

◎ 主编 余 红 韩淑英

药理学概要

—— 临床病例视角

YAOLIXUE
GAIYAO



河北科学技术出版社

第一章

药理学总论



第一节 药物代谢动力学

重点:药物的跨膜转运:被动转运和主动转运特点,药物体内过程,药物消除动力学。

难点:药代动力学参数的计算,如何应用参数优化治疗方案。

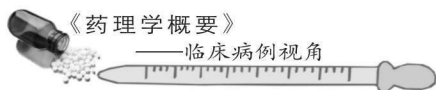
一、药物分子的跨膜转运

1. 药物跨膜转运的方式:滤过(水溶性扩散)、简单扩散(脂溶性扩散)和载体转运(包括主动转运和易化扩散)。分子状态的药物疏水而亲脂,易通过细胞膜;离子状态药物极性高,不易通过细胞膜的脂质层,这种现象称为离子障。

2. 影响药物跨膜转运的因素:药物通过细胞膜的速度与可利用的膜面积大小、药物 PKa 、体液 pH 值、膜两侧药物浓度差、膜厚度、血流量等有关。

二、药物的体内过程

1. 吸收:自用药部位进入血液循环过程称为吸收(Absorption)。药物起效快慢的顺序依次为:静脉 > 吸入 > 舌下 > 直肠 > 肌注 > 皮下 > 口服 > 皮肤。口服给药主要通过胃肠道吸收,影响因素有:药物溶解释放速率、胃肠道 pH 值、吸收面积、胃肠分泌蠕



动功能、局部血流量、饮食等。此外,有些药物还会发生首过消除。而注射给药,除受注射部位血液循环的影响外,其他影响因素较少。直肠和舌下给药吸收量不如口服吸收多,但可以避免消化道影响因素的干扰,也无首过消除,药物损失较少。吸入给药可由肺吸收而进入全身循环。

2. 分布:药物吸收后随血液循环分配到各组织过程称为分布(Distribution)。影响药物分布的因素主要有:药物与组织的亲和力及组织器官血流量,药物与血浆蛋白结合,某些特殊屏障等。其中药物与血浆蛋白结合是非特异性的,因此,两种药物可能会与同一血浆蛋白结合,会使另一种药物的游离血药浓度提高,引起作用的加强或毒性的增加,从而引起不利的药物相互作用。

3. 生物转化(Biotransformation):是药物在机体某些器官的影响下发生化学结构的改变。生物转化的器官主要是肝脏,其次是肠、肾、肺等组织。转化过程可分为两个时相,转化过程必须在酶的催化下进行。催化酶分专一性酶和非专一性酶,前者如胆碱酯酶、MAO等。后者主要指肝微粒体药物代谢酶,无特异性,对多种药物发挥代谢作用。肝药酶诱导剂会增强药物活性,加速药物代谢,肝药酶抑制剂则相反。与肝药酶诱导剂或肝药酶抑制剂合用的药物要注意药物相互作用。

4. 排泄(Excretion):是指药物排出体外的过程。

(1) 肾脏排泄:肾是主要排泄器官,排泄的能力与肾功能状况、药物的理化性质、药物浓度、尿液的pH值等因素有关。

(2) 消化道排泄:被分泌到胆汁内的药物及其代谢产物经由胆道及胆总管进入肠腔,然后随粪便排出体外。经胆汁排入肠腔的药物部分可再经小肠吸收经肝脏进入血液循环,这种肝脏、胆汁、小肠间循环称肠肝循环。

(3) 其他途径的排泄: 药物也可经汗液、唾液和泪液排泄, 但量很少。

三、药物代谢动力学重要参数

1. 一级消除动力学(First order elimination kinetics): 是体内药物在单位时间内消除的药物百分率不变, 也就是单位时间内消除的药物量与血浆药物浓度成正比。

2. 零级消除动力学(Zero order elimination kinetics): 是药物在体内以恒定的速率消除, 即不论血浆药物浓度高低, 单位时间内消除的药物量不变。

3. 生物利用度(Bioavailability): 药物到达全身血循环内的相对量和速度。

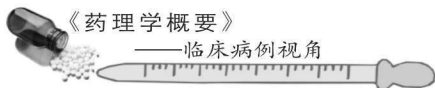
4. 血浆半衰期(Half-life, $T_{1/2}$): 绝大多数药物在体内属一级动力学变化, 其 $T_{1/2}$ 为一恒定值, 不因血浆药物浓度高低而变化。而零级动力学消除则与血浆药物浓度有关, 血药浓度越高半衰期越长。

5. 曲线下面积(AUC): 药-时曲线下所覆盖的面积, 单位 $\text{ng} \times \text{h/ml}$, 反映药物进入体内总量。

6. 稳态血药浓度(Steady-state concentration): 按照一级动力学规律消除的药物, 其体内药物总量随着不断给药而逐步增多, 直至从体内消除的药物量和进入体内的药物量相等时, 体内药物总量不再增加而达到稳定状态, 此时的血浆药物浓度称为稳态血药浓度。

7. 清除率(Clearance): 单位时间内多少容积血浆中的药物被清除, 反映肝肾功能。

8. 表观分布容积(Volume of distribution): 体内药物总量



和血浆药物浓度之比,为理论上体内药物分布情况的参数,并非指药物在体内占有的真实体液。

四、药物剂量的设计和优化

1. 维持量(Maintenance dose):在大多数情况下,临床多采用多次间歇给药或是持续滴注,以使稳态血浆药物浓度维持在一个治疗浓度范围。为了维持选定的稳态浓度或靶浓度,需调整给药速度以使进入体内的药物速度等于体内消除药物的速度。

2. 负荷量(Loading dose):首次剂量加大,再给予维持剂量,使稳态治疗浓度提前产生。

§ 临床药理联系及药理作用分析

【实例 1】

某女,患化脓性扁桃体炎来看病,医生给她开了复方新诺明,向她交代服药方法:每天 2 次,每次 2 片,但第一次服复方新诺明时要吃 4 片。该患者纳闷,第一次为什么要加倍呢?

分析:根据药物代谢动力学的特点,药物往往按维持量给药通常需要 4~5 个 $T_{1/2}$ 才能达到稳态治疗浓度,增加剂量或者缩短给药间隔时间均不能提前达到稳态,只能提高血药浓度,因此如果患者急需达到稳态治疗浓度以迅速控制病情时,可用负荷量(loading dose)给药法。负荷量是首次剂量加大,然后再给予维持剂量,使稳态治疗浓度(即事先为该患者设定的靶浓度)提前产生。首剂加倍指第一次服药时,用药量要加倍,目的是在病菌繁殖初期,使药物在血液中的浓度迅速达到有效值,起到杀菌、抑菌的作用。以复方新诺明为例,它的半衰期约为 6h,如果首剂加倍,口服后 6h 血药浓度趋于稳定,可有效杀灭病菌。如果首剂不加倍,则需 12h 才

达到稳定的血药浓度,病菌可能在这几个小时内迅速繁殖。

【实例 2】

某女,36岁,已婚。多年来采用口服药方法避孕,从未怀孕。一年前,因炒股难以入睡,服用安定片。两个月后,她发现怀孕。为什么出现怀孕现象,说明原因?

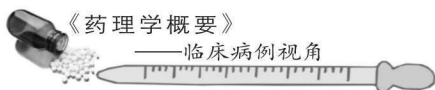
分析:肝药酶(肝脏微粒体混合功能氧化酶系统)主要成分:细胞色素 P_{450} (单加氧酶)。特点:选择性低(专一性低);个体差异大:年龄、遗传、疾病;活性可变:易受化学物或药物影响。联合用药时易受药物诱导或抑制。肝药酶诱导剂:肝药酶活性 $\uparrow$ ——为耐受性原因之一;肝药酶抑制剂:肝药酶活性 $\downarrow$ ——药效 $\uparrow$ 或毒性 $\uparrow$ 。

安定是肝微粒体酶的诱导剂,长时间服用,肝脏对避孕药的代谢加快,避孕药的避孕效果大大降低,虽坚持服用避孕药,但仍可能怀孕。常见的酶诱导剂有苯巴比妥、安定、苯妥英钠、保泰松、安体舒通、灰黄霉素、利福平等。

【实例 3】

某男,44岁,咳嗽、咳痰2周,不发热,医生给予急支糖浆,主要成分包括:鱼腥草、金荞麦、麻黄、甘草等。pH值4.0~5.5。口服,1次20~30ml,每日3~4次。请从药物代谢动力学分析服药的特点有哪些?并简单描述药物作用机制。

分析:①从理论上讲,弱酸性药物(如阿司匹林等)在酸性介质中(胃腔)比弱碱性药物(如奎宁)更易吸收。即在胃中酸性药物 $[A^-]$ 少, $[HA]$ 多,药物易于从胃中向血液转运。因此,急支糖浆口服吸收好。注意:应与食物同服或用水冲服,以减少对胃肠的刺激。②呼吸系统用药复方制剂比较多,如急支糖浆的成分包括麻黄,属激动 α , β 受体(较弱)。药理作用为平喘,作用缓慢、温和、持久(维持3h)。临床可以应用于治疗轻症哮喘、预防发作。不良反应:兴奋中



枢,易产生快速耐受性。

【实例 4】

某男,75岁,持手抄处方,找医生开药,医生告之无此种药物,推荐到药师咨询窗口询问。但医院计算机电脑系统未找到有关信息,你作为门诊药师怎么办?

分析:处方药(prescription drugs):指凭执业医师和执业助理医师处方可购买、调配和使用的药品。非处方药(OTC):指由国务院药品监督管理部门公布的,不需要凭执业医师和执业助理医师处方,消费者可以自行判断、购买和使用的药品。但是不同药厂的同一产品药物剂量和剂型是不同的。作为临床医生和药师要充分考虑到这一点。

【实例 5】

实验课内容是药代动力学参数测定:实验过程中成功的麻醉是实验顺利进行的关键。5组学生用3%的戊巴比妥钠作静脉给药为家兔实施全麻,有2组出现动物呼吸抑制、呼吸停止而死亡,为什么?

分析:由于该药物对呼吸的抑制程度与剂量和静脉给药速度有关,如用药剂量过大,静推速度过快,会使动物的呼吸抑制、呼吸停止。

【实例 6】

阿司匹林成人临床用法:

- ①解热、镇痛,每日3次,每次0.3~0.6g,必要时每4h口服1次。
- ②抗风湿,每日3~5g(急性风湿热可用到7~8g),分4次口服。
- ③抑制血小板聚集,尚无明确用量,多数主张应用小剂量,如50~150mg,每24h 1次。

④治疗胆道蛔虫病,1次1g,每日2~3次,连用2~3日;阵发性绞痛停止24h后停用,然后驱虫治疗。

请从药理学药物代谢动力学中药物吸收的角度说明为什么可以口服用药?

分析:水杨酸(弱酸性) $pK_a = 3.4$,胃液 $pH = 1.4$,血浆 $pH = 7.4$ 。药物经口服用:

根据 $10^{pH-pK_a} = [A^-]/[HA]$

胃中 $10^{1.4-3.4} = [A^-]/[HA]$ $[A^-]/[HA] = 10^{-2} = 1/100$

血中 $10^{7.4-3.4} = [A^-]/[HA]$ $[A^-]/[HA] = 10^4 = 10000/1$

胃中:在胃中酸性药物 $[A^-]$ 少, $[HA]$ 多,药物易于从胃向血液转运。

血中:在血中酸性药物 $[A^-]$ 多, $[HA]$ 少,药物不易从血液向胃中转运,所以吸收多。

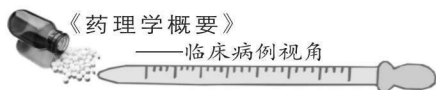
第二节 药物效应动力学

重点:药物的基本作用,药物剂量与效应关系,药物安全性评价指标,药物与受体。

难点:受体药物反应动力学及作用于受体的药物分类。

一、药物的基本作用

1. 药物作用(Drug action):药物对机体细胞的初始作用。



2. 药理效应(Pharmacological effect): 药物引起的机体反应。

3. 兴奋(Excitation): 功能增强。

4. 抑制(Inhibition): 功能降低。

5. 药物作用选择性(Selectivity): 是指在一定的剂量下, 药物对不同组织器官作用的差异性。

二、治疗作用和不良反应

1. 治疗效果: 也称疗效(Therapeutic effect), 指药物作用的结果有利于改变患者的生理、生化功能或病理过程, 使患病的机体恢复正常。根据治疗作用的效果, 可将治疗作用分为: ①对因治疗(Etiological treatment): 用药目的在于消除原发病因子, 彻底治愈疾病, 称为对因治疗。②对症治疗(Symptomatic treatment): 用药目的在于改善症状。

2. 不良反应(Adverse reaction): 对机体不利、不符合用药目的。包括: 副反应(Side reaction): 治疗剂量出现的与治疗目的无关的作用; 毒性反应(Toxic reaction): 用量过大或过久对机体功能、形态产生损害; 后遗效应(Residual effect): 停药后残留药物引起的生物效应; 停药反应(Withdrawal reaction) 又称回跃反应(rebound reaction): 突然停药后原有疾病加重也称反跳; 变态反应(Allergic reaction) (Allergy): 仅见于少数特异质患者, 很小量即可引起; 特异质反应(Idiosyncrasy): 特异质患者对某种药物反应异常增高, 这是一类先天遗传异常所致的反应, 但与药物固有的药理作用基本一致, 反应严重程度与剂量成比例。

三、药物剂量与效应关系

1. 剂量 - 效应关系(Dose-effect Relationship): 药理效应

与剂量在一定范围内成比例。用效应强度为纵坐标、药物剂量或药物浓度为横坐标作图则得量-效曲线。

2. 最小有效量(最低有效浓度):即刚能引起效应的最小药量或最小药物浓度,亦称阈剂量或阈浓度。

3. 药理效应的极限称为最大效应,也称效能(Efficacy)。

4. 效价强度:是指能引起等效反应(一般采用 50%效应量)的相对浓度或剂量,其值越小则强度越大。

5. 半数有效量(ED_{50}):即能引起 50%的实验动物出现阳性反应时的药物剂量,如效应为死亡,则称为半数致死量(LD_{50})。

6. 治疗指数(Therapeutic Index):药物的 LD_{50}/ED_{50} 的比值,用以表示药物的安全性。

7. 安全范围(Safety range): ED_{95} 和 LD_5 之间的范围。

四、药物与受体

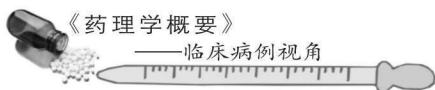
1. 受体概念(Definition of Receptor):任何能与药物结合产生药理作用的细胞上大分子。

2. 受体特性:①灵敏性(Sensitivity)。②特异性(Specificity)。③饱和性(Saturability)。④可逆性(Reversibility)。⑤多样性(Multiple-variation)。

3. 作用于受体的药物分类:激动药(Agonist)、部分激动药和拮抗药(Antagonist)。

4. 激动药:为既有亲和力又有内在活性的药物,它们能与受体结合并激动受体而产生效应。依其内在活性大小又可分为完全激动药(Full agonist)和部分激动药(Partial agonist)。

5. 拮抗药:能与受体结合,具有较强亲和力而无内在活性的药物。根据拮抗药与受体结合是否具有可逆性而将其分为竞争性拮



抗药 (Competitive antagonist) 和非竞争性拮抗药 (Noncompetitive antagonist)。竞争性拮抗药能与激动药竞争相同受体,其结合是可逆的。可用拮抗参数 (pA_2) 表示竞争性拮抗药的作用强度,其含义为:当激动药与拮抗药合用时,若 2 倍浓度激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药所引起的效应,则所加入拮抗药的摩尔浓度的负对数值为 pA_2 。 pA_2 越大,拮抗作用越强。非竞争性拮抗药与激动药并用时,可使亲和力与活性均降低,即不仅使激动药的量效曲线右移,而且也降低其最大效能。与受体结合非常牢固,产生不可逆结合的药物也能产生类似效应。

6. 受体类型:G 蛋白耦联受体、配体门控离子通道受体、酪氨酸激酶受体、细胞内受体、其他酶类受体。

7. 受体的调节: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 (Receptor desensitization) 是指在长期使用一种激动药后,组织或细胞对激动药的敏感性和反应性下降的现象。受体增敏 (Receptor hypersensitization) 是与受体脱敏相反的一种现象,可因受体激动药水平降低或长期应用拮抗药而造成。若受体脱敏和增敏只涉及受体密度的变化,则分别称之为下调 (down-regulation) 和上调 (up-regulation)。

8. 耐受性 (Tolerance):为机体在连续多次用药后反应性降低。增加剂量可恢复反应,停药后耐受性可消失,再次连续用药又可发生。

9. 依赖性 (Dependence):依赖性是在长期应用某种药物后,机体对这种药物产生了生理性的或是精神性的依赖和需求,分生理依赖性和精神依赖性两种。

§ 临床药理联系及药理作用分析

【实例 1】

某女,39 岁,黄疸、贫血伴关节酸痛 3 个月,体检:巩膜黄染,脾肋下 2cm,血红蛋白 58g/L,白细胞 $5 \times 10^9/L$,血小板 $110 \times 10^9/L$,网织红细胞计数 0.25%,外周血涂片成熟红细胞形态正常,尿隐血试验阴性,无家族史。以下选项中首选哪项治疗措施?

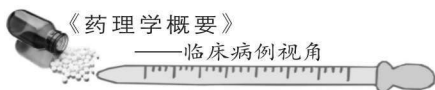
- A. 脾切除 B. 长春新碱 C. 肾上腺皮质激素
D. 环磷酰胺 E. 大剂量丙种球蛋白

分析:答案 C。肾上腺皮质激素对血液及造血系统的作用:①红细胞、血红蛋白、血小板、纤维蛋白原增多。②中性粒细胞增多,但抑制其吞噬及游走功能。③嗜酸粒细胞及淋巴细胞减少。临床上用于血液病:①粒细胞减少症、血小板减少症、再障均有缓解作用,停药易复发。②对急性淋巴细胞性白血病、急性溶血也有效。突然停药或减量太快,可出现一些原疾病没有的症状称停药症状;原病复发或恶化称停药反跳现象。要慎重。

【实例 2】

某女,25 岁,因咽喉疼痛 3d,发热 1d,诊断为“链球菌咽峡炎”。给予红霉素片(肠溶片),口服,1~2g/d。请从药物代谢的角度向患者解释口服药物应该注意事项有哪些?

分析:口服抗菌素药物往往与食物同时服用。可能出现的不良反应:①胃肠道反应:腹泻、恶心、呕吐、胃绞痛、口舌疼痛、胃纳减退等。②过敏反应:发热、皮疹等,孕妇及哺乳期妇女慎用。③可引起肝脏损害,如出现黄疸等。必须注意:①给药应按一定时间间隔进行,以保持体内药物浓度,利于作用发挥。②红霉素片应整片吞服,若服用药粉,则受胃酸破坏而发生降效。③与 β -内酰胺类药



物联合应用,一般认为可发生降效作用。④本品可阻挠性激素类的肝肠循环、与口服避孕药合用可使之降效。

【实例 3】

某 4 岁女孩,患过敏性鼻炎,再次出现鼻塞、流涕等症状,医生给予开瑞坦糖浆口服,但是要求患者一定遵守每天 10mg 的推荐剂量,为什么?

分析:开瑞坦糖浆(氯雷他定糖浆)属长效三环类抗组胺药,竞争性地抑制组胺 H_1 受体,抑制组胺所引起的过敏症状,无明显的抗胆碱和中枢抑制作用。缓解过敏性鼻炎的有关症状,如喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞以及眼部眼痒及烧灼感。口服药物后,鼻和眼部症状及体征得以迅速缓解。在每天 10mg 的推荐剂量下,未见明显的镇静作用。常见不良反应有乏力、头痛、嗜睡、口干、胃肠道不适包括恶心、胃炎以及皮疹等。

【实例 4】

孕妇已经怀孕 7 个月,患麦粒肿,给予氧氟沙星滴眼液和熊胆眼药水,取药后来咨询,孕妇是否可用?

分析:氧氟沙星滴眼液用量很少,吸收也有限,用药不当可从鼻泪管进入口腔而吸收,对孕妇及哺乳期妇女,只有在治疗有益性高于可能发生的危险时才给药(此期间的安全性尚未明确),但如症状不严重,尽量不用为好,条件允许可采用理疗等办法治疗。

【实例 5】

某女,因子宫内膜异位症,注射达菲林(曲普瑞林)后出现皮疹,服用抗过敏药后缓解。记不清是否同时还合用别的药物。达菲林说明书中无过敏反应的表述,但作用类似的戈舍瑞林(诺雷德)则有报道出现皮疹,常不需中断治疗即可恢复。问题:是否是达菲林过敏?可否继续用药治疗?

分析: 药物不良反应包括: ①遗传药理学不良反应。②药物变态反应(过敏反应)。特点是: 剂量不相关; 与药理作用无关; 难预测; 死亡率高。该患者过敏反应是肯定的, 虽然症状不重。过敏反应不是十分严重, 可以用抗过敏药控制以后继续坚持治疗。建议患者可继续治疗, 若出现过敏反应, 及时与医生联系。

【实例 6】

某女, 7 岁, 癫痫大发作, 长期使用鲁米那, 近 3d 出现困倦。怀疑多次连用蓄积中毒。如何应用机体 pH 值对药物排泄影响理论, 加速患儿体内积蓄药物的排泄?

分析: 鲁米那即苯巴比妥, 临床主要用于癫痫大发作, 也可用于癫痫持续状态。苯巴比妥(弱酸性) $pK_a=7.4$ 。根据 $10^{pH-pK_a}=[A^-]/[HA]$, 当尿液为碱性时, pH 值 $> pK_a$, $[A^-]$ 增多, 即解离型多, 重吸收减少, 药物排泄加快, 中毒时碱化尿液可以加速其排泄。

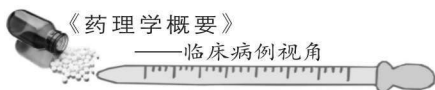
【实例 7】

某女, 因紧张后腹泻来就诊。医生处方: 达吉、乳酸菌素片、双歧杆菌片、德诺胶囊、谷维素片。来咨询具体服用方法, 尤其是双歧杆菌说明书中要求温开水冲服, 不清楚含义, 理解为颗粒剂那样。你作为医生或药师如何帮助患者?

分析: 双歧杆菌为活菌制剂, 是存在于肠道中的厌氧菌, 能阻止致病菌的侵入, 有效维持肠道菌群平衡, 达到治疗腹泻的目的。由于是活菌制剂, 必须避免较高温度, 所以在服用时, 应用较低温度的温水吞服, 不要采用颗粒剂(冲剂)那样的冲服方法。减少药物与温水的接触时间, 防止活菌被杀死, 降低疗效。

【实例 8】

某男, 24 岁, 有明显糖尿病症状, 每日胰岛素用量 36U, 夜里出现多汗, 心悸, 手抖, 晨起查血糖 10.3mmol/L (186mg/dl), 应给予:



- A. 增加晚餐用量
- B. 调换胰岛素类型
- C. 加大胰岛素用量
- D. 减少早饭前胰岛素剂量
- E. 减少晚餐前胰岛素用量

分析:答案E。低血糖症是胰岛素最常见的不良反应。必须在糖尿病患者中鉴别低血糖昏迷和酮症酸中毒性昏迷及非酮症性糖尿病昏迷。由于该患者出现低血糖症是夜间,因此,可以减少晚餐前胰岛素用量。这是个体化用药原则的体现。

【实例 9】

某女,感冒发烧,自行在家里的药箱中选择口服百服宁片和VC 银翘片联合服用,医生说不行,为什么?

分析:根据药物相互作用原理:两种或两种以上药物同时或先后序贯应用时,药物之间的相互影响和干扰,可改变药物的体内过程(吸收、分布、代谢和排泄)及机体对药物的反应性,从而使药物的药理效应或毒性发生变化。药物相互作用主要表现在两个方面,一是不影响药物在体液中的浓度,但改变药理作用,表现为药物效应动力学相互作用。二是通过影响药物的吸收、分布、代谢和排泄,改变药物在作用部位的浓度而影响药物作用,表现为药物代谢动力学的相互作用。药物相互作用对于那些药效曲线陡直或治疗指数低的药物,如抗凝药、抗心律失常药、抗癫痫药、锂和抗肿瘤药、免疫抑制药,可能具有重要的临床意义。中西同类品种药物合用可导致剂量加大,发生毒不良反应。如:治疗感冒发烧口服百服宁片和VC 银翘片,可造成共有成分对乙酰氨基酚超出安全剂量,引发肝脏受损。

【实例 10】

用药期间饮酒典型病例:某女,65岁,既往无过敏史,因急性尿路感染给予头孢曲松钠 2g 加入 0.9% 氯化钠 250ml 中静脉滴