角膜的通透力大于完整角膜。这些抗生素有: 杆菌肽、强力霉素、红霉素、庆大霉素、四环素类、青霉素、多粘菌素和链霉素等。尚未见有例外者。

糖皮质激素消炎药由于水溶性低, 角膜上皮层对它的屏障作用远不如抗生素那么重要。

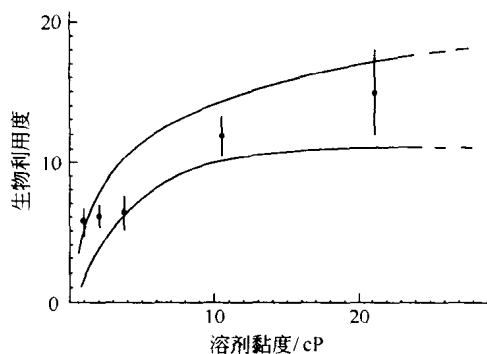


图 1-3-6 黏性赋形剂与生物利用度的关系