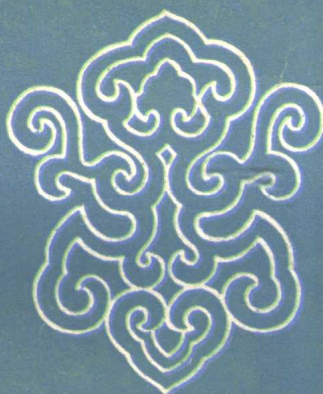

全国高等医药院校选用教材

临床药理学

主编 徐叔云 卞如濂 王浴生



全国高等医药院校选用教材

临床药理学

主 编 徐叔云 卞如濂 王浴生

上海科学技术出版社

全国高等医药院校选用教材

临 床 药 理 学

主编 徐叔云 卞如濂 王浴生

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所发行 祝桥 新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 20.25 字数 493,000

1988 年 6 月第 1 版 1988 年 6 月第 1 次印刷

印数: 1—6,500

ISBN 7-5323-0372-1/R·104

统一书号: 14119·2006 定价: 4.90 元

编写说明

本教材由安徽医科大学、浙江医科大学和华西医科大学组织发起,参加编写的院、校有:中国药科大学、首都医学院、协和医科大学、天津医学院、湖南医学院、桂林医学院、上海医科大学、白求恩医科大学、温州医学院、云南省红十字会医院、解放军第二军医大学、南通医学院、北京医科大学以及中山医科大学等。

本书根据授课学时和要求编写,共分 25 章,既有总论性质的内容,又有专述临床药理章节,计约 40 万字。在编写过程中,作者联系教学实践、科研进展,对内容反复推敲琢磨,以期更好地符合教学需要。但由于各院、校具体情况不尽相同,在使用本教材时,可酌情选用本书大部或部分内容。此外,还有些院、校对本书十分关心,曾提出许多有益的意见,编者在此一并表示感谢。

由于临床药理是一门新学科,加之教学实践时间不长,编写临床药理学教材尚属首次尝试,缺乏经验,很可能有错误或不当之处,殷切希望各校在试用时提出宝贵意见,以便进一步修订改进。

编者

1987.6

目 录

1 总论	徐叔云	4.1.2 胎儿药物动力学特点	34
1.1 临床药理学发展概况	1	4.1.3 新生儿药物动力学特点	35
1.2 临床药理学研究内容	3	4.2 药物对胎儿、新生儿的不良效应	35
1.3 临床药理学的职能	3	4.3 母乳与药物	42
2 药物动力学和给药方案	黄圣凯 金有豫 张才丽	5 老年人用药问题	孙家钧
2.1 药物动力学	5	5.1 老年人的生理特点	44
2.1.1 体内过程	5	5.1.1 机体组成	44
2.1.2 房室和房室模型概念	5	5.1.2 神经系统	44
2.1.3 药物动力学研究的一些环节	7	5.1.3 心血管系统	44
2.2 房室模型中一些基本参数	7	5.1.4 呼吸系统	44
2.2.1 消除速率常数 K	7	5.1.5 消化系统	45
2.2.2 半衰期	9	5.1.6 泌尿系统	45
2.2.3 分布容积	9	5.1.7 内分泌系统	45
2.2.4 清除率	10	5.2 老年人用药问题的重要性	45
2.2.5 吸收速率常数 K_a 和吸收分数 F	11	5.3 老年人药效学方面的特点	46
2.2.6 生物利用度	12	5.3.1 器官敏感性	46
2.3 重复多次给药和给药方案	12	5.3.2 自身稳定机制	46
2.4 给药方案个体化	16	5.4 老年人药动学方面的特点	47
2.4.1 重复一点法	16	5.4.1 吸收	47
2.4.2 一点法	17	5.4.2 血浆蛋白结合	47
2.4.3 多点法	18	5.4.3 分布	47
2.4.4 饱和代谢类药物的剂量调整法	18	5.4.4 肝代谢	47
2.5 结语	19	5.4.5 肾排泄	48
3 临床用药的药效学基础	王钦茂 徐叔云	5.5 影响老年人用药的其他因素	48
3.1 受体学说	20	5.5.1 老年性疾病	48
3.1.1 受体作用的基本方式	20	5.5.2 饮食与营养	49
3.1.2 受体分类及其有关药物	21	5.5.3 精神因素与安慰剂效应	49
3.1.3 药物与受体相互作用的动力学	22	5.5.4 依嘱服药问题	49
3.1.4 受体拮抗剂及部分激动剂	23	5.6 老年病人用药原则	50
3.1.5 受体学说与临床用药	24	5.6.1 对医生的要求	50
3.2 影响药物作用的因素	26	5.6.2 对病人的说服工作	50
3.2.1 药物因素	26	6 肝、肾疾病与临床用药	吕贻芳 徐叔云
3.2.2 机体因素	28	6.1 肝脏疾病与临床用药	52
3.2.3 其他因素	31	6.1.1 肝脏疾病对药物动力学的影响	52
4 围产期药理	褚云鸿	6.1.2 肝脏功能减退时的用药问题	55
4.1 药物动力学	33	6.2 肾脏疾病与临床用药	56
4.1.1 胎盘与药物转运和代谢	33	6.2.1 肾脏疾病对药动学的影响	56
		6.2.2 肾功能减退时的用药问题	59

7 精神、环境与临床用药王浴生 包定元	10.2.2 严重低血压反应105
7.1 精神因素对临床用药的影响.....66	10.2.3 心律失常.....105
7.2 医疗条件与临床用药.....67	10.2.4 出血.....105
7.3 时间因素与临床用药.....67	10.2.5 呼吸麻痹.....105
7.4 空气污染对药物作用的影响.....69	10.2.6 低血糖反应.....106
7.5 杀虫剂对药物作用的影响.....70	10.2.7 严重骨髓抑制.....106
7.6 饮料和食物对药物作用的影响.....71	10.2.8 耳聋.....106
7.6.1 饮料对药物作用的影响.....71	11 药物临床应用与评价郭兆贵
7.6.2 食物对药物作用的影响.....72	11.1 药物的发展与临床药理职能.....107
8 遗传因素对临床用药的影响杨 纯 王振纲	11.2 药物的临床试用与评价.....108
8.1 药物反应个体差异与遗传.....75	11.2.1 临床前药理(动物实验阶段).....108
8.1.1 单基因遗传.....76	11.2.2 临床试用研究.....110
8.1.2 多基因遗传.....76	11.2.3 临床评价.....111
8.2 遗传因素对药物生物转化的影响.....77	11.3 临床试验方法学.....112
8.2.1 氧化缺陷.....78	12 主要作用于神经系统疾病的药物
8.2.2 慢乙酰化.....78	张丹参 张士善
8.3 遗传因素与药物异常反应.....80	12.1 失眠.....116
8.3.1 药物引起的溶血性贫血.....80	12.1.1 苯二氮草类.....116
8.3.2 华法令耐受.....82	12.1.2 巴比妥类.....118
8.3.3 恶性高热.....83	12.1.3 氯醛类.....119
9 不合理用药与药源性疾病廖锡麟	12.2 惊厥.....119
9.1 药物的不合理应用.....84	12.3 癫痫.....120
9.1.1 应用药物种类过多、过杂.....84	12.4 巴金森氏综合征.....123
9.1.2 用药指征不强或根本无用药指征.....85	12.4.1 拟多巴胺类药物.....124
9.1.3 选用药物时结合患者生理、病理等情况 考虑不够.....85	12.4.2 中枢性抗胆碱药.....126
9.2 药源性疾病.....85	12.5 疼痛.....127
9.2.1 历史与流行病学.....85	12.5.1 强镇痛药.....127
9.2.2 药源性疾病的发病机制与基本类型.....86	12.5.2 解热镇痛药.....129
9.2.3 药源性疾病的诊断和处理原则.....87	13 主要用于精神病的药物叶松柏
9.2.4 药物的致突变、致癌与致畸作用.....87	13.1 抗精神病药.....131
9.2.5 药源性肝脏疾病.....88	13.1.1 吩噻嗪类.....131
9.2.6 药源性肾脏疾病.....90	13.1.2 噻吨类(硫杂蒽类).....135
9.2.7 药源性血液病.....90	13.1.3 丁酰苯类.....135
9.2.8 药源性心血管疾病.....92	13.1.4 二苯氮草类.....137
9.2.9 药源性呼吸系统疾病.....93	13.1.5 苯甲酰胺类.....137
10 药物合并应用与相互作用卞如濂	13.2 抗抑郁药.....138
10.1 药物相互作用的类型.....96	13.2.1 三环类.....138
10.1.1 药剂学的相互作用.....97	13.2.2 四环类.....139
10.1.2 药代动力学的相互作用.....97	13.3 抗躁狂药.....140
10.1.3 药效动力学的相互作用.....103	13.4 抗焦虑药.....140
10.2 药物相互作用引起的严重不良反应.....104	14 心力衰竭的临床用药郭兆贵 周碧瑾
10.2.1 高血压危象.....104	14.1 心力衰竭的病理生理基础.....141
	14.2 治疗心衰的药物及分类.....142

14.2.1 强心甙类	142	18.1.2 缩血管药	192
14.2.2 非强心甙类强心药	150	18.1.3 强心药	194
14.2.3 血管扩张药	151	18.2 糖皮质激素类	196
14.2.4 利尿药	152	18.3 休克的代谢性治疗	197
15 高血压的临床用药	陈 修	19 主要用于呼吸系统疾病的药物	卞如谦
15.1 抗高血压药作用的理论基础	154	19.1 平喘药	199
15.1.1 血压的调节和降压药作用环节	154	19.1.1 β 肾上腺素受体(简称 β 受体)兴奋药	199
15.1.2 突触前膜胺泵对胺类药物的摄取与 胺泵抑制药的作用	155	19.1.2 茶碱类	205
15.1.3 突触前膜受体对递质释放的反馈调节 与降压药作用	155	19.1.3 抗胆碱药	207
15.2 主要抗高血压药物分类特点和作用 比较	155	19.1.4 色甘酸钠及其类似物	208
15.2.1 抗高血压药物分类与特点	155	19.1.5 糖皮质激素类	209
15.2.2 常用抗高血压药物作用比较	158	19.2 祛痰药	211
15.3 抗高血压药物选择	159	19.2.1 祛痰药的作用机制	211
15.3.1 阶梯式选药方案	159	19.2.2 药物选择与评价	212
15.3.2 个别诊断选药方案	160	19.3 镇咳药	214
15.3.3 高血压急症选药	161	19.3.1 中枢性镇咳药	214
15.3.4 伴有心衰或肾衰的高血压选药	161	19.3.2 外周性镇咳药	215
15.4 抗高血压药物合用	161	19.4 呼吸兴奋药	216
15.4.1 合用增效	161	20 主要作用于消化系统的药物	张家铨
15.4.2 合用禁忌或慎用	162	20.1 抗溃疡病药	218
15.4.3 对复方降压制剂的评价	162	20.1.1 溃疡病的发病原理	218
16 抗心绞痛药与临床应用	陈 修 刘立英	20.1.2 抗溃疡病药物分类	219
16.1 心肌耗氧的决定因素	163	20.1.3 抗溃疡病药物的药理作用和疗效评价	220
16.2 抗心绞痛药的作用环节	164	20.2 止吐药	225
16.3 心绞痛防治选药与合用	171	20.2.1 止吐药分类	225
17 心律失常的临床用药	杨毓麟 李灵洲	20.2.2 常用止吐药的药理作用与疗效评价	225
17.1 各类抗心律失常药	172	20.3 泻药	227
17.1.1 抗快速型心律失常药	172	20.3.1 泻药的分类与作用方式	227
17.1.2 抗缓慢型心律失常药	184	20.3.2 常用泻药	228
17.2 心律失常的临床用药选择	186	20.4 利胆药与胆石溶解药	230
17.2.1 窦性心律失常	186	20.4.1 利胆药	230
17.2.2 过早搏动	186	20.4.2 胆石溶解药	231
17.2.3 室上性心动过速	186	21 治疗水肿的药物	徐叔云
17.2.4 心房扑动和心房颤动	186	21.1 水肿治疗药——利尿药	232
17.2.5 室性心动过速	186	21.1.1 利尿药分类和用法	232
17.2.6 心室颤动	187	21.1.2 常用利尿药	233
17.2.7 房室传导阻滞	187	21.2 治疗各型水肿时利尿药选择的药理学 基础	241
18 休克的临床用药	李灵洲 杨毓麟	21.3 水肿患者利尿药治疗失败的原因	243
18.1 心血管活性药物	188	22 糖尿病和甲状腺功能异常的治疗药物	丛 铮
18.1.1 扩血管药	188		

22.1 治疗糖尿病的药物.....	245	23.6.8 炭疽病.....	271
22.1.1 胰岛素.....	245	23.6.9 布氏杆菌病.....	271
22.1.2 口服降血糖药.....	249	23.6.10 破伤风.....	271
22.1.3 其他发展中的疗法.....	252	23.6.11 百日咳.....	271
22.2 防治甲状腺功能异常的药物.....	252	23.6.12 猩红热.....	271
22.2.1 防治甲状腺功能减退症的药物.....	252	23.6.13 白喉.....	271
22.2.2 防治甲状腺功能亢进症的药物.....	254	23.6.14 立克次体病.....	271
23 抗菌药物的合理应用.....王浴生		23.6.15 麻风.....	272
23.1 抗菌药物的临床药理概述.....	258	23.6.16 结核病.....	272
23.2 影响抗菌药物临床应用的因素.....	259	23.6.17 钩端螺旋体病.....	272
23.2.1 致病菌.....	259	23.7 抗感染治疗失败的原因.....	272
23.2.2 患者的状态.....	260	23.8 抗菌药物的预防应用.....	273
23.2.3 抗菌药物的药动学特点.....	261	24 抗肿瘤药的临床药理.....赵香兰	
23.2.4 抗菌药物的不良反应.....	262	24.1 抗癌药物分类.....	274
23.3 细菌的耐药性.....	263	24.1.1 根据药物对细胞动力学周期作用特点 分类.....	274
23.3.1 耐药性产生的生化机制.....	263	24.1.2 根据药物作用机理分类.....	275
23.3.2 临床抗药菌株产生的原因.....	264	24.2 常用抗癌药的作用特点.....	275
23.4 肝、肾功能障碍与抗菌药应用的关系	264	24.3 常用的抗肿瘤用药方案.....	284
23.4.1 肾功能障碍的影响.....	264	24.3.1 联合用药的设计原则.....	284
23.4.2 肝功能障碍的影响.....	265	24.3.2 常用的联合化疗方案.....	286
23.5 临床常用抗生素的特点与适应证.....	266	24.4 抗癌药物的临床评价.....	286
23.5.1 青霉素类抗生素.....	266	24.4.1 抗肿瘤新药临床使用规程.....	286
23.5.2 头孢菌素类抗生素.....	266	24.4.2 抗癌药物临床评价中的几个问题.....	287
23.5.3 氨基甙类抗生素.....	266	25 影响免疫功能的药物.....陈敏珠	
23.5.4 氯霉素.....	267	25.1 免疫异常的生理与病理基础.....	289
23.5.5 四环素类.....	267	25.1.1 免疫系统的组成及其功能概要.....	289
23.5.6 红霉素及其他抗生素.....	267	25.1.2 免疫应答与免疫异常.....	290
23.5.7 多粘菌素B和E.....	267	25.2 影响免疫功能药物的分类与临床应用	291
23.5.8 利福霉素类.....	267	25.3 免疫抑制药.....	293
23.6 细菌性感染疾病的抗生素治疗.....	267	25.3.1 免疫抑制药的种类与作用.....	293
23.6.1 败血症.....	268	25.3.2 主要免疫抑制药.....	294
23.6.2 急性细菌性脑膜炎.....	269	25.4 免疫增强药.....	298
23.6.3 感染性心内膜炎.....	270	25.4.1 免疫增强药的种类.....	298
23.6.4 伤寒与副伤寒.....	270	25.4.2 主要的免疫增强药.....	299
23.6.5 细菌性痢疾.....	270	附录1 中文药名索引.....	303
23.6.6 霍乱.....	271	附录2 英文药名索引.....	311
23.6.7 鼠疫.....	271		

1 总论

徐叔云

提要 临床药理学是研究人体和药物之间的相互作用关系和规律的一门新兴学科；对寻找和评价新药、药品的生产与管理，促进临床医学和医学教育的发展等均占有重要地位。近年来，国内外临床药理学进展迅速，各国有关临床药理专业期刊已达 50 余种，学术组织日益增多，学术活动频繁。我国近 5 年来，各地已建立各种临床药理组织机构 20 余个，它们在临床药理专业的建设、研究、教学培训、医疗会诊和组织学术活动中都发挥了积极的作用。现在我国已拥有一支初具规模的临床药理研究队伍，创办了《中国临床药理学杂志》，出版了第一部《临床药理学》大型参考书。但我国临床药理学的力量和水平尚有限，为了促进我国新药开发和药物治疗学发展，还必须加倍努力。

临床药理学(Clinical Pharmacology)是一门把临床医学与药理学紧密结合起来，研究人体和药物间相互作用规律和评价药物疗效的新兴学科。它对寻找和评价新药、药品的生产与管理、临床医学和医学教育等方面均有很大的促进作用，是现代医药学发展中不可缺少的重要部分。

1.1 临床药理学发展概况

临床药理学的历史不长，但《临床药理学》这一概念的提出，大约起始于 30 年代，只是在最近 20 多年来发展十分迅速，逐渐形成了一门独立的学科。目前国际上临床药理学发展较快的国家有美国、瑞典、英国、联邦德国和日本等。1947 年，美国首次授予临床药理学代表人物 Harry Gold 教授以院士职称；1954 年，美国 John Hopkins 大学在 Lasagna L. 领导下建立了第一个临床药理室，并开始讲授临床药理学课程。随后，瑞典、日本和许多欧美国国家也纷纷成立了临床药理学机构，开设了临床药理学课程。其中以 1972 年在瑞典卡罗林斯卡(Karolinska)医学院附属霍定(Huddings)医院建立的临床药理室规模较大，设备优良，接纳各国学者进修，被誉为“国际临床药理室”。

从 60 年代起，欧洲等地的一些国家，先后成立了全国性的临床药理学组织，例如意大利于 1967 年在欧洲第一个成立了全国临床药理学会；随后美国于 1971 年，也正式成立了临床药理学会。国际药理联合会(IUPHAR)为了促进临床药理学的发展，特地建立了临床药理专业组；许多国家的药理学会也相继建立了临床药理专业组织，以推动本国临床药理学的活动和进行国际间学术交流。世界卫生组织(WHO)于 1982 年成立了一个基本药物应用专家委员会，对临床合理应用基本药物提出了原则指导意见。

自 70 年代以来，历届国际药理学术会议上，都出现了不少质量很高的临床药理学的科学研究论文。1979 年 10 月，在日本东京举行了国际临床药理学专题讨论会，并出版了会议录。1980 年 8 月，国际药理联合会和英国药理学会在伦敦联合召开了第一届国际临床药理与治疗学会议，会上选举瑞典 Sjöqvist F 教授为国际药理联合会临床药理学分会主席。1983 年 7 月，在美国华盛顿召开了第二届国际临床药理与治疗学会议。以后将大约每隔 3 年召

开一次国际临床药理与治疗学专业学术会议,说明临床药理学已取得了迅速发展,它不仅有自己的国际性学术组织,也有自己独立的国际性学术会议,同时还有不少有影响的国际性的临床药理学专业杂志,如:①临床药理学杂志(*Journal of Clinical Pharmacology*),由美国临床药理学会主办,双月刊;②临床药理学和治疗学(*Clinical Pharmacology & Therapy*)杂志,由美国药理学及实验治疗学会与美国临床药理学及治疗学会合办,月刊;③欧洲临床药理学杂志(*European Journal of clinical Pharmacology*),由 Dengler HJ 和 Cross F 主编,不定期;④英国临床药理学杂志(*British Journal of Clinical Pharmacology*),由英国药理学会主办,双月刊;⑤国际临床药理学、治疗学和毒理学杂志(*International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy & Toxicology*),由 Kuemmerle HP 主编,月刊;⑥日本临床药理学杂志(*Japanese Journal of Clinical Pharmacology*),由日本临床药理学研究会主办,双月刊。各期刊中刊登的临床药理学研究论文,近年来呈成倍增加;根据《欧洲临床药理学杂志》1972~1977 年每年发表的论文数分析,1972 年有关临床药理学的研究论文仅 48 篇,到 1977 年,增加到 159 篇,为 1972 年的三倍多。从 1977 年欧洲 4 种临床药理学杂志发表的论文分类统计时发现,其中以药动学和生物有效度研究论文最多,达 170 篇;其次为临床药效评价,达 150 篇;方法研究 17 篇;副作用研究 16 篇;其余为各种临床试验报告。由此,也可看出晚近临床药理学研究动向。

临床药理学正是通过其上述各类学术组织、学术刊物和学术活动对药物治疗学的发展,新药的研究、发展和管理发挥其强大的推动和促进作用。

临床药理学发展迅速的主要原因是:

(1) 近年来新药大量涌现,其有效作用 and 安全性亟需评价,新药的产销急需加强科学管理,使制药部门认识到发展现代临床药理学的重要性,愿意为一些著名的临床药理学研究机构提供资金,从而推动了临床药理学的进展。

(2) 60 年代初期,联邦德国反应停(Thalidomide)用于孕妇作为镇静药,导致近万例新生儿畸形,受到了社会舆论的强烈谴责,这一大悲剧震动了全世界,迫使制药部门重视新药毒理学的研究;同时也引起了许多国家卫生领导部门的重视,积极采取措施加强临床药理学研究和培训临床药理学专业人员。

(3) 近年来各学科的相互渗透和相互促进,新技术新方法的广泛应用,从而有可能更深入地研究药物与人体的相互作用及其规律性;并把药动学、生物药剂学和生物有效度等的研究工作推向到一个新的阶段。

我国药理学工作者早在 60 年代初就注意到发展我国临床药理学问题,并在 1961 年秋于上海举行了以“寻找新药的理论基础和临床实际”为题的学术讨论会,强烈呼吁在国内建立临床药理学科,由于种种原因,一直未受到应有的重视。特别是由于十年动乱,使得我国的临床药理学事业停滞不前。近年来,由于领导、药理专业人员以及临床工作者的共同努力,并得到数学工作者及电子计算机工作者的配合,我国临床药理学在很多方面发展还是比较快的,仅在 1979 年 9 月成都举行的“全国药理学会学术会议”与同年 11 月在南京召开的“中国药学会第四届学术会议”上,临床药理、药动学及生物有效度的论文已达数十篇,并进行了药动学的专题报告和讨论会。1979 年 7 月,在北京举行了第一届“全国临床药理专题讨论会”,重点讨论了“临床药理研究的重要性及其内容”和“新药的临床前药理与临床药理研究的项目、指标和要求”两个问题,会后出版了专辑。1980 年 10 月,在杭州举行了“发展新药研究讨

论会”，讨论了有关新药设计的理论基础和新药研究的科学管理等问题。1984年10月，中国药学会在北京举行了第二届“全国临床药理学术会议”，交流了我国近年来临床药理研究成果和国外动态。上述一系列学术会议，对我国新药和临床药理学的发展起到了积极宣传和推动作用。

1980年4月，卫生部批准北京医学院成立临床药理研究所；1983年卫生部在国内确立14个临床基地，负责新药临床评价，并确立湖南医学院为临床药理全国培训中心。近5年内，全国各地已建立临床药理组织机构20余个，有的为研究所、研究室，有的在药理教研室或研究机构内建立了研究组或教学组，也有的是以联合委员会形式组织起来的研究机构。上述机构在临床药理专业的建设、研究、教学培训、医疗会诊和组织学术活动中都发挥了积极的作用。现在我国已经有了一支初具规模的临床药理研究队伍，很多医学院校已开设了临床药理选修课或临床药理讲座，并且有了自身的学术组织——全国临床药理专业委员会和学术刊物——中国临床药理学杂志，出版了我国自编的第一部大型临床药理参考书——《临床药理学》（上、下册，徐叔云等主编），建立一批全国性临床药理基地。尽管我们取得了不少成绩，但我国临床药理学起步较晚，经验不足，力量和水平有限，必须加倍努力，才有可能完成对十亿人口这样大的国家临床药理有关的各项任务。

1.2 临床药理学研究内容

一般认为可包括下述5个方面：

1. 药效学(Pharmacodynamics)研究 旨在研究药物对人体(包括老、幼、正常人与病人)生理与生化机能的影响和临床效应，以及药物的作用原理。简言之，即研究药物对人体的影响。通过药效学研究要确定人体的治疗剂量，以便在每个病人身上能得到最大的疗效和最少的副作用；同时要观察剂量、疗程和不同给药途径与疗效之间的关系。

2. 药动学(Pharmacokinetics)与生物有效度(Bioavailability)研究 前者系研究药物在正常人与患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律性。简言之，即研究机体对药物的处理。

生物有效度或称生物利用度，是用药代动力学原理来研究和评价同一药物剂量的不同剂型的吸收速度与量的差别，给药量与吸收量的比例称之为药物的生物有效度。

3. 毒理学(Toxicology)研究 即在研究药物疗效时应同时观察药物可能发生的副作用、中毒反应、过敏反应和继发性反应等。在用药过程中应详细记录受试者的各项主、客观症状，并进行生化检查，出现反应时，应分析其发生原因，提出可能的防治措施。

4. 临床试用(Clinical Trial)研究 评价新药的疗效和毒性，均必须通过临床试用研究才能作出最后判断，所以临床试用研究是判断一个新药有无推广應用和投产的重要依据。

5. 药物相互作用(drug interaction)研究 药物相互作用是指两种或两种以上的药物合并或先后序贯使用时，所引起的药物作用和效应的变化。药物相互作用可以是药物作用的增强或减弱，作用的延长或缩短，从而导致有益的治疗作用，或者是产生有害的不良反应。但一般所谓的药物相互作用乃是指两药在人体内相遇而产生的不良反应。

1.3 临床药理学的职能

临床药理学的职能主要有下述几方面：

1. 承担新药的评价和常用药的评选 新药临床评价和常用药评述主要依据疗效和毒性两个方面,而疗效是评价和评选药物的重要标准,有的药物虽有一定副作用,但还可成为一种好药。新药经临床试用,证明具有下述某方面特点,即可考虑推广应用或投产:在效价上超过老药,或在某方面优于老药,或能克服老药的某些缺点(如毒副反应等),或与老药伍用时能加强老药效果,或较老药易得、价格较廉等。

2. 对药物毒副反应进行监督与调查 这是临床药理学的一项经常性任务。许多国家对药物毒、副反应都有比较严格的管理制度和相应的管理机构如全国毒、副反应监督委员会或全国毒、副反应监督中心,在日内瓦还设有国际毒、副反应监督组织。在这些管理机构中均建立有毒、副反应的报告系统,经常收集到详细登记的毒、副反应情况,及早作出判断和采取必要的措施,并作为淘汰药物的依据。

3. 承担临床药理学教学培训工作 教学培训任务主要为医科学生开设临床药理学课程和承担临床药理学医师的专业训练。一般是在后期结合临床课程讲授,教学时数不等。我国临床药理学教学时数初步定为 40 学时,约相当基础药理学教学总时数的 1/3。斯堪的纳维亚半岛各国临床药理学联合教学计划中规定的教学时数为 55 学时,实习生和研究生另加 15~20 学时,由临床医师结合会诊、专题讨论会或座谈会介绍一般临床药理学和药物治疗学的内容。对于毕业后准备从事临床药理学专业工作的医师,还需进行为期 2~4 年的专业培训,毕业后发给合格证书。

4. 开展临床药理服务 内容包括血药浓度的测定,协助临床研究人员制订临床药物研究计划;通过会诊和新药介绍指导医师合理用药;收集有关药物情报和编辑有关药物参考书,在药品生产、研究和使用管理中向药政领导部门以及生产、研究和管理部门提供咨询意见等。

2 药物动力学和给药方案

黄圣凯 金有豫 张才丽

提要 本章简要地介绍了药物动力学的基本概念、房室模型概念、药物动力学参数测定和计算法;扼要地探讨了各种给药方案的基本公式,包括肾功能减退病人给药的调整方案等。

2.1 药物动力学

药物动力学(Pharmacokinetics)或称药代学,是研究药物及其代谢物在体内吸收、分布、转化和排泄过程的一门学科。它可用图解和数学公式描述,能定量地预报吸收、分布、转化和排泄过程的总体性质。临床药物动力学却是通过血药浓度(通常指血浆中药物浓度)来阐明这些过程的规律性,从而为制订给药方案提供合适剂量和间隔时间,藉以达到期望的治疗浓度。

2.1.1 体内过程

药物由口服、肌注或直肠等不同途径给药,首先经过吸收才能进入体循环,而静注给药就无需吸收。药物一旦进入体循环,即分布到若干组织和器官部位,除部分生物转化和排泄进行消除外,其余部分同作用部位结合产生药理效应。因此,药效强度和吸收、分布、转化和排泄的动力学过程有密切关系,见图 2-1。这些过程虽很复杂,但通过血药-时间数据,根据房室模型概念可揭示这种内在相互联系的规律性。

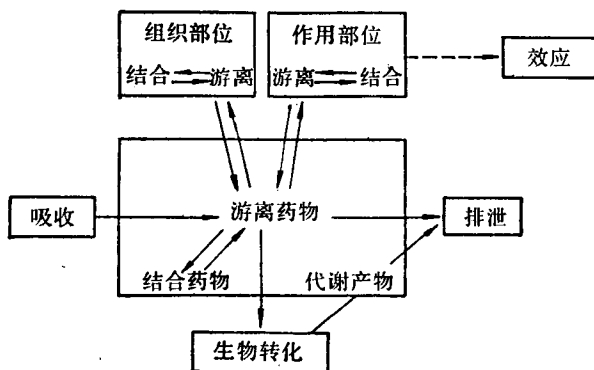


图 2-1 药物的体内过程示意图

2.1.2 房室和房室模型概念

房室可定义为:根据药物转运快慢,把机体划分为若干组织部位集合所构成的独立单元。房室模型系应用房室概念对药物在体内吸收、分布和消除的特性作出的模式图,以便建立数学模型。

1. 一房室模型 药物从给药部位进入的房室通常指血液,实际上尚包括药物能瞬时和血液保持动态平衡的各类组织,这样构成的单元的模式,称之一房室模型或瞬时分布模型,

其示意图为图 2-2a。“○”表示各类组织部位；“ $\leftrightarrow$ ”指各种组织之间瞬时平衡分布；“ $\downarrow$ ”指消除作用。平衡时，各组织部位中药物浓度并非相等，而药物从血浆中消除时，各组织内药量转运异常迅速，从不平衡到达一个新的平衡状态，于是血药浓度和体内总药量随时保持比例关系，这种现象称之为匀一单元(Homogenous units)，故可用图 2-2b 表示一房室模型。

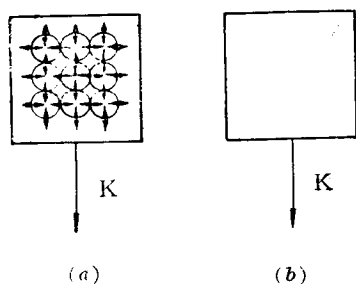


图 2-2 一房室模型示意图

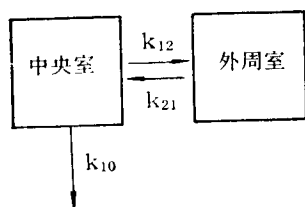


图 2-3 二房室模型示意图

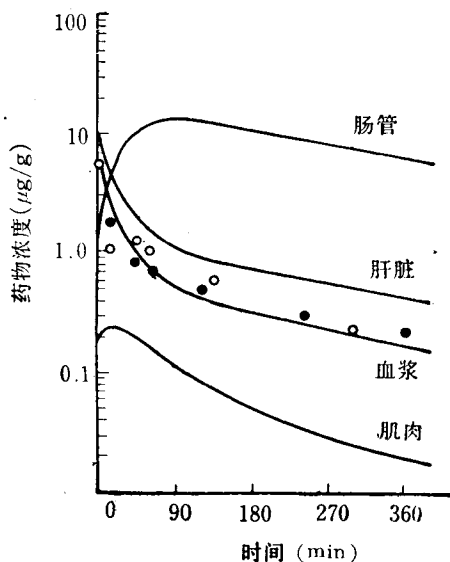


图 2-4 人静注甲氨蝶呤后，各组织的动力学曲线

2. 二房室模型 要使血浆中药物与所有组织都要瞬时分布平衡，严格地说的不太可能的，因为每一种组织对药物分子具有不同的亲和力和膜的通透性。因而从理论上，模型中药物与各类组织之间进行平衡应各自有一个转运速率常数，但这种模型是不易建立的。幸而，经验得出结论，不同组织之间分布平衡性质有诸多近似之处。血液对有些组织易灌输，比如，肾、肝、心等，药物浓度很快取得平衡；然而骨、脂肪和软骨较难取得平衡，因此把转运性质近似的有关组织归并成一个房室，这种模型有 2~3 套转运速率常数足以描述药物的处置状态，最常见的为二房室模型。

二房室模型把机体组织划分为两个单元。其一，药物在血液中和有关组织瞬时取得平衡；另一，平衡的建立需要一段时间，见图 2-3 中“ $\rightleftharpoons$ ”表示有一平衡过程。通常把瞬时平衡的这一群组织归属于中央室(或血液室)；另一群归属于外周室(或组织室)。

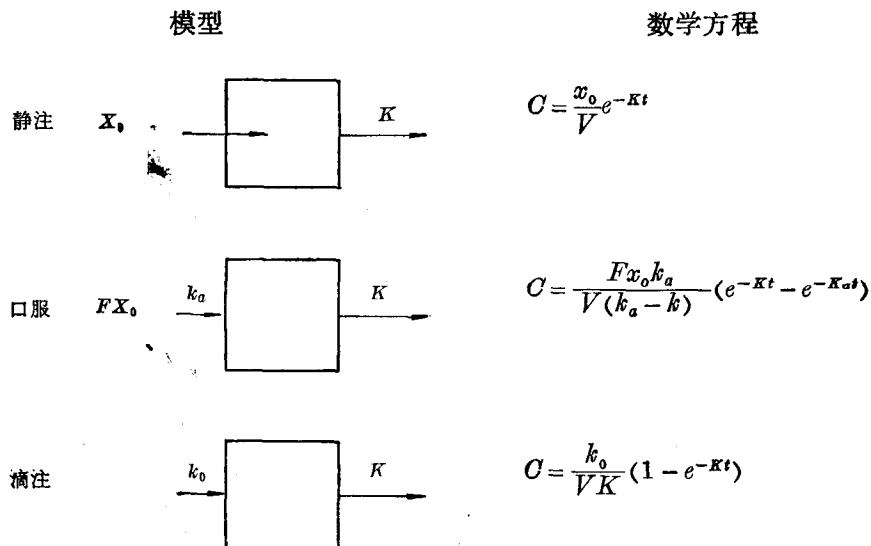
临床上，从血药时间曲线中可解释这种现象。比如，静注甲氨蝶呤 MTX 后，从图 2-4 血药-时间曲线所示，MTX 进入血液后，血浆和肝脏中药物浓度均以相似形式衰减，说明它们是瞬时平衡分布的，属于中央室；同时看到当血浆中浓度急骤下降时，肌肉和肠管组织中浓度缓慢上升，该两种组织中浓度的上升虽有急缓之分，但从分布性质上则有近似之处，属于外周室。经过约 90min，两类房室中浓度已达到平衡，均以同样速率平行下降，经归纳可用模式图 2-3 表示。 k_{12} 表示药物从中央室向外周室转运的速率常数； k_{21} 表示药物从外周室向中央室转运的速率常数； k_{10} 为中央室向体外消除的速率常数。因而可理解，血药浓度衰减时，内涵有分布和消除两个时相。前一阶段称分布相，以分布为主，兼有消除。后一阶段分布已达动态平衡，以消除为主，称之为消除相。

2.1.3 药物动力学研究的一些环节

1. 药动学参数的测定 药物的体内过程反映在体内药量随时间变化,我们虽然不能直接测定体内药量,但从血药浓度的经时变化可间接地揭示其内涵特性,包括:分布容积、消除、转运和吸收速率常数等。

2. 不同途径和方式给药的数学公式的推导

这些数学方程往往按房室模型为依据,经数学方法处理后得出的。例如,一房室模型及其有关数学方程



以上公式中 K 为消除速率常数; k_a 为吸收速率常数; V 为分布容积; k_0 为滴注速率; x_0 为剂量。静注为最简单的函数方程,仅涉及分布容积 V 和消除速率常数 K ;口服尚涉及吸收速率常数 k_a 和吸收分数 F ;滴注则取决于给药速率 k_0 。上述参数测定后,根据公式可描述时间过程中血药浓度的变化。

3. 多次给药的数学公式的推导 大多数药物是经多次给药取得期望的治疗浓度的。已知一次给药后的数学公式可预报多次给药的血药浓度的时间过程,这将对治疗效果作出估价。

2.2 房室模型中一些基本参数

2.2.1 消除速率常数 K

快速静注剂量 x_0 后,在时刻 t ,体内药量记作 x 。假定药物为一级过程衰减,则单位时间内消除的药量(变化率)与当时体内药量呈正比,其关系式为

$$-\frac{dx}{dt} = Kx \quad (1)$$

式中 K 为比例系数,左端为一种微分表达形式,说明药量愈多,单位时间内从体内消除的药量也愈多,反之亦然。这种概念跟滴定管内液体的流出的情形相仿。比如,打开活塞后,管内液注愈高,单位时间内流出的液量愈多,随后逐次递减;且服从于 K 值大小。

(1) 式经积分后,得实用的数学公式,

$$x = x_0 e^{-Kt} \quad (2)$$

因为 e^{-Kt} 为负指数函数, 所以称药量随时间 t 作指数函数衰减。各种药物的 K 值大小不等, 但衰减的曲线形状是相似的。临床上测得的是血浆或血清中药物浓度, 而上式仅指体内药量, 利用一房室模型中血药浓度 C 和体内药量瞬时平衡的特性, 用比例系数 V 把两者联系起来, 则

$$\text{在任意时刻} \quad x = VC \quad (3)$$

$$\text{在注射完毕瞬间} \quad x_0 = VC_0 \quad (4)$$

V 为分布容积; C_0 为静注的初始时血药浓度。将(3)和(4)式分别代入(2)式, 得

$$C = C_0 e^{-Kt} \quad (5)$$

$$\text{或} \quad C = \frac{x_0}{V} e^{-Kt} \quad (6)$$

该式描述静注后, 血药浓度随时间的变化过程。欲由浓度-时间数据估算参数 K 和 V , (5)式两端取对数

$$\ln C = \ln C_0 - Kt \quad (7)$$

因为 $\ln C = 2.303 \log C$, 代入(7)式, 则

$$\log C = \log C_0 - \frac{K}{2.303} t \quad (8)$$

据此, 将浓度-时间数据在半对数坐标纸上作图, 所得数据点呈直线散布, 通过目测法或最小二乘法确定一条直线, 其截距为 $\log C_0$, 斜率为 $-K/2.303$, 于是 K 和 V 即可算出。

[举例] 某一志愿者, 体重 49kg, 静注氯霉素 $x_0 = 500\text{mg}$ 后, 测得浓度-时间数据见表 2-1。在 $\log$ 浓度-时间坐标系上作散点图见图 2-5, 显然, 各数据点呈直线散布趋势, 提示为一房室模型。如用最小二乘法确定回归直线方程, 则

$$\log C = a + bt \quad (9)$$

该直线的斜率 b 和截距 a , 按下列公式计算

$$b = \frac{n \sum t \log C - \sum t \sum \log C}{n \sum t^2 - (\sum t)^2} \quad (10)$$

$$a = \frac{1}{n} (\sum \log C - b \sum t) \quad (11)$$

式中 n 为数据点的数目, 将表(1)内有关数据代入(10)和(11)式, 得

$$b = \frac{6 \times 6.818 - 21.5 \times 3.545}{6 \times 121.25 - 462.25} = -0.133$$

$$a = \frac{1}{6} [3.545 - (-0.133) \times 121.25] = 1.067$$

回归直线方程为

$$\log C = 1.067 - 0.133t$$

与(8)式相对应, 得 K 和 C_0 的估算值

$$K = 0.133 \times 2.303 = 0.306 \text{ hr}^{-1}$$

$$C_0 = \log^{-1} 1.067 = 11.69 \mu\text{g/ml}$$

其经验公式为

$$\hat{c} = 11.69 e^{-0.306t}$$

表 2-1 静注氯霉素500mg 后,所得血药浓度-时间($c-t$)数据

$t(h)$	$c(\mu g/ml)$	$\log c$	$t \log c$	t^2
0.5	10.1	1.004	0.502	0.25
1.0	8.3	0.919	0.919	1.00
2.0	6.0	0.778	1.556	4.00
4.0	3.7	0.568	2.272	16.00
6.0	2.1	0.322	1.933	36.00
8.0	0.9	-0.046	-0.366	64.00
21.5		3.545	6.818	121.25

$$(\sum t)^2 = 462.25; n = 6$$

因为 $C_0 = x_0/V$, 故该药物的 V 值为:

$$V = \frac{x_0}{C_0} = \frac{500}{11.69} = 42.81L$$

测得的 K 和 V 值后, 不仅给出血药浓度的变化情形, 尚可预报多次给药以及滴注过程中浓度的动态变化, 为制订给药方案和个体化给药时的计算依据。

2.2.2 半衰期

血药浓度降低一半所需的时间, 称之半衰期 $t_{1/2}$, 由(8)式

$$\log C = \log C_0 - \frac{K}{2.303} t$$

按定义, 设 $C = C_{0/2}$, 浓度为初始时一半, 则 $t = t_{1/2}$, 代入上式, 得

$$\log \frac{C_0}{2} = \log C_0 - \frac{K t_{1/2}}{2.303}$$

得出

$$t_{1/2} = 0.693/K \quad (12)$$

可见, 半衰期与消除速率常数呈反比。

半衰期的长和短是反映药物从体内消除慢和快的指标。一般来说, 半衰期短的药物宜分次给, 给药次数要频繁些。其中治疗指数小的药物为了持续维持在治疗浓度, 最适宜采用滴注法。中等程度的半衰期 $t_{1/2} = 4-8h$, 可取其半衰期长短作为给药间隔。至于消除慢 $t = 8-24h$ 或极慢 $t_{1/2} > 24h$, 甚至可按每日给药一次, 因为在给药期间, 这类药物浓度的波动幅度不象快速消除类药物引起的幅度那样大。

已知药物的半衰期, 就可估算出给药后在体内剩余浓度, 经 3.32 倍半衰期, 体内剩余 10%; 经 6.64 倍半衰期, 则剩余 1%。

2.2.3 分布容积

分布容积 V 定义为药物在体内达到平衡时, 体内药量和血药浓度之间的比例系数

$$V = \frac{x_0}{C_0} \left(\text{或 } V = \frac{x}{C} \right) \quad (13)$$

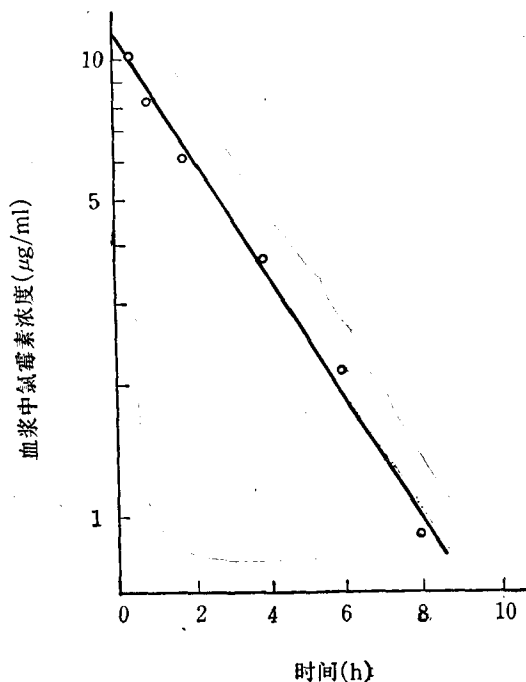


图 2-5 血药浓度对数值-时间图线