

郭慧玲 汪国华 胡志方 主编

临床

药理学概论

Linchuang Yaowuxue Gailun

 第四军医大学出版社

临床药理学概论

主 编	郭慧玲	汪国华	胡志方
主 审	龚千锋		
副主编	罗宪堂	朱卫丰	刘小俊
编 者	(按姓氏笔画排序)		
	朱卫丰	刘小俊	杨 辉
	肖 雄	汪国华	罗宪堂
	胡志方	高文军	郭慧玲

第四军医大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床药理学概论/郭慧玲等主编. —西安:第四军医大学出版社, 2004.2
ISBN 7-81086-094-1

I. 临... II. 郭... III. 临床药理学 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 003112 号

临床药理学概论

主 编 郭慧玲等
责任编辑 刘琳娜
出版发行 第四军医大学出版社
地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)
电 话 029-83376765
传 真 029-83376764
网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
印 刷 西安市永惠彩色印刷厂
版 次 2004 年 2 月第 1 版 2004 年 2 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16
印 张 12.75
字 数 205 千字
书 号 ISBN 7-81086-094-1/R·54
定 价 29.00 元
(版权所有 盗版必究)

内 容 提 要

本书对临床药理学的基本理论知识进行了较为详细的论述,包括药物的体内过程与药理学、临床药动学基础、治疗药物监测与临床给药方案的设计、药物相互作用及其临床意义、药物不良反应、药源性疾病、临床合理用药、特殊生理病理状态下的合理用药、临床常见药物的不合理使用、临床常见药物中毒与解救、临床药物利用评价等内容。各章均从基本理论、方法和最新研究进展等方面对所涉及的内容进行论述,旨在阐明临床药物的作用机理及合理用药的相关基础知识,为指导临床药物给药方案设计及合理用药等提供理论依据。本书可作为医药院校教材使用,也可供临床医师与药师学习参考。

前 言

由于临床药物品种日益增多,一方面有更多和更有效的药物用于临床,为临床医师扩大了药物的选择范围;另一方面,如何安全、有效、合理地选择药物也成为药物治疗学的难点和影响临床治疗水平的重要因素。然而,在目前的临床医学实践中,仍以经验用药为主,不合理用药现象十分普遍,导致药源性疾病出现。如何科学合理地使用药物,已成为临床医生迫切需要解决的实际问题。为了推进临床合理用药进程,适应人才培养和临床实际工作的需要,我们参考了国内相关资料及近几年来临床药物监测和评价方面的有关内容,编写此教材,供相关专业使用和参考。

本书主要通过介绍临床药物的作用机理及合理用药的相关基础理论知识,为指导临床药物给药方案设计及药物的合理使用等提供理论依据。全书内容包括药物的体内过程与药效学、临床药物代谢动力学基础、治疗药物监测与临床给药方案的设计、药物相互作用、药物不良反应、药源性疾病、临床合理用药、特殊生理病理状态下的合理用药、临床常见药物中毒与解救、临床常见药物的不合理使用和临床药物利用评价等章节。通过对临床药物进行监测和评价,从治疗药物监测和药代动力学研究、药物不良反应监测、药物相互作用机理等方面,阐述药物与人体相互作用与规律,为临床安全、有效地选择药物提供参考,从而有助于促进临床医学与药学的结合,提高药物疗效和减少不良反应,为病人提供优质的药学服务。

由于编写水平有限,错误和疏漏之处在所难免,敬请专家和读者指正。

编 者

2003 年 9 月

目 录

第一章 临床药理学总论

第一节 临床药理学概述	(1)
一、我国药理学的发展简史	(2)
二、临床药理学的内容	(2)
三、临床药理学与药理学关系	(2)
第二节 药物的来源及植物药的成分	(2)
一、药物的来源	(2)
二、较重要的植物药化学成分	(2)

第二章 药物的体内过程与药物效应动力学

第一节 药物的作用及药物效应动力学	(5)
第二节 药物的体内过程	(6)
一、药物的吸收	(6)
二、药物的分布	(8)
三、药物的生物转化	(9)
四、药物的排泄	(9)
第三节 影响药物作用的因素	(10)
一、剂量	(10)
二、制剂及给药途径	(10)
三、联合用药	(11)
四、病人的因素	(11)

第三章 临床药物代谢动力学

第一节 基本概念	(13)
一、临床药物代谢动力学概念	(13)
二、药物在体内的过程	(14)
三、房室模型	(15)
四、药物代谢动力学参数	(16)
第二节 单室模型药物代谢动力学	(18)
一、静脉注射血药浓度	(18)
二、静脉滴注血药浓度	(22)
三、血管外给药血药浓度	(25)
第三节 双室模型药物代谢动力学	(32)
一、双室模型的静脉注射	(32)
二、双室模型的静脉滴注	(35)
三、血管外给药	(35)

第四节 非室模型药物代谢动力学简介	(37)
一、概念	(37)
二、统计矩原理	(38)
第五节 药物代谢动力学的研究方法	(40)
一、特殊人群的药物代谢动力学研究	(40)
二、生物利用度研究及生物等效性研究	(42)
第六节 中药临床药物代谢动力学简介	(45)
一、中药临床药物代谢动力学概念	(45)
二、中药临床药物代谢动力学研究的内容与方法	(46)
三、中药临床药物代谢动力学研究应注意的问题	(47)
第四章 治疗药物监测与临床给药方案的设计	
第一节 治疗药物监测的基本知识	(49)
一、血药浓度与药理效应	(49)
二、决定血药浓度的药动学参数	(52)
三、影响血药浓度的因素	(52)
四、药物治疗浓度范围的确定	(53)
第二节 治疗药物监测应考虑的基本因素	(54)
一、药效学原因	(54)
二、药动学原因	(54)
第三节 需测定药物浓度进行监测的主要药物	(55)
一、地高辛	(55)
二、苯妥英	(57)
三、卡马西平	(59)
四、丙米嗪	(60)
五、碳酸锂	(61)
六、茶碱	(62)
七、氨基糖苷类抗生素	(63)
八、环孢素 A	(64)
第四节 药物血药浓度测定常用技术	(66)
第五节 个体化给药方案的设计	(68)
一、给药方案设计的一般程序	(68)
二、临床常用的几种给药调整方法	(69)
第六节 个体化给药方案设计的新进展	(76)
第七节 治疗药物监测的临床应用	(77)
一、获取个体药动学参数	(77)
二、制订用药方案	(77)
三、指导调整剂量	(78)
四、肝、肾功能损伤时剂量的调整	(79)

第八节 治疗药物监测网络模型的建立	(79)
一、临床药师参与个体化给药工作中存在的不足	(79)
二、治疗药物监测网络	(80)
三、治疗药物监测网络模型建立的基础	(80)
四、治疗药物监测网络模型	(81)
五、信息的发布	(83)
六、讨论	(83)
第五章 药物相互作用及其临床意义	
第一节 概述	(84)
第二节 药物相互作用的机制	(85)
一、药剂学方面的相互作用	(85)
二、药效学方面的相互作用	(86)
三、药代动力学方面的相互作用	(87)
四、其他	(95)
第三节 临床用药易发生的药物相互作用	(95)
一、易发生相互作用的药物	(95)
二、易受影响的病人	(97)
第六章 药物不良反应	
第一节 概述	(98)
一、国外严重药物不良反应事件	(98)
二、国内严重药物不良反应事件	(99)
第二节 药物不良反应	(99)
一、药物不良反应的定义	(99)
二、药物不良反应的分类	(100)
三、药物不良反应的临床表现	(101)
第三节 药物不良反应的发生机制	(103)
一、A 型不良反应的发生机制	(103)
二、B 型不良反应的发生机制	(104)
第四节 药物不良反应监测	(105)
一、国外药物不良反应监测概况	(105)
二、药物不良反应监测范围	(105)
三、药物不良反应报告内容	(106)
四、药物不良反应因果关系评价	(106)
第五节 药物不良反应的监测方法	(106)
一、自发呈报系统	(106)
二、集中监测系统	(107)
三、病例对照研究	(107)
四、队列研究	(107)

五、记录联结	(107)
第七章 药源性疾病	
第一节 药源性疾病概述	(109)
一、定义	(109)
二、药源性疾病和药物不良反应的区别	(109)
第二节 药源性疾病的分布特征	(109)
第三节 药源性疾病的分类	(110)
第四节 药源性疾病的基本类型	(111)
第五节 药源性疾病的发病机制和发病因素	(112)
一、药源性疾病的发病机制	(112)
二、药源性疾病的诱发原因	(112)
第六节 药源性疾病的诊断原则和防治原则	(113)
一、诊断	(113)
二、处理原则	(113)
三、防治原则	(113)
第八章 临床合理用药	
第一节 药物在临床治疗中的作用	(114)
一、药物的基本作用	(114)
二、药物治疗在临床医学中的地位	(114)
第二节 合理用药的意义	(115)
一、合理用药的含义和原则	(115)
二、影响合理用药的因素	(115)
第三节 药物的选择及用药注意事项	(117)
一、药物的选择	(117)
二、用药注意事项	(117)
第四节 中药合理用药	(119)
一、复方配伍相互作用	(119)
二、中西药合用相互作用	(121)
三、中成药合理用药	(125)
四、中药不良反应监测及药源性疾病	(126)
第五节 药物经济学与合理用药	(127)
一、概述	(127)
二、药物经济学研究方法	(128)
三、成本-效用分析	(132)
四、最小成本分析	(133)
第九章 特殊生理病理状态下的合理用药	
第一节 妊娠期及哺乳期用药	(134)
一、妊娠期临床用药	(134)

二、哺乳期临床用药	(137)
三、新生儿用药特点	(137)
四、婴幼儿期用药特点	(138)
五、儿童期用药注意事项	(138)
第二节 老年病人合理用药	(138)
一、老年人生理生化特点及用药特殊性	(139)
二、老年人的药代动力学改变	(139)
三、老年人临床药效学变化	(140)
四、老年人用药原则	(140)
第三节 肝功能不全时的用药特点	(141)
一、肝脏在药物代谢中的作用	(141)
二、肝脏疾病对药物代谢的影响	(141)
三、肝脏疾病对药物效应的影响	(142)
四、药物对肝脏的不良影响	(142)
五、肝功能不全病人用药原则	(142)
第四节 肾病患者对药物处置的影响	(142)
一、肾脏疾病对体内过程的影响	(143)
二、肾脏疾病对药效的影响	(143)
三、给药方案调整	(144)
四、药物的肾毒性	(144)
五、肾功能不全时药物使用原则	(144)
第五节 其他疾病与合理用药	(145)
第十章 临床常见药物的不合理使用	
一、抗生素	(146)
二、解热镇痛药	(146)
三、中药	(146)
四、“补药”	(147)
五、激素及其他药物	(148)
六、联合用药	(148)
第十一章 临床常见药物中毒与解救	
第一节 概述	(150)
一、毒物的分类	(150)
二、毒性分级	(150)
三、毒物进入体内及其消除的过程	(151)
四、中毒发生的机制	(157)
五、急性中毒的一般救治	(158)
第二节 常见药物急性中毒的抢救与治疗	(164)
一、临床常见药物中毒	(164)

二、天然药物中毒的救治	(180)
第十二章 临床药物利用评价	
第一节 概述	(187)
一、药物利用评价的概念及其意义	(187)
二、药物利用评价方法的产生与进展	(188)
第二节 药物利用评价的方法	(189)
一、药物利用评价的必要性	(189)
二、评价方法	(189)
第三节 美国的药物使用评价(DUE)	(191)
一、DUE 的基本概念	(191)
二、DUE 选择药物的标准	(191)
三、DUE 评价标准的制定	(191)
四、DUE 的基本要素	(192)
五、DUE 中药师的职责	(192)
六、DUE 的经济性质	(192)

第一章 临床药理学总论

药理学是一门综合性学科。它包含药学许多方面的内容,并且与一些专门学科如药物治疗学、药理学、药物代谢动力学、药剂学、药物化学等在内容上有一定程度的交叉,因此它涉足的领域具有相当的广度,但深度往往不如各有关专门学科。尽管如此,药理学仍是一门实用性很强的学科。

临床药理学是以病人为研究对象,从药物的作用机理和规律出发,指导临床合理用药,确保临床用药安全、有效的一门综合性学科。

第一节 临床药理学概述

一、我国药理学的发展简史

药理学是一门古老的学科,在西方如此,在我国也是如此。根据现有史料,远在公元前 11 世纪以前的夏代和商代,我国就已发明了酒和汤液。周代的《诗经》、《山海经》等著作中已收载许多种药物。汉平帝元始五年(公元 5 年)曾征集天下通晓方术本草者来京师,“本草”已成为药理学的通称。《神农本草经》约成书于公元 1~2 世纪,它总结了东汉以前的药物知识,是我国现存最早的药物学专著,收载药物 365 种。南北朝时陶弘景将《神农本草经》加以整理补充,汇编成《本草经集注》,药物由 365 种增加到 730 种,这是《神农本草经》以后药理学的又一次整理提高。显庆二年(公元 657 年)唐政府组织李勣、苏敬等 20 余人编撰本草,并向各地征集药物标本,绘制成图,于显庆四年编成,收载药物 850 种,取名《新修本草》,这是我国第一部由国家颁布的药物学权威著作,有人认为它是世界上最早的一部国家药典。宋初,政府曾组织编修《开宝本草》、《嘉祐本草》和《图经本草》,并颁行全国。四川名医唐慎微独立编成《经史证类备急本草》(简称《证类本草》),收载药物达 1 558 种,附单方验方 3 000 余首,为保存我国古代本草史料做出了贡献。明代李时珍所编《本草纲目》,集历代本草之大成,收载药物 1 892 种,附方 11 000 余首,共有插图 1 160 幅,内容异常丰富。1596 年出版以后,不仅在国内广为流传,而且还陆续被译成德、日、英、法等文字传播海外,成为国际上研究药理学和生物学的宝贵参考资料。清代赵学敏编著的《本草纲目拾遗》,收《本草纲目》未收载之药 700 余种,同时还博采国外及民间医药资料,内容很有参考价值。

鸦片战争(1840 年)以后,我国海禁大开,西方医药大量传入,从而于传统医药之外逐渐形成另一西方医药体系。反映在药理学著作方面,既有传统本草著述(如吴其浚的《植物名实图考》、屠道和的《本草汇纂》)和中西结合的生药学(如赵燏黄等的《现代本草——生药学》)的编撰,又有单纯介绍西方药物的著译作的出版,如傅约翰的《西药大成》及洪士提反的译作《万国药方》等。以后,药理学著作的编撰出版逐渐增多,至新中国建立以前,陆续出版的有戴虹溥的《新体实用药理学》、梁心的《新纂药理学》、吴建瀛的《实用药理学》、顾学裘的《现代药理学》等,

对普及西方药物知识起了有益的作用。

二、临床药理学研究的内容

临床药理学是以病人为对象,研究药物及其剂型与机体相互作用和应用规律的综合性学科,旨在用客观科学的指标来研究病人的合理用药。其核心问题是最大限度地发挥药物的临床疗效,指导临床合理用药,确保临床用药安全、有效。

临床药理学研究的内容是根据药物在体内的作用机理与临床疗效的关系,指导临床给药方案的设计、合理使用药物,避免药物不良反应的发生,减少药源性疾病的产生,确保临床用药安全、有效。

临床药理学研究主要包括临床药动学研究、药物体内过程与药效学研究、药物相互作用研究、药物不良反应监测、药物利用和评价、药物的合理应用等内容。

三、临床药理学与临床药理学关系

临床药理学与临床药理学均是随医药学科的发展而兴起的两门新兴学科,它们都有自己的特点、内容和实践范围,但又互相交叉。

临床药理学是研究药物和人体间相互作用及其规律的一门学科,是药理学联系临床医学的桥梁,是药理学与临床医学结合的产物,也是药理学研究的最后综合阶段。它是通过运用药理学的基本理论、方法及生物医学知识来研究药物在人体内的作用规律,进而阐明药动学、药效学、药物不良反应及相互作用,从而为新药的有效性与安全性评价提供科学依据,为科学用药提供指导。它的基础是临床药效学、临床药动学及毒理学,并通过临床试用评价新药的疗效与毒性,故仍属药理学范畴。

临床药理学是以病人为对象,研究合理、有效与安全使用药物的一门学科,是现代药理学与临床相结合的产物。它利用多学科的理论 and 成果,包括物理学、化学、药物化学、生物化学、生物药剂学、临床药理学、临床治疗学等,结合病人的具体情况,研究合理应用药物的方法,以达到安全、有效的用药目的。以合理用药为中心的临床药理学内容较为广泛,如进行药动学试验、制定临床个体给药方案等。

临床药理学与临床药理学既相互渗透,又存在区别。区别在于临床药理学研究的主要目的是评价新药,对象是群体健康人和病人,而临床药理学是根据药物在体内的作用机理,设计临床个体化给药,以提高用药方法、水平为主要目的,其对象是病人。

第二节 药物的来源及植物药的成分

一、药物的来源

药物来源有二,一是自然界,二是人工制备(包括仿生药物)。来自自然界的药物为天然药物,包括中药及一部分西药;来自人工制备的药物为化学药物,包括大部分西药。

天然药物,特别是中药,大都经过长期的临床使用,其疗效多已肯定,使用安全性较高,因此近年来受到各国医药界的重视。相比之下,化学药物则由于某些品种毒副作用较大,有的

毒副作用还需要较长期使用后始能发现,其潜在的不安全性使人们转而注意天然药物。但习惯上认为中药较为安全的看法也被近来发生的某些“木通”类中药的肾毒性所改变。

植物性天然药物(植物药)在天然药物(包括中药)中占较大比例,它的化学成分一直受到人们的注意。经过近百年来研究,其成分现已大体为人们所了解。

二、较重要的植物药化学成分

1. 生物碱(甾碱) 生物碱是一类含氮的碱性有机物质,大多数是无色或白色的结晶性粉末或细小结晶,味苦,少数是液体(如槟榔碱)或有颜色(如小檗碱)。在水中多数难溶,比较易溶于有机溶剂如醚、氯仿、醇等(但与酸化合成盐后,就易溶于水,能溶或稍溶于醇,而难溶于醚、氯仿等)。这类成分一般都具有相当强烈的生理作用。重要的生物碱如:吗啡、可待因(含于阿片中)、奎宁(含于金鸡纳皮中)、咖啡因(含于茶叶、咖啡豆中)、阿托品(含于颠茄等中)、东莨菪碱(含于洋金花中)、土的宁(含于番木鳖中)、吐根碱(含于吐根中)、麻黄碱(含于麻黄中)、可卡因(含于古柯叶中)、毒扁豆碱(含于毒扁豆中)、毛果芸香碱(含于毛果芸香叶中)、麦角新碱、麦角胺(含于麦角中)、小檗碱(含于黄连、黄柏、三颗针等中)、延胡索乙素(含于延胡索中)、汉防己甲素(含于粉防己中)等。

2. 多聚糖(简称多糖) 多聚糖是由十个以上的单糖基通过苷键连接而成的,一般多聚糖常由几百甚至几千个单糖组成。许多中草药中含有的多糖具有免疫促进作用,如黄芪多糖。从香菇中分离出的香菇多糖具有明显的抑制实验动物肿瘤生长的作用;鹿茸多糖则可抗溃疡。

3. 苷(配糖体;糖杂体;甙) 苷是糖或糖的衍生物与另一称为苷元(甙元或配基)的非糖物质,通过糖端的碳原子连接而成的化合物。苷的共性在糖的部分,而苷元部分几乎包罗各种类型的天然成分,故其性质各异。苷大多数是无色无臭的结晶或粉末,味苦或无味;多能溶于水与烯醇,亦能溶于其他溶剂;遇湿气及酶或酸、碱时即能被分解,生成苷元和糖。苷类可根据苷键原子不同而分为氧苷、硫苷、氮苷和碳苷,其中氧苷最为常见。

氧苷以苷元不同又可分为醇苷、酚苷、氰苷、酯苷、吲哚苷等,现简述如下:

(1)醇苷:如具有适应原样作用的红景天苷和具有解痉止痛作用的獐牙菜苦苷均属醇苷。醇苷苷元中不少属于萜类和甾醇类化合物,其中强心苷和皂苷是重要的类型。含有强心苷的药物有洋地黄、羊角拗、夹竹桃、铃兰等。皂苷是一类比较复杂的苷类化合物,广泛存在于植物界,它大多可以溶于水,振摇后可生成胶体溶液,并具有持久性,似肥皂溶液的泡沫。皂苷是由皂苷元和糖、糖醛酸或其他有机酸所组成。按照皂苷被水解后所生成的苷元的结构,皂苷可分为两大类:甾体皂苷和三萜皂苷。薯蓣科薯蓣属许多植物所含的薯蓣皂苷元属于甾体皂苷;三萜皂苷在自然界的分布也很广泛,种类很多,如桔梗、人参、三七、甘草、远志、柴胡等均含有三萜皂苷。

(2)酚苷:黄酮、蒽醌类化合物通过酚羟基而形成黄酮苷、蒽醌苷。如芦丁、橙皮苷均属黄酮苷,分解后可产生具有药理活性的黄酮;大黄、芦荟、白番泻叶等含有蒽醌苷,分解后产生的蒽醌具有导泻作用。

(3)氰苷:氰苷易水解而产生羟腈,后者很不稳定,可迅速分解为醛和氢氰酸。如苦杏仁苷属于芳香族氰苷,分解所释出的少量氢氰酸具有镇咳作用。

(4)酯苷:如土槿皮中的抗真菌成分属酯苷。

(5) 吡啶苷:如中药所含的靛苷是一种吡啶苷,其苷元吡啶醇氧化成靛蓝,具有抗病毒作用。

4. 黄酮 黄酮为广泛存在于植物界中的一类黄色素,大都与糖类结合为苷状结构存在。多具有降血脂、扩张冠脉、止血、镇咳、祛痰、减低血管脆性等作用。银杏、毛冬青、黄芩、陈皮、枳实、紫菀、满山红、紫花杜鹃、小叶枇杷、芫花、槐米、蒲黄等都含有此成分。

5. 内酯和香豆素(精) 内酯属含氧的杂环化合物。香豆素系邻羟基桂皮酸的内酯,为内酯中的一大类,单独存在或与糖结合成苷,可有镇咳、祛痰、平喘、抑菌、扩张冠脉、抗辐射等作用,含存于秦皮、矮地茶、补骨脂、蛇床子、白芷、前胡等中药中。其他内酯含存于穿心莲、白头翁、当归等中药中,有的有抑菌作用,有的有解痉作用。

6. 甾醇 甾醇常与油脂类共存于种子和花粉粒中,也可能与糖结合成苷。 β -谷甾醇(黄柏、黄芩、人参、附子、天门冬、铁包金等含有)、豆甾醇(柴胡、汉防己、人参、款冬花、黄柏等含有)、麦角甾醇(麦角、灵芝、猪苓等含有)及胆甾醇(即胆固醇,含于牛黄、蟾酥等中药中)都属本类成分。

7. 木脂素 木脂素多存在于植物的木部和树脂中,故名。多数为游离状态,也有一些结合成苷。五味子、细辛、红花、连翘、牛蒡子等含此成分。

8. 萜类 萜类为具有 $(C_5H_8)_n$ 通式的化合物以及其含氧与饱和程度不等的衍生物。中草药的一些挥发油、树脂、苦味素、色素等成分,大多属于萜类或含有萜类成分。

9. 挥发油(精油) 挥发油是一类混合物,其中常含数种乃至十数种化合物,主要成分是萜类及其含氧衍生物,具有挥发性,大多是无色或微黄色透明液体,具有特殊的香味,多比水轻,在水内稍溶或不溶,能溶于醇、醚等。其主要用途是调味、驱风、防腐、镇痛、通经、祛痰、镇咳、平喘等。含挥发油的生药很多,如陈皮、丁香、薄荷、茴香、八角茴香、桂皮、豆蔻、姜、桉叶、细辛、白芷、当归、川芎、芸香草等。

10. 树脂 树脂均为混合物,主要组成成分是二萜和三萜类衍生物,有的还包括木脂素类。多由挥发油经化学变化后生成,水内不溶,能溶于醇及醚。如松香就是一种树脂。树脂溶解于挥发油,即为“油树脂”。油树脂内如含有芳香酸(如苯甲酸、桂皮酸等),则称为“香胶”或“树香”,也称作“香树脂”。

11. 树胶 树胶是由树干渗出的一种固胶体,为糖类的衍生物。能溶于水,但不溶于醇,例如阿拉伯胶、西黄蓍胶等。

12. 鞣质 鞣质从音译又名“单宁”。生药中含此成分较多的是五倍子、茶、大黄、石榴皮,其他树皮、叶、果实也常含有。鞣质多具收敛涩味,遇三氯化铁溶液变黑色,遇蛋白质、胶质、生物碱等能起沉淀,氧化后变为赤色或褐色。常见的五倍子鞣质亦称鞣酸,用酸水解时,分解出糖与五倍子酸,因此也可看作是苷,临床上用于止血和解毒。

13. 有机酸 本成分广泛存在于植物中,未熟的果实内尤多,往往和钙、钾等结合成盐,常见的有枸橼酸、苹果酸、蚁酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、草酸、鞣酸等。

第二章 药物的体内过程与药物效应动力学

药物与机体之间可相互产生影响,其包括两方面的内容:药物对机体(含病原体)的作用和机体对药物的作用;前者在药理学上属于药物效应动力学的范围,后者属于药物代谢动力学的范围。药效学研究的主要目的:一是确定药物的治疗作用,二是确定药物的一般药理作用,为新药临床试验提供可靠依据。

第一节 药物的作用及药物效应动力学

药物对机体的作用主要是对生理功能的兴奋或抑制。有些药物可使人体原有的生理功能加强,称为“兴奋”,如戊四氮可兴奋被抑制的呼吸中枢;有些则使生理活动减弱,称为“抑制”,如阿托品可使痉挛的胃肠平滑肌松弛。在人体内,同一药物对不同的器官可以产生不同的作用,例如肾上腺素对心脏呈兴奋作用,而对支气管平滑肌呈抑制作用(使其松弛)。由于药物剂量的增减,兴奋和抑制也可互相转化,例如戊四氮在治疗剂量时兴奋呼吸中枢,剂量过大时则引起阵挛性惊厥,并进一步转化为中枢抑制。

药物对病原体的作用,则主要是通过干扰病原体的代谢而抑制其生长繁殖,例如青霉素抑制细菌细胞壁的合成;氯霉素抑制细菌核蛋白体的合成;氯喹同疟原虫的核蛋白结合(主要是与脱氧核糖核酸即 DNA 相结合),抑制 DNA 的复制,使核酸合成减少,从而影响其生长繁殖。

一种药物对于机体各器官组织的作用并不是一样的,往往是对某一个或几个器官组织的某些功能影响特别明显,而对其他器官组织则无影响,这就是药物的选择作用。例如洋地黄之对于心脏,苯巴比妥之对于中枢神经系统,都具有选择作用。但选择作用一般说来是相对的,而非绝对的,也就是说,一种药物往往同时对几个组织或器官的功能都产生影响,只不过其作用强度有量的区别而已。一种药物只有一种作用的情况是很少见的。选择性高的药物,往往不良反应较少、疗效较好,临床应用时可以有针对性地治疗某种疾病。有些药物小剂量时只选择作用于个别器官,大剂量时则引起较广泛的全身性毒性反应,故应注意剂量的掌握。

药物应用于机体时,根据其作用部位的不同,可分为“局部作用”和“吸收作用”。前者系指药物在用药部位所呈现的作用(如普鲁卡因的局部麻醉作用),后者则指药物被机体吸收以后所呈现的作用(如服氯喹后出现的抗疟作用)。

多年以来,有人就曾提出,药物之所以能够发生作用,是由于它与机体效应器的某一部位相结合,这一部位当时被称为“接受物质”,以后又被称为“受体”或“受点”。现已确知,“受体”是位于细胞膜或细胞内的一种蛋白质,能同体内神经传导介质、激素及其他内源性活性物质或某些药物相结合,从而引起一系列生化反应,表现为细胞或组织器官功能的兴奋或抑制。受体有高度的特异性。如和乙酰胆碱结合的受体,称为“胆碱受体”。受体还可有其亚型,如胆碱受体分成毒蕈碱型(M)和烟碱型(N)两类。前者可以分为 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 等类;后者又分为 1 型(N_1)和 2 型(N_2)两类。

已知的受体有胆碱受体、肾上腺素受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体、吗啡受体(阿片受体)、组胺受体(包括组胺 H_1 -受体和 H_2 -受体)以及各种激素的(如肾上腺皮质激素、性激素、胰岛素等)受体等。

当然,并不是所有药物都是通过与受体结合而产生作用的,例如乙醚、氯仿,它们之所以能够产生麻醉作用,据认为就不是通过与特殊受体的结合,而可能是由于它们易溶于类脂质,能浓集于富含脂质的神经组织,使神经细胞膜的通透性发生变化,从而引起神经冲动传导障碍。

具有与受体结合的亲和力,又具有内在活性的药物,可以与相应的受体结合,并激动受体,继而产生一定的生物效应(如心脏收缩、腺体分泌等),这类药物称为受体激动剂,如乙酰胆碱,可与胆碱受体结合并激动之。只具有与受体结合的亲和力,但不具有内在活性的药物,可以与相应的受体结合,但不能激动受体,甚至可以阻滞激动剂与之结合而发生效应,这类药物称为受体拮抗剂或阻滞剂,如阿托品,可以与胆碱受体结合而阻断乙酰胆碱与之结合从而拮抗乙酰胆碱的效应。

药物与受体结合后,通过信号传导系统引起细胞的反应,这是一种重要的药物作用机制。

细胞膜上受体的数目或反应性可受其周围的生物活性物质或药物(激动剂或拮抗剂)的作用或浓度的影响而发生改变。上述药物或药物浓度高、作用过强或长期激动受体,可使受体数目减少,称为衰减性或向下性调节,反之,可使受体数目增多,称为上增性或向上调节。向下调节与机体对长期应用激动剂或产生耐受性有关,如哮喘患者久用异丙肾肾上腺素治疗可以产生疗效降低;而向上调节则与长期应用拮抗剂后敏感性增加或撤药症状有关,如高血压患者应用普萘洛尔(心得安)时突然停药可引起反跳现象。

第二节 药物的体内过程

药物进入机体后,一方面作用于机体而影响某些组织器官的功能;另一方面药物在机体的影响下,可以发生一系列的运动和体内过程:自用药部位被吸收进入(静脉注射则直接进入)血液循环;然后分布于各器官、组织、组织间隙或细胞内;有些药物则在血浆、组织中与蛋白质结合;或在各组织(主要是肝脏)发生化学反应而被代谢;最后,药物可通过各种途径离开机体(排泄);即吸收、分布、代谢和排泄过程。它们可归纳为两大方面:一是药物在体内位置的变化,即药物的转运,如吸收、分布、排泄;二是药物的化学结构的改变,即药物的转化(又称生物转化),亦即狭义的代谢。由于转运和转化以致引起药物在体内量或浓度(血浆内、组织内)的变化,而且这一变化可随用药后的时间推移而发生动态变化。众所周知,药物对机体的作用或效应是依赖于药物的体内浓度,因而上述各过程对于药物的作用也就具有重要的意义。

一、药物的吸收

药物的吸收是它从用药部位转运至血液的过程。其吸收快、慢、难、易,可受多种因素的影响。

脂溶性物质因可溶于生物膜的类脂质中而扩散,故较易吸收;小分子的水溶性物质可自由通过生物膜的膜孔而扩散从而被吸收;而如硫酸钡,它既不溶于水又不溶于脂肪,虽大量口服也不致引起吸收中毒,故可用于胃肠造影。非解离型药物可被转运,故酸性有机药物如水杨酸