

现代药理学与 药物治疗基础

XIANDAI YAOLIXUE YU YAOWU ZHILIAO JICHU

张茂清 等/编著

现代药理学与 药物治疗基础

XIANDAI YAOLIXUE YU YAOWU ZHILIAO JICHU

张茂清 等/编著



图书在版编目 (CIP) 数据

现代药理学与药物治疗基础 / 张茂清等编著. -- 长春 : 吉林科学技术出版社, 2018.4
ISBN 978-7-5578-3865-2

I. ①现… II. ①张… III. ①药理学②药物治疗
IV. ①R96②R453

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第075522号

现代药理学与药物治疗基础

出版人 李 梁
责任编辑 孟 波 孙 默
装帧设计 陈 梅
开 本 889mm×1194mm 1/16
字 数 1232千字
印 张 38.25
印 数 1-3000册
版 次 2019年5月第1版
印 次 2019年5月第1次印刷

出 版 吉林出版集团
吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85635177 85651759 85651628
85677817 85600611 85670016
储运部电话 0431-84612872
编辑部电话 0431-85635186
网 址 www.jlstp.net
印 刷 三河市天润建兴印务有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-3865-2
定 价 218.00元
如有印装质量问题 可寄出版社调换
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85659498

前 言

药理学是属于医学及生物学的一门科学,专门研究药物与生物机体的相互作用,以及它们的规律和原理,用于指导临床合理用药,并对临床疾病进行有效的防治。为提高治疗效果,减少或者避免药物的不良反应,预防药源性疾病,促进临床合理用药,我们特地组织了一批从事药学工作的药剂师和临床医师共同编写了这本《现代药理学与药物治疗基础》。

本书主要对临床常用药物的药理作用、临床应用等加以阐述。在编写过程中注意汲取医药科技领域中关于药物治疗的新观点、新概念和新方法,结合临床实际,介绍临床药物治疗的理论、观点和方法。本书并对中药药理学内容进行了一定的讲述。全书内容紧贴临床工作实践,注重系统性、实践性的有机结合,实用性强,适合临床药学及各科医学工作者阅读。

在本书编撰过程中,编者们尽可能的收集新的准确资料,但本书推荐的药物治疗剂量,在用药前必须与其他临床信息进行确认,并认真阅读与核对药品说明书。本书虽经过全体编者的不懈努力,但书中可能仍存在不足之处,望各位同行不吝指出,以期再版时予以纠正。

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 药物效应动力学	(1)
第二节 药代动力学	(7)
第三节 遗传药理学	(30)
第四节 影响药物效应的因素	(35)
第五节 药事管理	(39)
第六节 药学技术人员管理	(62)
第二章 药物相互作用与配伍禁忌	(74)
第一节 概述	(74)
第二节 药动学相互作用	(78)
第三节 药效学相互作用	(90)
第四节 中西药相互作用	(95)
第五节 食物药物相互作用	(100)
第六节 配伍禁忌	(105)
第三章 临床药物治疗的风险与防范	(110)
第一节 药物风险	(110)
第二节 药物不良反应	(119)
第三节 用药错误	(131)
第四节 高危药品	(138)
第四章 靶向给药系统	(141)
第一节 概述	(141)
第二节 靶向微粒系统	(145)
第三节 不同靶向部位的靶向技术	(158)
第五章 黏膜给药系统	(177)
第一节 概述	(177)
第二节 口腔黏膜给药	(180)
第三节 鼻黏膜给药	(183)
第四节 眼黏膜给药	(188)

第五节 子宫及阴道黏膜给药	(191)
第六章 传出神经系统药理概论	(195)
第一节 传出神经系统的分类	(195)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(196)
第三节 传出神经系统药物的作用方式和分类	(198)
第七章 拟胆碱药	(200)
第一节 胆碱受体激动药	(200)
第二节 易逆性胆碱酯酶抑制药	(202)
第三节 难逆性胆碱酯酶抑制药和胆碱酯酶复活药	(204)
第八章 抗胆碱药	(208)
第一节 M胆碱受体阻断药	(208)
第二节 N胆碱受体阻断药	(210)
第九章 抗肾上腺素药	(212)
第一节 α 肾上腺素受体阻滞药	(212)
第二节 β 肾上腺素受体阻滞药	(214)
第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻滞药	(217)
第十章 全身麻醉药	(218)
第十一章 局部麻醉药	(231)
第十二章 镇静催眠药	(240)
第十三章 抗癫痫药和抗惊厥药	(251)
第一节 抗癫痫药	(251)
第二节 抗惊厥药	(262)
第十四章 抗精神失常药	(263)
第一节 抗精神病药	(263)
第二节 抗抑郁症药	(268)
第三节 抗躁狂症药	(271)
第十五章 镇痛药	(273)
第一节 阿片类镇痛药	(273)
第二节 人工合成阿片类镇痛药	(287)
第三节 其他镇痛药	(289)
第四节 阿片受体拮抗药	(290)
第十六章 解热镇痛抗炎药	(291)
第一节 解热镇痛抗炎药	(291)
第二节 抗痛风药	(295)
第十七章 利尿药和脱水药	(297)
第一节 利尿药	(297)
第二节 脱水药	(308)

第十八章 抗高血压药	(310)
第一节 抗高血压药物分类	(310)
第二节 常用的抗高血压药物	(311)
第三节 抗高血压药物的合理应用	(322)
第十九章 抗心肌缺血药	(324)
第二十章 抗心律失常药	(334)
第二十一章 抗慢性心功能不全药	(349)
第一节 慢性心功能不全的病理生理学及治疗分类	(349)
第二节 强心苷类药	(350)
第三节 肾素血管紧张素系统抑制药	(353)
第四节 利尿药	(354)
第五节 β 受体阻断药	(355)
第二十二章 抗菌药物	(356)
第一节 基本概念	(356)
第二节 抗菌药物的作用机制	(356)
第三节 细菌耐药性的产生机制	(357)
第四节 抗菌药物的合理应用	(357)
第二十三章 抗病毒药	(359)
第一节 概述	(359)
第二节 广谱抗病毒药	(360)
第三节 抗流感病毒药	(362)
第四节 抗疱疹病毒药	(364)
第五节 抗肝炎病毒药	(367)
第二十四章 抗肿瘤药	(371)
第一节 概述	(371)
第二节 细胞毒类抗肿瘤药	(375)
第三节 非细胞毒类抗肿瘤药	(385)
第四节 肿瘤生物治疗	(392)
第五节 肿瘤化学治疗的基本原则	(394)
第二十五章 作用于消化系统的药物	(397)
第一节 助消化药	(397)
第二节 抗消化性溃疡药	(398)
第三节 止吐药及胃肠动力药	(400)
第四节 泻药和止泻药	(401)
第五节 利胆药	(403)
第二十六章 作用于呼吸系统的药物	(404)
第一节 平喘药	(404)
第二节 镇咳药	(407)

第三节 祛痰药	(408)
第二十七章 作用于子宫平滑肌的药物	(411)
第一节 子宫平滑肌兴奋药	(411)
第二节 子宫平滑肌抑制药	(413)
第二十八章 作用于血液及造血器官的药物	(414)
第一节 生血药	(414)
第二节 抗凝血药	(427)
第三节 抗血小板药	(431)
第二十九章 急性中毒的临床药物治疗	(435)
第一节 概述	(435)
第二节 常见药物中毒	(439)
第三节 植物中毒	(445)
第四节 农药中毒	(449)
第三十章 妊娠与哺乳期妇女临床用药	(457)
第一节 妊娠期母体药动学特点	(457)
第二节 胎盘药动学	(458)
第三节 胎儿的药动学	(460)
第四节 不同妊娠期用药特点及合理用药原则	(461)
第五节 妊娠期常用药物	(463)
第六节 分娩期临床用药	(464)
第七节 哺乳期用药	(466)
第三十一章 小儿临床用药	(468)
第一节 小儿药动力学特点	(468)
第二节 小儿的药效学特点	(471)
第三节 影响小儿的用药因素	(473)
第四节 小儿合理用药	(475)
第三十二章 老年人临床用药	(477)
第一节 概述	(477)
第二节 老年人的药动学特点	(478)
第三节 老年人的药效学特点	(481)
第四节 老年人的用药原则	(483)
第三十三章 中药药性	(485)
第一节 中药药性概述	(485)
第二节 中药药性的基本特点	(486)
第三节 中药药性研究	(487)
第四节 影响中药药性的因素及合理应用	(496)
第三十四章 中药配伍	(501)
第一节 中药配伍概述	(501)

第二节 中药配伍研究	(502)
第三十五章 中药调剂	(509)
第一节 概述	(509)
第二节 处方	(509)
第三节 中药处方的调配	(511)
第四节 其他形式的饮片	(514)
第三十六章 中药注射剂	(516)
第一节 概述	(516)
第二节 热原	(517)
第三节 注射剂的溶剂和附加剂	(520)
第四节 注射剂的制备	(526)
第五节 中药注射剂配伍	(533)
第三十七章 解表方药	(538)
第一节 常用药	(538)
第二节 常用配伍	(549)
第三节 常用方	(551)
第四节 常用成药	(554)
第三十八章 泻下方药	(556)
第一节 常用药	(556)
第二节 常用配伍	(564)
第三节 常用方	(564)
第四节 常用成药	(567)
第三十九章 清热方药	(568)
第一节 常用药	(568)
第二节 常用配伍	(575)
第三节 常用方	(577)
第四节 常用成药	(580)
第四十章 临床常见中药治疗	(581)
第一节 根类中药	(581)
第二节 根茎类中药	(585)
第三节 皮类中药	(589)
第四节 茎木类中药	(590)
第五节 叶类中药	(591)
第六节 花类中药	(592)
第七节 果实类中药	(594)
第八节 种子类中药	(597)
参考文献	(600)

第一章 总论

第一节 药物效应动力学

药物效应动力学(简称药效学)是研究药物对人体的作用、作用规律及机制的科学。研究临床药效学的目的是指导临床合理用药,即发挥药物的最佳疗效,避免或减少不良反应。合理用药要求医生要充分熟悉临床药效学知识,并结合药动学知识和病人情况,制订合理的用药方案。

一、药物的基本作用

【药理作用与效应】

药物的作用指药物对机体的原发作用,是动因。药物的效应是药物作用引起的机体功能和形态变化,是结果。药物的作用和效应两者因果关系间的过程统称为作用机制。药物直接对它所接触的器官、细胞所产生的作用称为直接作用。由机体反射性生理调节机制所产生的作用称为间接作用。药理效应的基本类型是兴奋和抑制,分别为机体原有功能的增强或减弱。对于大多数药物来说,其兴奋或抑制的药理效应比较稳定,另有少数药物在使机体极度兴奋之后,出现功能衰竭而转为抑制。

药物作用具有特异性,药理效应具有选择性。药理效应的选择性指药物引起机体产生效应的范围的专一或广泛程度。选择性高的药物,其作用靶点专一,效应范围窄;选择性低的药物作用位点多,效应范围广。药物作用的特异性与药理效应的选择性并不一定平行。例如,阿托品特异性阻断 M-胆碱受体,但其药理效应选择性不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有影响,而且有的兴奋、有的抑制。作用特异性强及(或)效应选择性高的药物应用时针对性较好。反之,效应广泛的药物副作用较多。但广谱药物在多种病因或诊断未明时也有其方便之处,例如广谱抗生素、广谱抗心律失常等。药物选择性的产生与药物在体内的分布、组织器官的生化功能、组织结构差异等因素有关。

药物必须在作用靶点达到有效浓度时才能产生效应。如胆道感染时,应选用原形经胆汁排泄的药物;泌尿道感染时,则应选用原形经肾排泄的药物。药物作用的靶点决定药物作用的性质和选择性。对病原体而言,其与人体组织细胞的结构差异是药物的选择性作用靶点的基础。细菌有细胞壁而哺乳动物细胞没有, β -内酰胺类抗生素可通过抑制细胞壁合成起杀菌作用,而对人的毒性很小。不同种属之间组织细胞的结构差异也影响药物的选择性作用,如同样是影响叶酸代谢的药物,磺胺药用于抗菌,乙胺嘧啶用于预防疟疾。

【治疗作用与不良反应】

治疗作用指符合用药目的、有利于防治疾病的药物作用。不良反应(ADR)指不符合用药目的、并给病

人带来不适或痛苦的反应。治疗作用和不良反应是药物本身存在的两重性作用。临床用药时,必须充分考虑用药的有效性和安全性,结合病情与治疗需要权衡利弊,合理选用。

(一)治疗作用

治疗作用可分为对因治疗和对症治疗。对因治疗指用药目的在于消除原发病因子,彻底治愈疾病,也称治本。例如,应用化疗药物杀灭体内的病原体;对症治疗指用药目的在于改善症状,也称治标。例如,心绞痛发作时,舌下含服硝酸甘油予以急救。对症治疗不能根除病因,但对病因未明暂时无法根治的疾病却是必不可少的。因此,在临床用药时应遵循“急则治其标,缓则治其本”的原则,根据患者的病情及时选用对症治疗和对因治疗或“标本兼治”的方案治病救人。

(二)不良反应

多数不良反应是药物的固有作用所致,可以预知并避免。药物的不良反应主要有以下几种:

1.副作用 指药物在治疗剂量时产生的与治疗目的无关的作用。其原因是药物作用的选择性差,效应范围广。例如,阿托品用于解除胃肠痉挛时,可引起口干、心悸、便秘等副作用。

2.毒性反应 指用药剂量过大或时间过长而引起的严重不良反应。毒性反应是药理效应的进一步增强和延续。有时用药剂量不大,但由于机体对药物过于敏感也可出现毒性反应。绝大多数药物都有一定的毒性,例如治疗慢性心功能不全的药物地高辛过量可引起心律失常等。短期内过量用药所引起的毒性反应称为急性毒性,以损害循环、呼吸及神经系统功能为主;长期用药导致药物在体内过量蓄积而逐渐发生的毒性反应称为慢性毒性,常损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌、致畸和致突变等属于特殊毒性。

3.后遗效应 指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。如服用巴比妥类催眠药后,次晨仍有困倦现象;长期应用肾上腺皮质激素后导致肾上腺皮质萎缩在停药后短期内难以恢复。

4.停药反应 指长期用药后突然停药出现的原有疾病加剧,又称反跳现象。如长期服用可乐定降血压,停药次日血压将明显回升。因此,应该遵循临床用药规则,在病情控制后逐渐减量缓慢停药。

5.变态反应 指过敏体质病人应用某些药物后产生的对机体有损害的异常免疫反应,也称过敏反应。致敏原可为药物本身、药物代谢产物或药物中的杂质;变态反应的发生与用药剂量无关,反应性质也与药理作用无关;反应程度差异较大,从轻微的皮疹、发热到过敏性休克甚至致死等均可发生。青霉素的过敏反应早已熟知,中药注射剂等引起的变态反应正日益被重视。由于许多药物来源于自然界,因此首次用药也可发生变态反应,如首次应用青霉素时即可发生过敏性休克。

6.特异质反应 指少数特异体质的病人对某些药物发生的异常反应。该反应与遗传有关,与药理作用无关,大多是由于机体缺乏某种酶,使药物在体内代谢受阻所致。如对骨骼肌松弛药琥珀胆碱的特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所致。目前各种基因检查或酶活性检测方法的应用,可避免特异质反应的发生。

二、药物的量效关系和时效关系

【量效关系】

药理效应的强弱与其剂量或浓度大小呈一定相关性,称为量效关系。以药理效应的强度为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标作图表示量效关系的曲线称为量效曲线。

在量效关系中效应有两种表达方法。一种是“量反应”,指药理效应强度随用药剂量或浓度增减呈连续变化的反应。例如,药物对呼吸、心率、血压、血糖等的作用,其药效强度可用实测数值表示,数据有计量单位。另一种是“质反应”,指药物效应随用药剂量或浓度增减呈全或无、阴性或阳性反应。例如,药物使

动物存活或死亡、惊厥或不惊厥等的作用,药效强度常用阳性率、有效率、死亡率等表示。量反应也可转化为质反应,即可根据需要指定某范围为“有”或“无”。

(一)量反应的量效曲线

量反应量效曲线以效应强度为纵坐标,剂量或浓度为横坐标作图,可得直方双曲线;若将药物剂量或浓度改为对数剂量或对数浓度表示,则量反应量效曲线呈对称的S形曲线。通过对该曲线的分析,可以了解药物量效关系的特点,并获得反映该关系的参数。

1.斜率 量效曲线在效应量的20%~80%区间大致呈直线,该段直线与横坐标夹角的正切值称为量效曲线的斜率。斜率大的药物说明药量的微小变化即可引起效应的明显改变。

2.最小有效量或最小有效浓度(MEC) 指能引起药理效应的最小药物剂量或最小药物浓度,也称为阈剂量或阈浓度。

3.半效剂量或浓度(ED_{50} 或 EC_{50}) 指能引起50%最大效应的药物剂量或浓度。

4.最大效应(E_{max}) 也称为效能,指继续增加药物剂量或浓度而效应不再继续上升,即达到最大效应。

5.效价强度 指能引起等效反应(一般采用50%效应量)的相对剂量或浓度,其值越小则强度越大。

效能和效价强度两者分别反映药物的不同性质,都用于评价药物作用的强弱。但是,效能高比效价强度高的药物更具临床意义,因为效价强度高仅是用药量多少的差异,而效能高则可以获得更高的效应。例如,中效能利尿药环戊噻嗪和氢氯噻嗪的排钠效价强度大于高效能利尿药呋塞米,这仅意味着用药量较少即可取得相当效应;由于氢氯噻嗪的效能低,最大排钠有限,常用于轻、中度水肿患者;呋塞米效能高,重症水肿患者选用可获得较强的利尿效应。

(二)质反应的量效曲线

质反应量效曲线常见的绘制方法有:将动物按用药剂量分组进行实验,以剂量或浓度为横坐标,以阳性反应率为纵坐标作图,可得到与量反应中的直方双曲线相似的曲线;将横坐标的剂量或浓度改为对数剂量或浓度表示,以药物剂量或浓度区段出现阳性反应率为纵坐标作图,可得到呈正态分布的倒钟形曲线;横坐标用对数表示,以随剂量增加的累计阳性反应率为纵坐标作图,则可得到S形量效曲线。

质反应的量效曲线中,斜率不仅反映药效强度,也反映阳性反应的离散趋势,即反映个体差异程度,斜率陡峭的药物反映个体差异较小;半数有效量(ED_{50})指能引起50%的实验动物出现阳性反应的药物剂量,如效应为中毒,称为半数中毒量(TD_{50}),如效应为死亡,称为半数致死量(LD_{50})。

质反应的量效关系有如下临床意义:

1.比较药物的效价强度 通过对两药的 ED_{50} 或 LD_{50} 比较,可以判断药物的效价强度。 ED_{50} 或 LD_{50} 较小者,效价强度一般较强。

2.判断药物作用的差异 通过对药物量效关系直线斜率的分析,可以判断药物作用的异同。若两药的斜率差异有统计学意义,提示两药的作用可能有较大差别。

3.评价药物安全性 经量效关系分析所获得的 LD_{50} 、 ED_{50} 等常用于药物的安全性评价,评价方式有以下几种:

(1) LD_{50} :是常用的评价药物毒性的指标, LD_{50} 值小,说明药物毒性大。 LD_{50} 在新药研发及药物筛选中有重要作用。

(2)治疗指数(TI):指药物 LD_{50}/ED_{50} 的比值。通常以TI的大小来衡量药物的安全性。TI值大,表示药物的有效剂量与致死剂量间距离大,药物相对安全。但当某药的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行时,则TI值不能完全表示药物的安全性。

(3)安全范围:指 LD_5 (5%致死量)与 ED_{95} (95%有效量)之间的距离。其值越大,表示药物越安全。

(4)可靠安全系数(CSF):指 LD_1 (1%致死量)与 ED_{99} (99%有效量)的比值, $CSF > 1$, 表示药物较为安全。

通常评价药物的安全性,除参考 TI 值外,还必须参考 LD_1 与 ED_{99} 的比值,或 LD_5 与 ED_{95} 之间的距离。绝大多数药物的安全性与药物剂量(或浓度)相关,因此将药物的 ED_{50} 与 TD_{50} (或 LD_{50}) 这两组实验的数据同时分析并加以比较,则比较容易清楚治疗指数和安全范围的关系及其意义。须指出,上述指标仅能反映与剂量有关的急性毒性,无论这些指标提示安全性多大,与剂量无关的过敏性休克或特殊类型的慢性毒性仍可发生。

必须指出,与药物剂量相比,血药浓度与药理效应的关系更为紧密。大多数药物的血浆浓度在一定范围内与药理效应呈相关性,临床上对某些药物进行治疗药物监测时,往往通过检测血药浓度而制订合理用药方案。

【时效关系】

(一)时效曲线

用药后随着时间的推移,药物作用出现动态变化的过程。一次用药后相隔不同时间测定药物效应,以时间为横坐标、药物效应强度为纵坐标作图,可得时效曲线。如果在治疗有效的效应强度处以及在出现毒性反应的效应强度处分别各作一条与横轴平行的直线(称为有效效应线和中毒效应线),则在时效曲线上可找到起效时间、最大效应时间、疗效维持时间以及作用残留时间。上述参数可以作为制订用药方案的参考。但必须结合连续用药时的情况综合考虑。

(二)临床意义

1. 时效曲线与时量曲线的关系 时间-血药浓度曲线即时量曲线也可以反映药物效应的关系。但在某些情况下药物的效应与血药浓度并不平行。如那些需活性代谢产物发挥作用或缓慢起效的药物,时量曲线和时效曲线在时间上可能存在差异。由于药物作用的性质和机制不同,药物的作用强度往往具有自限性(饱和性),不能随着血药浓度升高而增强。因此,这两种曲线可以互相参考而不能互相取代。

2. 药物蓄积 由于反复使用代谢较慢或毒性较大的药物,使给药速度大于消除速度,或由于病人肝、肾功能不良,使药物消除发生障碍时,就会产生药物蓄积。蓄积过多可致蓄积中毒。因此,在连续用药时,必须根据药代动力学参数和量效、时效关系,制订用药方案,以防止蓄积中毒。临床上口服抗凝血药和强心苷类药物等较易发生蓄积中毒,应予注意。

三、药物与受体

早在 1878 年 Langley 即提出有关受体的假说,用以解释药物作用的特异性及其机制。目前,受体学说已被公认是阐明生命现象和药物作用机制的基本理论,对指导合理用药和发展新药都有实际意义。

【受体的概念和特性】

受体是一类存在于细胞膜、细胞或细胞核内具有识别和结合特定化学物质(配体)、介导细胞信号转导并产生生物学效应的功能蛋白质。药物作为配体,只能与相应的受体结合,这是药物作用具有特异性的基础。药物与受体大分子的一个或多个部位结合,该结合部位称为结合位点或受点。受体具有以下特性:

1. 灵敏性 受体只需与很低浓度的药物结合就能产生显著的效应。
2. 特异性 引起某一类型受体兴奋反应的药物结构非常相似,但不同光学异构体的反应可能完全不同。
3. 饱和性 受体数目是一定的,因此药物与受体结合的剂量反应曲线具有饱和性,作用于同一受体的

药物之间存在竞争现象。

4.可逆性 药物与受体的结合是可逆的,药物与受体复合物可以解离。

5.多样性 同一受体可广泛分布到不同的细胞而产生不同效应。同时,受体受生理、病理及药理因素的调节,其结构与功能经常处于动态变化之中。受体多样性是受体亚型分类的基础。

【受体学说】

1.占领学说 占领学说认为,受体只有与药物结合才能被激活而产生效应,而效应的强度与占领受体的数量成正比,全部受体被占领时出现最大效应。

后有学者修正了占领学说,认为药物与受体结合不仅需要亲和力,而且还需要有内在活性(α)才能激动受体而产生效应。内在活性是指药物与受体结合后产生效应的能力。只有亲和力而没有内在活性的药物,虽可与受体结合,但不能产生效应。另外,药物只占领小部分受体即可产生最大效应。未被占领的受体为储备受体。激动药占领的受体必须达到一定的阈值后才开始出现效应,当达到阈值后被占领的受体数目增多时,激动效应随之增强。阈值以下被占领的受体称为沉默受体。

2.速率学说 速率学说认为,药物作用最重要的因素是药物与受体结合与分离的速率。药物作用的效应与其占有受体的速率成正比,而与其占有的多少无关,效应的产生是一个药物分子和受体相碰时产生一定量的刺激,并传递到效应器的结果。

3.二态模型学说 二态模型学说认为,受体的构象分活化状态(R^*)和失活状态(R)。两者处于动态平衡,可相互转变。在不加药物时,受体系统处于无自发激活的状态。加入药物时则药物均可与 R^* 和 R 两态受体结合,其选择性决定于亲和力。当激动药与阻断药同时存在时,两者竞争受体,效应取决于 R^* -激动药复合物与 R -阻断药复合物的比例。如后者较多时,则激动药的作用被减弱或阻断。部分激动药对 R^* 与 R 有不同程度的亲和力,因此它既可引起较弱的效应,也可阻断激动药的部分效应。

必须强调,受体学说是以实验研究为基础提出并逐步完善的,各种学说从不同角度阐明药物与受体之间相互作用的规律,分别适用于某种相互作用形式。因此,在理解药物作用机制时应尊重客观的实验依据以及充分考虑各种假说存在的可能性。

【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,将作用于受体的药物分为激动药和拮抗药(阻断药)。

(一)激动药

激动药为既有亲和力又有内在活性的药物,能与受体结合并激动受体而产生效应。根据亲和力和内在活性的不同,激动药又分为完全激动药和部分激动药。前者有较强的亲和力和较强的内在活性($\alpha=1$);后者有较强的亲和力,但内在活性不强($\alpha<1$)。完全激动药(如吗啡)可产生较强的效应,而部分激动药(如喷他佐辛)只引起较弱的效应,有时还可以对抗激动药的部分效应,即表现部分拮抗作用。

(二)拮抗药

拮抗药为能与受体结合,具有较强亲和力而无内在活性($\alpha=0$)的药物。拮抗药本身不产生作用,但因占据受体而拮抗激动药的效应,如纳洛酮、普萘洛尔等。若以拮抗作用为主,同时还兼具较弱的内在活性($0<\alpha<1$),并表现一定的激动受体的效应,则为部分拮抗药,如氧烯洛尔等。

根据阻断药与受体结合是否可逆可分为竞争性拮抗药和非竞争性拮抗药。

1.竞争性拮抗药 指能与激动药竞争相同受体,且结合是可逆的。增加激动药的剂量,就能与拮抗药竞争结合部位,最终仍能使量效曲线的最大作用强度达到原来的高度。当竞争性拮抗药的浓度逐渐增加时,激动药量效曲线逐渐平行右移,但最大效应不变。

竞争性拮抗药与受体的亲和力通常用 pA_2 表示。在实验系统中加入拮抗药后,若 2 倍浓度的激动药

所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药引起的效应,则所加入拮抗药浓度(mol/L)的负对数称为 pA_2 值。 pA_2 值的大小反映竞争性拮抗药对相应激动药的拮抗程度, pA_2 越大,拮抗作用越强。 pA_2 还可用于判断激动药的性质,如两种激动药被同一拮抗药拮抗,且两者 pA_2 相近,则说明这两种激动药是作用于同一受体。

2.非竞争性拮抗药 指拮抗药与受体结合是相对不可逆的,它能引起受体构型的改变,从而干扰激动药与受体的正常结合,而激动药不能竞争性地对抗这种干扰。因此,增大激动药的剂量也不能使量效曲线的最大作用强度达到原来的水平。随着此类拮抗药剂量的增加,激动药量效曲线逐渐下移。

【受体的调节】

受体虽是遗传获得的蛋白,但并不是固定不变的,其数量、亲和力及效应力经常受到各种生理及药理因素的影响。

受体的调节是维持机体内环境稳定的一个重要因素,其调节方式有脱敏和增敏两种类型。受体脱敏是指长期使用受体激动药后,受体对激动药的敏感性和反应性下降的现象。如连续应用 β 肾上腺素受体激动药治疗哮喘时,扩张支气管的作用减弱。若仅对一种类型的激动药反应性下降,而对其他类型受体激动药的反应性不变,则称之为激动药特异性脱敏或同源脱敏;若对一种类型受体激动药脱敏,对其他类型受体激动药也不敏感,则称之为激动药非特异性脱敏或异源脱敏。前者可能与受体磷酸化或受体内移有关,后者则可能是由于所影响的受体具有相同的反馈调节机制或信号转导通路。

受体增敏与脱敏相反,是指受体激动药水平降低或长期使用受体拮抗药,会导致受体对激动药的敏感性和反应性增高,如长期应用 β 肾上腺素受体阻断药普萘洛尔后,突然停药可致“反跳”现象,是由于 β 受体的敏感性增高所致。

若受体脱敏和增敏仅涉及受体密度变化,称为受体下调和上调。

【受体与临床用药】

药物作用于受体对指导临床合理用药有重要的意义。

1.选择药物 一般情况下,可根据疾病过程中所涉及受体的具体情况,以及药物作用的特异性选择药物。如哮喘可用 β 肾上腺素受体激动药治疗,由于支气管上分布的是 β_2 亚型,因此选择 β_2 亚型受体的激动药(如沙丁胺醇)则可避免异丙肾上腺素因兴奋 β_1 所产生的心脏兴奋作用。同样,在应用 β 肾上腺素受体阻断药治疗高血压、心律失常和心绞痛时,如上述患者伴有支气管哮喘,则应禁用 β 肾上腺素受体阻断药如普萘洛尔,因为它同时可阻断支气管上的 β_2 受体而诱发或加重哮喘,甚至可导致呼吸困难而致死。

药物作用于受体所产生的效应或不良反应,与药物对受体的选择性不强有关。如氯丙嗪除了阻断多巴胺受体以外,还对乙酰胆碱受体、肾上腺素受体和5-羟色胺受体有阻断作用,因此除了发挥抗精神分裂症的治疗作用外,还会引起直立性低血压、鼻塞、口干、便秘、淡漠、反应迟钝等不良反应。

2.受体调节 受体调节可影响药物作用,临床用药过程中应注意受体的调节变化对药效学的影响。长期大量应用受体激动药或阻断药,可引起受体的下调或上调,机体对药物的敏感性发生改变,出现耐受性等。长期应用受体阻断药会引起受体上调和增敏,一旦停药则可使低浓度的激动药产生较强反应;与此相反,受体激动药应用剂量过大或时间过久会引起受体下调和脱敏,可产生耐受性。临床长期应用此类药物时应密切观察监护,根据受体调节变化及时调整用药方案,一般不宜突然停药。

长期用药后突然停药所致的停药反应较为多见,其发生与药物-受体作用后的受体调节密切相关,如抗高血压药、 β 受体阻断药、镇静催眠药、阿片类镇痛药、肾上腺皮质激素等。

3.内源性配体水平 体内内源性配体水平高低可影响阻断该类配体受体药物的作用。如普萘洛尔减慢心率的作用与体内儿茶酚胺的基础水平有关,对内源性儿茶酚胺高的患者作用明显,反之,作用不明显。

对部分激动药,这方面的影响更需注意。因此,在应用涉及内源性配体的受体拮抗药时必须考虑内源性配体水平,当内源性配体浓度过高时可适当加大拮抗药剂量,而在病情好转、内源性配体浓度有所减低后,拮抗药剂量也应及时加以调整。

拟内源性配体作用的受体激动药因反馈性调节作用,也可影响内源性配体水平,而影响药物作用。如儿茶酚胺类除作用于突触后膜受体发挥作用外,还可同时作用于突触前膜受体而减少内源性配体的释放。这种负反馈调节在连续用药时可能导致药物疗效的降低,也可能与某些药物的依赖性有关。因此,在应用该类药物时,应注意受体的正常反馈调节对药效的影响。

4.受体基因多态性 受体基因遗传多态性可影响药物与受体的结合,进而影响药物作用。如 β 受体有 β_1 、 β_2 和 β_3 三种亚型,其中基因多态性导致 β_1 受体氨基端第49位氨基酸发生改变时,可降低患者对 β 受体阻断药的敏感性; μ 阿片受体为阿片类药物的主要作用部位,当其基因多态性导致该受体第40位氨基酸发生变化后,对吗啡的耐受性大大提高。因此,受体基因遗传多态性可引起药物的疗效或毒性发生改变,在临床个体化用药时应予注意。

近年来,基于肿瘤患者癌组织某些受体的基因多态性而采取的肿瘤靶向治疗已取得了突破性进展。如吉非替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)是根据肺癌患者癌组织表皮生长因子受体(EGFR)的基因突变(19Del/L858R、T790M等),选用TKIs靶向治疗,可使非小细胞肺癌患者客观缓解率和无进展生存期均明显优于化疗。EGFR突变的肺癌患者应优先选择分子靶向治疗,已成为肺癌诊疗共识。

5.联合用药 对作用于同一受体或不同受体(或亚型)的激动药与阻断药联合应用,需根据用药目的进行具体分析。传统观点认为,有相同作用同类药物合用,其作用可相加或相互增强,称为协同作用;反之,称为拮抗作用。部分激动药的发现,使该观点有了进一步发展。

(1)激动药与激动药:一般情况下,不将作用于同一受体或受体亚型的激动药合用,因为合用后疗效得不到增强,有时反而降低。

(2)激动药与拮抗药:不能将作用于同一受体或受体亚型的激动药与拮抗药合用,因为它们的效应可相互抵消。在激动药中毒时,可以利用阻断同一受体的阻断药消除激动药的毒性。有时也可以用对受体无选择性的激动药(如肾上腺素可激动 α 及 β 受体)与对某一亚型受体的阻断药(如酚妥拉明对 α 受体有阻断作用)合用,以增加疗效。

(3)完全激动药与部分激动药:作用于同一受体的完全激动药与部分激动药不得合用,因为部分激动药可抵消完全激动药的效应,如喷他佐辛与吗啡合用,反而减弱吗啡的镇痛效应。

综上所述,临床联合用药时必须考虑药物对受体作用的特点,以免出现意外的药物协同或阻断而导致治疗失败。

(杨绮红)

第二节 药代动力学

临床药物代谢动力学简称为临床药动学,它是以动力学的基本原理和基本规律为理论基础,研究药物在人体(主要是患者)内吸收、分布、代谢和排泄等过程,即ADME体内过程,并运用数学图解或方程计算等来阐明其动态变化规律。临床药代动力学研究旨在阐明药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律,是全面认识人体与药物间相互作用不可或缺的重要组成部分,涉及新药设计与评价、制剂筛选、药物相互作用、药物浓度监测、PK/PD(药动学,药效学)等研究领域,可为新药研发、老药再评价、临床制订调整用

药方案等提供参考依据,在促进新药研发的效率和质量、探讨药物体内作用机制、合理拟定或调整个体给药方案等都具有十分重要的意义,是精准用药的关键所在。

一、药物的体内过程

药物的体内过程是药物经过给药部位进入体内直至排出体外的过程,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄,即 ADME 四个基本过程。其中分布、代谢和排泄是机体处置的过程,可统称为药物处置;代谢和排泄是机体消除药物的方式,可合称为药物消除。药物的体内过程直接影响到药物在机体作用部位的浓度和有效浓度维持的时间,从而决定药物作用的发生、发展和消失。因此,药物的体内过程是药物发挥药理作用、产生治疗效果的基础,是临床制订用药方案的依据。

【药物的转运机制与转运体】

(一)药物的转运机制

药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程中,均需通过各种具有复杂分子结构与生理功能的单层或多层生物膜,如细胞膜、胞内的线粒体膜、内质网膜、溶酶体膜及核膜等的亚细胞膜、毛细血管壁、胃肠道黏膜、肾小球和肾小管壁、血脑屏障及胎盘屏障等,这一过程称为药物的跨膜转运。药物的转运方式与生物膜特性、药物的理化性质(如脂溶性、解离常数)及分子大小有关,其转运机制可分为被动转运和载体转运两大类。

1. 被动转运 是指药物从高浓度侧经细胞膜向低浓度侧的转运过程,该过程不消耗细胞能量、无饱和现象,也不被其他物质竞争而受抑制。被动转运包括滤过和简单扩散两种方式。滤过对药物的肾排泄、脑脊液清除某些药物有意义,但对大多数药物的转运并不重要。简单扩散又称脂溶扩散,是药物转运的一种最常见、最重要的形式。因为生物膜的脂质特性,药物的简单扩散主要与药物的脂溶性(油/水分配系数)与解离度有关。非极性物质、解离度小或脂溶性强的药物容易通过膜的类脂相,极性大、解离型或脂溶性小的药物,一般不易通过生物膜。

大部分药物属于有机弱酸或有机弱碱,即属于弱电解质,它们的解离度影响它们的油/水分配系数,从而会影响药物的简单扩散。解离度大小取决于药物的解离常数 K_a 及所处溶液的 pH。

弱酸性药物在酸性环境中不易解离,而在碱性环境中易解离。弱碱性药物则相反,在酸性环境中大部分解离,在碱性环境中不易解离。如口服弱酸性药物丙磺舒($pK_a = 3.4$)后,在胃液($pH = 1.4$)中解离约 1%,而在血液($pH = 7.4$)中解离约 99.99%。当生物膜两侧的 pH 不同时,弱酸性药物在酸性侧解离少,以非解离型为主,这样就容易通过生物膜而转运到弱碱性侧;弱酸性药物在碱性侧则解离多,非解离型少,不易通过生物膜。因此,在弱酸性药物(如巴比妥类)中毒时,碱化尿液可加速这些药物的排出。

酸性和碱性很弱的药物,在生理 pH 变化范围内大多数是非解离型,扩散速率较快,与 pH 的关系不大;强酸或强碱性药物在生理 pH 变化范围内可全部解离,扩散速率很慢, pH 变化的影响也不大。而受影响较大的药物主要是 pK_a 值为 3~7.5 的酸性药物,如阿司匹林、保泰松、甲苯磺丁脲等,以及 pK_a 值为 7~11 的碱性药物,如苯妥英钠、茶碱及麻黄碱等,这些酸性或碱性药当环境 pH 改变时,药物解离度将发生明显改变。

2. 载体转运 这种转运由载体介导。生物膜的双脂质中镶嵌的蛋白质(蛋白、脂蛋白、糖蛋白等)具有载体作用,当被催化激活时能与底物(如药物)结合,产生构型改变,使底物通过生物膜,然后解离,载体恢复原状。载体转运的速率大大超过被动扩散。

载体转运又可分为主动转运和易化扩散两种。主动转运的特点是膜上载体对药物有特异选择性;药