

HANDBOOK OF OPHTHALMIC CLINICAL DRUGS

眼科临床药物手册

段 辉
主 编

 辽宁科学技术出版社
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

眼科临床药物手册

段 辉 主编

辽宁科学技术出版社

沈 阳

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科临床药物手册 / 段辉主编. — 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2017.2

ISBN 978-7-5381-9687-0

I. ①眼… II. ①段… III. ①眼病—药物—手册 IV. ①R988.1-62

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第032580号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路25号 邮编: 110003)

印刷者: 辽宁票据印务有限公司

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 168mm × 236mm

印 张: 12.5

字 数: 300千字

出版时间: 2017年2月第1版

印刷时间: 2017年2月第1次印刷

责任编辑: 陈刚 苏阳

封面设计: 盼 盼

责任校对: 关 婧

书 号: ISBN 978-7-5381-9687-0

定 价: 80.00元

投稿热线: 024-23280336

邮购热线: 024-23284502

E-mail: cyclonechen@126.com

http: //www.lnkj.com.cn

参编名单

- 主 编：**段 辉，大连医科大学附属第一医院眼科
- 副主编：**胡运韬，清华大学附属北京清华长庚医院眼科
刘 瑄，清华大学附属北京清华长庚医院眼科
罗肇文，大连医科大学附属第一医院眼科
- 编 者：**司山城，清华大学附属北京清华长庚医院眼科
王韧琰，清华大学附属北京清华长庚医院眼科
张寒峭，清华大学附属北京清华长庚医院眼科
张茵茜，清华大学附属北京清华长庚医院眼科
宋 伟，浙江中医药大学附属嘉兴中医院眼科
温 超，大连医科大学附属第一医院麻醉科
王叶楠，北京宣武医院眼科
赵 玲，北京中医医院顺义医院眼科
王姝伊，辽阳市中心医院眼科
陶 媛，大连医科大学附属第三医院眼科
任秀玉，大连医科大学附属第一医院眼科
杜秉坤，大连医科大学
从 苗，大连医科大学
李 婷，大连医科大学
周 抒，大连医科大学
向 念，大连医科大学

目 录

第一章 眼科药物的代谢动力学	1
一、生物利用度	1
二、眼部用药的吸收	1
三、给药方式及药物在眼内的分布	3
四、眼部用药的方法	4
第二章 药物对机体及眼的作用	5
一、药物的基本作用	5
二、药物作用的基本规律	5
三、药物作用的机制	8
第三章 药物剂型及给药途径	10
一、滴眼液和眼膏	10
二、眼用注射液	10
三、眼部给药系统	11
第四章 影响药物作用的因素	13
一、给药途径	13
二、联合用药与药物相互作用	14
第五章 抗菌药物	15
一、眼部常见的细菌感染性疾病	15
二、抗生素	15
三、抗结核药物	32
第六章 抗病毒药物	34
一、病毒学	34
二、眼部常见的病毒感染性疾病	34
三、抗病毒药物	34
第七章 抗真菌药物	40
一、眼部常见的真菌性疾病	40

二、抗真菌药物	40
第八章 治疗其他病原体感染药物	50
一、抗棘阿米巴药物	50
二、抗衣原体药物	52
三、抗支原体药物	52
第九章 抗炎药物	53
一、皮质类固醇	53
二、非甾体抗炎药	59
第十章 抗变态反应药物	64
一、眼部常见的过敏性疾病	64
二、抗组胺类药	64
三、肥大细胞稳定剂	67
第十一章 影响瞳孔的药物	69
一、自主神经系统	69
二、缩瞳和降眼压药物	69
三、扩瞳和睫状肌麻痹药物	72
四、其他影响瞳孔的药物	74
第十二章 降眼压药物	80
一、青光眼的发病机制及分类	80
二、前列腺素衍生物	80
三、肾上腺素受体阻断药	85
四、拟肾上腺素药物	89
五、碳酸酐酶抑制剂	91
六、全身高渗脱水药	96
第十三章 治疗视网膜和视神经疾病药物	100
一、年龄相关性黄斑变性	100
二、视神经病变	102
三、视网膜血管闭塞性疾病	105
四、糖尿病性视网膜病变	108
五、青光眼视神经保护药物	109
第十四章 免疫相关性眼病	110
一、眼部常见的免疫性眼病	110
二、免疫抑制剂	111
三、免疫增强剂	134

第十五章 人工泪液及眼表润滑剂 ·····	136
一、干眼的概述·····	136
二、干眼的分类·····	136
三、国内常用人工泪液及润滑保湿剂·····	136
四、眼用凝胶类·····	144
第十六章 眼科常用辅助用药 ·····	147
一、眼科染色剂·····	147
二、生长因子·····	148
三、眼局部高渗药物·····	149
第十七章 眼科手术用药 ·····	150
一、表面麻醉剂·····	150
二、浸润麻醉剂·····	151
三、手术前用药·····	157
四、手术中用药·····	167
五、抗青光眼手术抗代谢药·····	169
第十八章 影响眼部结构和功能的全身用药 ·····	171
一、影响角膜和晶状体的全身用药·····	171
二、影响结膜和眼睑的药物·····	173
三、影响泪液分泌的药物·····	174
四、影响眼外肌的药物·····	178
五、影响视网膜和视神经的药物·····	179
第十九章 治疗眼部疾病的全身用药 ·····	184
一、镇痛药物·····	184
二、维生素与微量元素·····	188

第一章 眼科药物的代谢动力学

一、生物利用度

药物的吸收包括药物吸收速率和最终作用于受体的药量两个方面，它们决定了药物药理学作用的发挥。无论是局部用药还是全身用药，被组织吸收作用于靶细胞或受体的那部分药物就是它的生物利用度。药物的生物利用度除了依赖于药物本身的特点之外，还有赖于合理用药和选择最佳给药方式。

（一）合理用药

合理用药不仅为了发挥药物疗效，也是为最大限度降低药物的毒副作用。

1. 精准用药

用药前，医生应全面了解患者的身体状况如过敏史、高血压、代谢性疾病（糖尿病、甲状腺功能亢进等）、消化、呼吸系统等各种病史。如青光眼患者使用的 β 受体阻断药可能导致心动过缓或诱发哮喘；口服的碳酸酐酶抑制剂具有排钾导致血钾降低的作用；全身使用大剂量激素可能引起血糖升高或胃溃疡发作；类固醇滴眼剂可引起眼压升高；散瞳剂可能诱发闭角型青光眼急性发作；阿托品眼药可能引起阿托品化反应等，眼科医生均应向患者及其家属解释药物特点，并告知注意事项和可能的副作用。

2. 指导患者用药的注意事项

掌握正确的用药方法既需要医生或助手的指导和监测，也需要患者的理解和配合。眼科医生有义务指导患者或其家属使用滴眼剂的正确方法。

- （1）使用滴眼剂前充分洗手；
- （2）使用滴眼剂前注意仔细核对药物，防止将其他外用药滴入眼内；
- （3）注意滴眼剂的保质期和存放注意事项（如避光或需要4℃冷藏），不可使用变色或出现沉淀物的滴眼剂；
- （4）指导滴眼剂或眼膏的正确使用方法；
- （5）两种眼药水点眼的时间间隔要不少于5分钟；使用两种眼膏（或眼用凝胶）的时间间隔要大于10分钟；
- （6）先用眼药水，再用眼药膏，因为后者能够阻碍前者的吸收；
- （7）为防止眼用药物的全身吸收，可以指压泪囊区。

（二）选择最佳给药方式

了解疾病的特点和药物的药理机制及代谢动力学，才能够使我们准确选择合适的给药方式。合理的给药方式包括给药的途径和频率。眼科给药途径常用的有：眼药水、眼膏、结膜下注射、球后（球旁）注射、口服、肌肉注射或静脉输入等。目前，新的给药方式层出不穷，如玻璃体注药、脉络膜上腔给药、巩膜表面给药、角膜接触镜式药物释放系统、离子导入给药、各种药物缓释剂等。

二、眼部用药的吸收

（一）影响药物吸收的药物因素

1. 溶解性和分子量

脂溶性药物容易被角膜上皮吸收，水溶性有利于药物在角膜基质扩散进入前房。脂溶性与水溶性的相对平衡对药物角膜渗透性的影响至关重要。分子量小于500的药物易于扩散，分子量大于500

的药物在组织内扩散困难（如多黏菌素B和多黏菌素E）。

2. 溶液特征

正常泪液的pH为7.4~7.7，pH6~9范围内的眼药能被很好耐受。每一种药物在泪液生理pH环境下，其未解离型与解离型的浓度比，决定了其角膜通透性。对于大多数生物碱性眼药来说，pH越低，解离型分子越多，对角膜通透性越差；pH大于7.0时，未解离型分子增多，角膜通透性加强。

药物浓度的增加有利于药物分子的扩散运动。滴眼剂的药物浓度越高，越有利于其角膜的吸收和扩散。大部分眼药的浓度介于0.1%~10%。

渗透压是另一重要因素。正常泪液的渗透压是300mOsm/L。溶液的张力为正常渗透压的0.5~1.5倍时能被耐受，高渗眼液可用于角膜上皮水肿的脱水，低渗眼液对某些干眼症有效。若低渗眼液进入前房，可造成角膜内皮损害；视网膜对高渗溶液敏感。

3. 药物载体

为了增加角膜通透性和药物作用时间，人们利用附加剂添加在眼用溶液中。它们包括表面活性剂和黏性基质。前者的分子结构中含有一个亲水的极性基团和一个亲脂的非极性基团，亲水基面向水，亲脂基面向角膜上皮，因而可降低表面张力增加药物通透性。黏性基质可延长药物在眼部的滞留时间，以增加药物的角膜通透性和持续发挥药物作用，减少药物使用频次。目前有甲基纤维素（MC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙烯醇（PVA）、聚维酮（PVP）等。

油膏可用于延长药物作用时间，但它们不能以有效速度释放亲脂性药物。油膏干扰视力，用药顺应性差，一般睡前或针对角膜暴露使用。

（二）影响药物吸收的眼部因素

1. 眼外因素

眼睑的位置、张力、活动度，结膜囊的形状、容量，以及角膜的状态和泪道的功能都能影响药物成分有效地吸收。当结膜表面积大于角膜10倍以上时，结膜将大量吸收眼药。

滴入结膜囊内的滴眼剂，首先必须与泪液混合才能达到眼球表面，然后向眼内运转。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。泪液的容积和质量非常重要。正常泪液的容积为7~10 μ L，角膜前泪膜分3层，最外层为睑板腺分泌的脂质层，防止泪液蒸发；深层与角膜上皮连接，是类黏蛋白层，二者之间是液层。结膜囊最大液体容量为20~30 μ L，除去10 μ L的正常泪液，结膜囊最多容纳20 μ L的药液。使用小滴眼药（5~20 μ L）即能获得与大滴眼药（30~70 μ L）相同的药物作用效果，同时也减少了药液向面部的流淌和经泪囊鼻腔黏膜吸收的副作用。

泪液对眼药有稀释作用。结膜囊内与泪液混合的药液也只有小部分能运转入眼，大部分随泪液从泪小管排出，通过鼻、喉黏膜和胃肠道有一定比例的药物被全身吸收，另有部分药物或经眼睑及结膜血管吸收进入血液系统。滴眼液的生物利用度低（1%~10%），眼药滴眼后闭合眼睑并压迫泪点5分钟，可减少因药物进入鼻腔所致的全身吸收。阻塞泪点可使噻吗洛尔全身吸收量减少约60%。局部用收缩血管药（肾上腺素、去氧肾上腺素等）能减少结膜和鼻黏膜血流量，从而减慢药物吸收速率，并可降低血药峰浓度。此外，黏性药液能显著增加药物的生物利用度。增加药液的黏稠度，可延长其与眼球的接触时间，并可使药液到达鼻黏膜的速度减慢，从而提高药物眼部吸收量和减少全身吸收。

2. 眼内因素

角膜上皮、血—房水屏障和血—视网膜屏障都是阻碍药物扩散的天然屏障。玻璃体注药可以跨越这些屏障，刮除角膜上皮或应用破坏角膜屏障的药物（氯化苄烷胺）或角膜表面麻醉剂，可增加药物的角膜通透性。

严重的炎症可引起血—房水屏障和血—视网膜屏障的破坏，使许多全身静脉用药易于到达房

水、玻璃体和视网膜。另一方面，眼内炎症时，玻璃体注入的药物清除也加快。完整的晶体和悬韧带是药物从玻璃体进入前房排出通路的屏障，所以人工晶体眼或无晶体眼玻璃体内药物的清除更快。对于玻璃体已经切除的眼，玻璃体注药剂量应适当减少，因为药物弥散快，一些有一定毒性的药物对视网膜的影响可能增加。

某些药物能在RPE水平被主动泵出，如头孢菌素类由RPE主动泵出排泄。而庆大霉素和万古霉素则主要由玻璃体进入前房排泄。在严重眼内炎时，RPE功能受损，其主动泵出作用丧失。

葡萄膜的色素组织能与某些物质结合，形成无活性沉积。黑色素能与脂溶性药物结合。毛果芸香碱、后马托品和肾上腺素等药物局部点眼后，易与虹膜黑色素结合而影响它们的作用。对于浅色虹膜患者（白种人）上述药物作用强，持续时间短；对深色虹膜患者（黑种人）作用弱，持续时间长；黄种人则介于两者之间。

3. 蛋白结合

进入血液循环的药物可不同程度地与血清蛋白结合，形成药物—血清蛋白复合物失去活性。另外，药物—血清蛋白复合物分子较大，不能透过毛细血管壁进入组织，因此与血清蛋白结合率高的药物，药效受影响较大。

三、给药方式及药物在眼内的分布

不同的给药途径对药物的眼内分布影响较大。滴眼剂主要分布在眼前段组织；结膜下注射眼前段可获得较高浓度药物；球后注射、Tenon氏囊下注药主要分布在后巩膜、视神经及眼后段（如视网膜、脉络膜等）；全身给药后药物在血流量丰富的组织中浓度较高（如脉络膜、虹膜、睫状体等）；治疗视网膜疾病最直接的给药方式是玻璃体注射。

（一）结膜

结膜炎症主要依靠滴眼液表面用药。但是治疗慢性炎症使用皮质类固醇滴眼液时，类固醇激素可进入前房作用于小梁网引起眼压升高。若在人工泪液中添加防腐剂则可能破坏角膜上皮的完整性。

（二）角膜

药物比较容易渗透入角膜。局部滴眼或结膜下注射都可以使角膜获得较高浓度的药物，对于角膜病变，常用这两种方式给药。亲水性软性角膜接触镜，能吸收水溶性药物，在药液中浸泡后，可作为持续性药物释放系统。

（三）房水

结膜下注射或多次局部滴眼，房水中能达到有效药物浓度。有些药物（如泼尼松、毛果芸香碱、阿托品和氯霉素）在反复滴眼后，房水中可以达到相当高的浓度。当角膜上皮完整时，肾上腺素、大部分抗生素、抗真菌药和 β 受体阻断药很难渗透入前房。可以通过酯化作用提高药物脂溶性，使其易于渗透入角膜上皮进入前房。

结膜下注射对多数药物来说进入眼内的主要途径是经巩膜扩散进入眼内。因此，吸收途径可分两步，第一步注射药物在巩膜下浸润扩散；第二步从巩膜进入前房。其通路大致包括：横向扩散进入角膜基质层，由此通过内皮层进入前房；通过房角小梁组织，进入虹膜基质，并通过它的前表面进入前房；进入睫状体基质，并进入新分泌的房水；进入玻璃体（主要在平坦部）。

玻璃体给药后前房的药物浓度主要取决于药物种类和眼部的解剖结构及病理改变，如是否有晶体、人工晶体或无晶体。有晶体屏障则前房药物浓度低，反之则前房药物浓度高。这些与累及前节的眼内炎治疗有关，即除玻璃体注药外，必要时应辅助以结膜下注射治疗累及前节的眼内炎。

（四）虹膜

药物在虹膜的浓度往往与房水中的浓度成正比。结膜下注射部位附近的虹膜药物浓度更高，这

种现象可由结膜下注射散瞳剂后，引起偏心散瞳得到证实。此外，虹膜组织中的黑色素细胞与药物的结合也会影响到药物的作用。

（五）玻璃体与视网膜

结膜下注射或Tenon氏囊下注射，药物到达玻璃体的浓度较低，全身用药时，由于血—视网膜屏障的作用，也是如此。但有眼内炎时，血—视网膜屏障不完整，静脉用药可使玻璃体药物浓度提高。直接玻璃体注药是最有效的。

视网膜泵能转运的抗生素有青霉素和头孢类，药物从玻璃体腔清除的速度快。羧苄磺胺能降低色素上皮细胞泵的转运功能。某些抗生素如万古霉素和氨基糖甙类能从眼前节排出，它们在玻璃体内有较长的生物半衰期；但在无晶体眼中半衰期缩短。

四、眼部用药的方法

（一）局部滴眼

滴眼液的频点，可以有效地替代结膜下注射达到前房的有效药物浓度。如：滴眼液点眼每5分钟一次，点5~6次为一组，每天点4组。

滴用眼药后为增加药效，应轻轻闭合双眼5分钟。滴用两种药物的间隔不少于5分钟。滴眼药时为减少经泪道和鼻黏膜的吸收，应压迫泪囊区。

（二）结膜下注射

结膜下注射是治疗眼前节疾病最为有效的方法。结膜下注射对于房水获得高浓度抗生素非常有效。

（三）球周及球后注射

这种方法药物更接近巩膜，适于巩膜炎、视神经炎等治疗。但应注意选择钝性针头，以防止一次性锋利的针头刺穿眼球。

（四）玻璃体注射

玻璃体注药进针的位置在睫状体扁平部（角膜缘后3~4mm），应注意先在巩膜内斜行进针约1mm再垂直刺入玻璃体腔，这样可以防止拔针时药液溢出。玻璃体注药后应注意眼压和检查患者视力变化。

玻璃体注药治疗眼内炎的药量取决于药物对视网膜的毒性、玻璃体状态（有无玻璃体）和眼球容积。耐受剂量的药物有效浓度可持续1~4天，所以常常不需要反复注射。若需要再次注射同一药物，至少观察48小时后再进行。对于抗真菌药物也是如此。

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、生化功能的基础上产生的（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而使之收缩，阿托品抑制睫状肌而使其松弛；又如催眠药可降低机体中枢神经系统的兴奋性而使人入睡，咖啡因则可提高其兴奋性而有使人精神振奋的作用。

2. 新陈代谢的变化

有些药物作用是通过改变机体的新陈代谢而发生的。如乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制药，通过抑制碳酸酐酶来影响房水的正常代谢过程，使房水生成减少，降低眼压，从而治疗青光眼；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，致使体内乙酰胆碱暂时积聚，表现为乙酰胆碱样作用，从而引起缩瞳、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而抑制其生长繁殖，从而有利于机体发挥抗病机能，以达到消灭或排出病原体的目的。如细菌、真菌、衣原体、病毒等感染性眼病的药物治疗过程就是此原理。

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，而对宿主的作用很小。青霉素G对多数革兰阳性菌的最低抑菌浓度为 $0.06\mu\text{g/mL}$ ，即使超过这种浓度100倍，药物浓度也可对人体所耐受，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、能达到防治效果的作用叫作治疗作用。由于药物作用的广泛性，其余不符合用药的目的，甚至给患者带来痛楚的反应统称为不良反应（又称副作用）。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。临床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，充分保证药物治疗的安全性和有效性。药物不良反应在一定条件下可以导致药源性疾病，即以药物为致病因子引起的人体功能或组织结构损害，并具有相应的临床症状和体征。药源性疾病可在药物常规用法、用量下出现，也可在超量或其他药物使用不当时出现。药物的不良反应主要有以下几类：

（1）副作用

副作用（不良反应）是指药物在治疗剂量下出现的与治疗无关的作用，可能给患者带来不适或痛楚。如口服乙酰唑胺后能抑制房水分泌，降低眼压，治疗青光眼，但同时也出现四肢发麻和刺痛感，全身不适综合征（疲劳、体重减轻、情绪抑郁、性欲减低、嗜睡等），胃肠道反应（金属样味觉、恶心、消化不良、腹泻、腹部痉挛）等。副作用一般较轻微，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

作用就成为副作用。因此副作用随治疗目的改变, 往往同时出现, 难以避免, 但又可预测。例如阿托品同时有加快心率、抑制腺体分泌和平滑肌松弛等作用, 利用上述作用的其中之一作为治疗目的时, 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。毒性反应是指药物在超过极量时引起的生理、生化功能和结构的病理变化, 可在各个系统器官或组织中出现。各药毒性反应的性质不同, 但其严重程度随剂量增高而加强。毒性反应一般是在超过极量时才会发生, 但某些患者由于有遗传缺陷、病理状态或合用其他药物以致毒性反应敏感性增加, 在治疗剂量也可出现毒性反应。总之, 剂量不当是引起毒性反应发生的主要原因, 控制剂量或给药间隔以及注意剂量个体化是防止这类反应发生的主要措施。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、内分泌等器官和系统的功能。致癌、致畸形、致突变等三致反应则属于慢性毒性中的特殊毒性。

(3) 继发性反应

继发性反应是继发于医疗作用后的一种反应, 是药物发挥治疗作用后产生的不良后果, 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, 敏感细菌被抗生素消灭, 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菌病等疾病的继发感染。

(4) 变态反应

变态反应是指药物引起的免疫反应, 反应性质与药物原有效应无关, 临床表现包括免疫反应的各种类型。致敏原可以是药物本身, 也可是药物代谢产物、制剂中的杂质或辅料。大分子多肽或蛋白质直接具有抗原性, 小分子药物可作为半抗原与体内蛋白结合成抗原。抗体产生需7~10天的致敏化过程, 当再次与抗原接触时即导致发病。

(5) 后遗效应

后遗效应是指在停药后, 组织中药物浓度下降至阈浓度或以下时残存的药理效应。如服用苯巴比妥类催眠药后, 次晨患者仍有嗜睡、困倦现象; 如长期应用糖皮质激素后患者往往出现肾上腺皮质功能低下, 数月内难以恢复等。

(6) 停药反应

停药反应是指患者长期应用某种药物, 突然停药后发生病情恶化的现象。如慢性葡萄膜炎患者长期应用糖皮质激素, 突然停用时, 可诱发严重的葡萄膜炎发作等。

(7) 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, 有引起溶血的可能。

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降低。

药物效应按性质分为量反应和质反应两种。量反应的强弱呈连续性量的变化, 通过药量逐渐增加或减少测得, 如眼压的变化等; 质反应的强弱随药物剂量增减表现为性质的变化, 以阳性或阴性、全或无的方式表现, 如存活或死亡等, 而不是连续性量的变化。

(1) 量反应的量效曲线

以剂量或浓度(或其对数值)为横坐标, 效应强度为纵坐标, 可绘出量效曲线。由此衍生出的一系列概念有重要意义。

①斜率: 量效曲线在效应量的16%~84%区段大致呈直线, 该段直线与横坐标夹角的正切值称

为斜率。当药量微小变化时，斜率大的药物即可引起效应的明显改变。

②最小有效量或最小有效浓度：是指引起效应的最小药量或最低药物浓度，也称阈剂量或阈浓度。

③最大效应或效能：在一定范围内增加药物剂量或浓度，效应强度随之增加。但当效应增强到最大时，继续增加药物剂量或浓度，效应不再增强。这一药理效应的极限称为最大效应或效能。

④个体差异：药理效应的个体差异普遍存在。在不同的个体中，同一剂量可引起不同效应，而相同效应又可由不同剂量引起。

(2) 质反应的量效曲线

以阳性百分率为纵坐标，剂量或浓度为横坐标作图，可得到质反应的量效曲线。

半数有效量（50% effective does, ED50）是指质反应中引起50%研究对象出现阳性反应时的药量。如效应指标为死亡则称半数致死量（50% lethal does, LD50）。药物的安全性与其LD50的大小成正比，与ED50成反比。因此，常以药物的LD50与ED50的比值表示药物的安全性，称为治疗指数（therapeutic index, TI）。但当药物的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行时，用LD50与ED50的比值表示药物的安全性不甚合理，故药物的安全性通常用LD5与ED95之间或LD1与ED99之间的距离表示。

4. 药物时间-效应关系

药物效应不一定会立即发生，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仅取决于剂量的大小，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，一般有下列几个时期：

(1) 潜伏期：无论是整体动物还是离体动物组织，给药后都需经过一段时间才开始出现效应，这段时间称潜伏期。在整体动物，潜伏期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总和。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：高峰期即药物效应达到峰值的时间。它主要反映药物吸收超过消除，使血（或眼组织）中药物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至效应刚刚消失的时间。它反映血（或眼组织）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（或眼组织）药浓度逐渐下降至最小有效浓度的时间。持续期的长短取决于药物消除的速度，同时也受药物吸收过程的影响。

(4) 半衰期：可分为血浆（或眼组织）半衰期及生物半衰期。血浆（或眼组织）半衰期是指药物在血（或眼组织）内浓度下降一半所需的时间。它反映药物浓度在体内消除的速度；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。同一种药物对于不同个体半衰期也有差异。临床上可按半衰期来判定给药方案。如磺胺异噁唑半衰期6小时，每日给药4次；磺胺甲氧嘧啶半衰期37小时，每日给药1次。根据半衰期给药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（或眼组织）内药物浓度降至最小有效浓度以下后，体内药物并未完全消除，达到体内药物完全消除还需要一段时间，这段时间称残留期。

在残留期内如果给予同一药物，则血（或眼组织）内药物浓度会比预计的药物浓度水平高，药物的效应也会加强。如果给予另一药物，则也可能出现药物协同或拮抗作用。

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同。这种不同可以表现为质的方面，但主要表现在量的方面。不同个体需要不同剂量才能产生同等效应，这种差异称

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高敏感性或高反应性，特别不敏感的称耐受性或低反应性。由于药物作用存在个体差异，因此，在临床用药时必须根据患者情况，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。此问题的答案主要从客观实验资料来获得。近年来，研究者在这方面进行了大量的工作并取得了很大的进展。了解药物作用的机制，有助于医生加深理解药物作用，指导临床实践；也有助于药理工作者寻找新药。

根据药物作用的性质，可以把药物分成特异性和非特异性两大类。非特异性作用一般与药物的理化性质，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。例如抑酸药通过简单的化学中和作用可使胃液的酸度降低，可用于治疗溃疡病；又如甘露醇高渗溶液迅速进入血液循环，由于其高渗透压吸收水分的作用，可达到降低眼压和颅内压的目的。特异性作用则和分子整体结构有密切关系。凡具有相同有效基团的药物，一般都有类似的药理作用。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。

药物与机体生物大分子的结合部位就是其作用的靶点。机体的每个细胞都有复杂的生命活动过程，药物作用靶点几乎涉及生命活动过程的所有环节，因此，药物的作用机制十分复杂。已知药物作用靶点涉及受体、酶、离子通道、核酸、转运体、免疫系统、基因等。

1. 受体

受体是对生物活性物质具有识别和结合能力，并具有介导细胞信号转导功能的蛋白质，是细胞在长期进化过程中形成的。多数受体存在于细胞膜上，并镶嵌在脂质双层膜结构中，少数受体存在于细胞内。受体受到生物活性物质的刺激后，通过一系列信息传递机制激活细胞的特异性效应，使机体的生命活性正常进行。能与受体结合的生物活性物质可分为内源性和外源性两种。内源性活性物质有神经递质、激素、活性肽、抗原、抗体、代谢物等；外源性活性物质有药物及毒物。许多药物是通过与受体结合而发挥作用的，如毛果芸香碱与M胆碱受体结合发挥M胆碱受体激动作用；倍他洛尔与 β_1 受体结合发挥 β_1 受体阻断作用等。

2. 酶

酶是由机体细胞产生的具有催化作用的蛋白质。酶具有立体结构特异性、高度敏感性和高度活性，能促进各种细胞成分的代谢。有些药物以酶为作用靶点，对酶产生激活、诱导、抑制或复活作用。如乙酰唑胺通过抑制碳酸酐酶活性从而减少房水分泌，达到降低眼压的作用；喹诺酮类抑制DNA回旋酶，从而影响DNA合成，发挥杀菌作用等。

3. 离子通道

由肽链经多次往返跨膜形成的亚基组成。离子通道主要有 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 及 Cl^- 通道等。它们通过调节细胞膜内外无机离子的分布、通道的开放或关闭影响细胞内外无机离子的转运，从而迅速改变细胞功能。有些药物通过激活受体来调控离子通道，而有些离子通道本身就是药物的直接作用靶点。

4. 免疫系统

正常免疫反应是机体消除入侵的微生物和自身变异肿瘤细胞的重要机制。某些药物本身就是免疫系统中的抗体（如丙种球蛋白）或抗原（如疫苗）。免疫抑制药如环孢素，可用于抑制角膜移植后的排斥反应，治疗眼部自身免疫疾病等。

5. 基因

基因治疗是指通过基因转移方式将正常基因或其他有功能的基因导入体内，并使之表达以获得治疗目的。分子生物学特别是DNA重组技术的迅猛发展，推动了整个生物学和医学领域的进步，出

现了基因治疗这一全新的医学治疗方法。世界上迄今已有数百种基因治疗项目获准临床试验。

与基因治疗不同，基因工程药物是指应用基因工程技术生产的药品。在眼科已获准应用的品种有干扰素类、生长因子类、组织纤溶酶原激活剂、重组链激酶、白介素类等。

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。现如今，人们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、逐渐趋向完美的理论。

第三章 药物剂型及给药途径

一、滴眼液和眼膏

(一) 滴眼液

1. pH的调整

正常泪液的pH为7.2~7.4,滴眼液的pH太低或太高均有所影响,所以在配制滴眼液时,常加入缓冲物质以调节溶液pH,使其pH与泪液大体相近,以减少药物对眼的刺激性。正常人眼可耐受的pH范围为5.0~9.0。常用于调节pH的缓冲液有磷酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液。

(1) pH对主药稳定性的影响:某些药物在酸性环境下稳定,而有些恰恰相反;另一些药物则在中性溶液中稳定。

(2) pH对药物疗效的影响:若pH不当可使药物疗效降低或失效。

2. 渗透压的调节

凡和血浆或泪液具有相同渗透压的溶液称为等渗溶液,相当于0.9% NaCl溶液,眼用溶液的渗透压应尽量和泪液等渗。高渗溶液由于吸收水分,可使眼组织脱水、干燥而产生不适;低渗溶液则能使角膜组织膨胀而引起疼痛;渗透压过高或过低,均可刺激眼,促使泪液分泌增加,而使药液迅速被稀释或冲走,影响疗效。正常眼能耐受相当于0.8%~1.2% NaCl溶液的渗透压。

3. 抗氧化剂

为保持某些易氧化药物的稳定性,常在滴眼液中加入适当抗氧化剂。

4. 灭菌

采用无菌制造工艺。根据药物的理化性质和剂型、处方的特点,采用适宜的灭菌方法,以保证眼用制剂符合无菌要求。

5. 抑菌剂(防腐剂)

滴眼液大多数为多剂量包装,制剂一旦开封后,容易在使用过程和保存过程中被泪液及空气中的微生物污染,进而产生安全性隐患。因此为防止此情况发生,大部分滴眼液中都添加了抑菌剂,用来预防使用过程中微生物的二次污染。

(二) 眼用片剂

某些药物的水溶液极不稳定,配成水溶液5~7天后即失效。因此,将滴眼液处方中的主药和某些赋形剂压成片剂(或装入胶囊),另一些赋形剂则制成水溶液,平时可长期保存,临用前将片剂(或胶囊内容物)投入溶液,振摇溶解后即能滴眼。

(三) 眼膏

眼膏是指供眼用的灭菌软膏剂。眼膏所用的基质要求对眼刺激小、无水和化学惰性。眼膏适用配制对水不稳定的药物,如某些抗生素等。眼膏的另一特点是其在结膜囊内滞留时间长,具有长效作用,并能减轻眼睑对眼球的摩擦。

二、眼用注射液

为使药物在眼内(前房、虹膜-睫状体、晶状体、玻璃体或视网膜-脉络膜)获得较高浓度,达到治病的目的,常采用眼周注射或眼内注射。

供眼周注射(包括球结膜下、筋膜囊下或球后注射等)的药液,应与小剂量静脉注射液的要求