



# 第一篇

## 药理学总论





药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用及其规律的一门学科,其运用医学及药学基础理论和知识,阐明药物对机体(包括病原体)的作用和作用机制,临床上的主要适应证、禁忌证和不良反应,药物的体内过程和用法等。



### 护理任务

- ◎ 掌握药物、药理学的概念。
- ◎ 熟悉护理药理学的主要内容。
- ◎ 熟悉护理人员在用药护理中的职责。
- ◎ 了解药物的基本知识。



### 任务引入

护理人员不仅是医嘱的具体实施者,而且承担着药效评价、药物不良反应防治及用药咨询等重任,在安全、有效、合理用药中发挥重要作用。

- (1) 护理人员在用药护理中的职责有哪些?
- (2) 如何做好用药护理工作?

## 1.1 药理学研究内容和学科任务

药物(medicine)是指能影响机体组织器官生理功能和生化、病理过程,可用于预防、诊断、治疗疾病以及用于计划生育的化学物质。

药理学是研究药物与机体(包括病原体)相互作用及其规律的一门学科。药理学研究内容包括药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)和药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药动学)两方面,前者研究药物对机体的作用,包括药物的作用、作



用机制、临床应用及不良反应等；后者研究机体对药物的影响，包括药物在体内的吸收、分布、生物转化和排泄过程及血药浓度随时间变化的规律等。药理学以生理学、病理学、病理生理学、生物化学、微生物与免疫学等基础医学课程为基础，为防治疾病、合理用药提供基本理论、基础知识和科学思维方法，是基础医学和临床医学、医学和药学之间的桥梁学科。

药理学的学科任务是在阐明药效学和药动学的基础上，为临床合理用药、发挥药物最佳疗效和防治不良反应提供理论依据；研究开发新药，发现药物新用途；为其他生命学科的发展提供重要的科学依据。

## 1.2 护理药理学及其主要内容

护理药理学(nursing pharmacology)是药理学的分支，是护理专业课程体系中的一门重要的专业基础课程，其以人为研究对象，主要研究临床如何合理用药及护理人员在临床用药中的地位和作用。护理药理学的内容除了阐明药理学基本理论和基本概念、药物的作用机制、药理作用和临床应用外，还着重阐述了药物的常见不良反应及其防治措施、禁忌证、药物相互作用和用药护理知识，为提高临床用药护理质量奠定基础。

## 1.3 护理人员在用药护理中的职责

护理人员在药物临床应用过程中，既是用药的实施者，又是用药前后的监护者，对发挥药物的最佳疗效和减少不良反应起着重要作用。当今护理工作正向以人的健康为中心的全身护理模式转变，因此护理人员在工作中不但要熟悉药理学的基础理论，还应掌握如何运用护理程序来评价药效并及时发现药物的不良反应，防止药源性疾病的发生，并承担起用药咨询的重任，以确保患者用药的安全、有效、合理。

### 1.3.1 提高执行医嘱的质量

#### 1. 用药前

患者用药前，护理人员必须掌握患者的病情和诊断结果，以明确用药目的。护理人员要向患者询问病史、用药史、过敏史；对于老年人、儿童、妊娠期妇女、哺乳期妇女、经期妇女、肝肾功能不良等特殊患者，护理人员应了解所用药物对患者是否有禁忌证；护理人员应熟悉医嘱中所用药物的药理作用、临床应用、不良反应、用药护理、用药方法、药品保管知识和外观质量检查方法等；护理人员如果对医嘱有疑义，应及时与医生沟通，经医生同意后方可调整给药方案。

#### 2. 用药时

患者用药时，护理人员必须遵照医嘱，准确执行给药方案。护理人员要严格执行“三查七对”原则，即操作前查、操作中查、操作后查，对床号、对姓名、对药名、对药物浓度、对药物剂量、对用药方法、对用药时间，以免发生医疗差错和事故；静脉给药时护理人员应认真查对

静脉滴注药物配伍禁忌表和药品说明书,分析药物之间是否存在配伍禁忌,在未明确是否有配伍禁忌时应尽量分别给药;耐心与患者沟通,使之配合护理工作;提前向患者说明和解释用药后可能出现的不良反应及其防治措施,以缓解患者紧张情绪,提高用药依从性。

### 3. 用药后

患者用药后,护理人员应密切观察患者的病情变化,客观评价临床药效,如发现未达到预期目的,应建议医生调整治疗方案,以免延误治疗时机。护理人员应密切观察并主动询问患者有无不适,以便及时发现并采取相应的护理措施。

#### 1.3.2 加强用药宣教

护理人员应向患者及其家属交代疾病及相关药物的基本知识,主要包括用药方案(药名、剂量、给药途径、给药时间等),药物的外观检查、保存方法和有效期,药物的预期效应和起效时间,可能出现的药物不良反应及其防治措施,药物之间及药物与食物间的相互作用等。护理人员应告知患者保持良好的心态并积极配合治疗;告知高血压、糖尿病等慢性病患者采取控制体重、加强锻炼、健康饮食、戒烟限酒等健康的生活方式,有助于疾病的康复。

## 1.4 药品的基本知识

### 1.4.1 药品的名称

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

药品的名称可分为通用名、化学名和商品名三类。

#### 1. 通用名

中国药典委员会按照《中国药品通用名称命名原则》制定的药品名称为中国药品通用名称(China Approved Drug Names, CADN)。中国药典或药品标准采用的通用名称为法定名称。通用名的特点是具有通用性,不论何处生产的同种药品都可使用该药品的通用名称。通用名不可以用作商标注册。

#### 2. 化学名

药物的化学名是指根据药物的主要成分的化学结构为其命名,如水杨酸钠的化学名是邻羟基苯甲酸钠。药物的化学名通常较少使用。

#### 3. 商品名

商品名也称专用名、商标名,是指经国家食品药品监督管理局批准的由特定企业使用的商品名称。不同厂家生产的同一药物制剂可以有不同的名称,有专利性,如奥美拉唑的商品名有洛赛克、奥克、艾斯特等。由于“一药多名”现象突出,于2006年6月1日开始施行的《药品说明书和标签管理规定》要求药品包装上必须显著标示通用名,单字面积必须是商品名的2倍,在横版标签上,通用名必须在上1/3范围内显著位置标出(竖版为右1/3范围



内),字体颜色应当使用黑色或者白色。

## 1.4.2 药品的分类

### 1. 按药品的使用分类

按其药品的使用进行分类,可将药品分为处方药与非处方药。

(1)处方药(prescription medicine):是指必须凭执业医师或执业助理医师的处方才可调配、购买和使用的药品。处方药一般包括国际管制的特殊药品(麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品和放射性药品),新上市的新药(对其活性、不良反应还需进一步观察的药品),毒性较大的药品(抗癌药物等),治疗借助于医生实验分析等诊断手段来确诊疾病的药品,专属性强、用于病情严重的患者而又需在医护人员监督指导下使用的药品(治疗心血管疾病的药品等),非肠道给药的制剂(粉针剂、大输液及其他各类注射剂等)。

(2)非处方药(nonprescription medicine):是指不需凭医师处方,消费者可以自行判断、购买和使用的药品。国际通用的非处方药的英文缩写是“OTC”,意为可在柜台上购买的药物(over the counter)。非处方药的遴选原则是应用安全、疗效确切、质量稳定、使用方便。

### 2. 按药品的管理分类

按药品管理的不同可将药品分为普通药品和特殊药品。其中,特殊药品包括毒性药品、麻醉药品、精神药品和放射性药品。特殊药品应按国家制定的特殊药品管理制度进行严格管理。

### 3. 按药物的自然状态分类

按药物的自然状态分类,药物可分为天然药、化学药和生物药。天然药是指存在于自然界中有防治疾病作用的植物、矿物等;化学药是指人工合成、半合成或从某些天然药中提取的单一成分的药物;生物药指来自于生物体的组织和体液等生物材料而制备成的药物,如疫苗、血液制品等。

## 1.4.3 药品的生产日期、生产批号、有效期和批准文号

《药品说明书和标签管理规定》规定,药品的内标签和外标签上都必须标注药品的生产日期、生产批号和有效期。

### 1. 药品的生产日期

生产日期是药品生产的具体日期,一般按照“年十月十日”顺序编制。药品的生产批号不等同于生产日期,不能表示具体的生产日期。

### 2. 药品的生产批号

药品的生产批号是表示同一次投料、用一生产工艺所生产药品的生产日期的一种编号。一般是按照“年十月十流水顺序号”进行编制的。国内药品的生产批号多采用6位数表示,前两位数字代表年份,中间两位数字代表月份,最后两位数字表示流水序号、代号或日期,如药品的生产批号为130715,表示该药品为2013年7月生产的第15批或于2013年7月15日生产。

### 3. 药品的有效期

药品的有效期是指药品在一定的储存条件下,能够保持质量的期限。药品有效期一般

在包装标签上注明。药品过期不能使用。有些稳定性差的药品,若保管不好容易变质,变质的药品在有效期内也不可再用。《药品说明书和标签管理规定》规定,药品标签中的有效期应当按照年、月、日的顺序标注,年份用四位数字表示,月、日分别用两位数表示。有效期的标示方法有以下三种。

(1)直接标明有效期:如某药标明有效期至2013年6月,即表示该药可使用到2013年6月30日。

(2)标明有效年限:如药品标明有效期为2年,根据药品批号20130818推算该药可用至2015年8月17日。

(3)直接标明失效期:国外进口药品有采用EXP, Date 或 Use before 标明失效期。例如,某药标明EXP, Date: May 2014,即表示该药可使用到2014年4月30日。

#### 4. 药品的批准文号

药品批准文号是国家食品药品监督管理局核发的药品生产批准文号,相当于药品的身份证。药品批准文号为:国药准字+1位字母+8位数字(如国药准字H20020506)。字母的含义是:“H”代表化学药品,“Z”代表中药,“S”代表生物制品,“J”代表进口分包装药品等。数字分别代表批准文号的来源代码(第1、2位数字)、换发批准文号的公元年号(第3、4位数字)和顺序号(第5~8位数字)。

#### 拓展与思考

头孢曲松钠、菌必治、头孢三嗪、罗氏芬是同一药品的不同名称,奥美拉唑、洛赛克、奥克是同一药品的不同名称。

思考:

(1)试判断上述两种药品中哪个是通用名,哪些是商品名。

(2)通过学习,在用药护理中你会向患者或家属介绍哪些药品基本知识?



# 药物效应动力学

药物效应动力学是研究药物对机体作用及其作用机制的科学,是药理学的重要内容,对指导临床合理用药、充分发挥药物疗效、避免或减少不良反应的发生等具有重要意义。

### 护理任务

- ◎ 掌握药物效应动力学的概念,药物的基本作用,药物作用的类型。
- ◎ 掌握药物作用的两重性,主要不良反应的特点。
- ◎ 掌握药物量-效关系的特点。
- ◎ 掌握亲和力、内在活性、受体激动药和受体拮抗药的概念。

### 任务引入

药物具有双重性,在预防、治疗疾病,为人类造福的同时,也会给患者带来不适、痛苦甚至危害。例如,用阿托品治疗房室传导阻滞时可引起口干、皮肤干燥;使用地高辛治疗慢性心力衰竭时可引起室性心律失常;患者服用地西洋治疗失眠,次日清晨出现头晕、乏力、困倦等现象;长期使用头孢曲松钠抗菌可引起真菌感染;静脉滴注青霉素 G,患者出现皮肤瘙痒、胸闷、呼吸困难、血压下降等。

- (1) 上述五种现象分别属于哪种不良反应?
- (2) 应采取哪些措施减少不良反应的发生并提高用药质量?

## 2.1 药物作用的基本规律

药物作用(medicine action)是指药物与机体的初始作用。药理效应(pharmacological effect)是指药物作用引起机体原有生理、生化功能的继发性改变,即药物作用的结果。例如,去甲肾上腺素激动 $\alpha$ 受体是药物作用,引起血管收缩、血压上升是药理效应,两者之间有



因果关系。由于药物作用与药理效应的意义接近,通常互为通用,但两者同时使用时应体现出其先后顺序。

### 2.1.1 药物的基本作用

药物的基本作用是指药物对机体原有功能活动的影响,包括兴奋作用(excitation action)和抑制作用(inhibition action)。

#### 1. 兴奋作用

凡使机体原有功能增强的作用称为兴奋作用,如血压升高、心率加快、心肌收缩力增强、腺体分泌增加等。

#### 2. 抑制作用

凡使机体原有功能减弱的作用称为抑制作用,如肌肉松弛、血压下降、心率减慢、酶活性降低等。

药物的兴奋作用和抑制作用不是一成不变的,它们在一定条件下可相互转化,如中枢兴奋药过量可导致惊厥,持续惊厥可转为衰竭性抑制,甚至死亡。此外,同一药物对机体的不同组织器官也可产生不同的作用,甚至对同类组织的影响也不尽相同,如地高辛能使心肌收缩力加强,表现为兴奋,也可使心率减慢,表现为抑制。

### 2.1.2 药物作用的类型

从不同角度和方式,药物的作用可分为不同的类型。

#### 1. 局部作用和吸收作用

根据药物是否吸收入血,可把药物的作用分为局部作用和吸收作用。局部作用是指药物未被吸收入血,在用药局部产生的作用,如抗酸药氢氧化铝中和胃酸治疗胃溃疡、局部麻醉药普鲁卡因的局部麻醉作用等;吸收作用是指药物从用药部位吸收入血后分布到机体各组织器官所产生的作用,又称全身作用,如华法林的抗血栓形成作用、硝苯地平的降血压作用等。

#### 2. 直接作用和间接作用

根据药物作用方式,药物作用可分为直接作用和间接作用。直接作用是指药物与组织器官直接接触后所产生的作用,如去甲肾上腺素兴奋 $\alpha$ 受体,收缩血管而致血压升高。间接作用是指通过机体的整体反射机制而产生的生理影响,如血压升高后反射性兴奋迷走神经减慢心率的作用。

### 2.1.3 药物作用的选择性

药物并不是对机体所有的组织器官都产生同等强度的影响,在一定剂量时药物对某些组织、器官作用明显,而对其他组织、器官无作用或作用不明显,这种现象称为药物的选择作用或药物作用的选择性,如强心苷类药物选择性兴奋心肌而对骨骼肌作用不明显。

药物作用的选择性既是药物分类的依据,又是临床选药的依据。一般来说,药物的选择性和针对性越强,其不良反应越少,但应用范围也越小;而药物的选择性越低,针对性越差,其不良反应越多,但应用范围也越广。药物作用的选择性主要与下列因素有关。



## 1. 用药剂量

药物的选择作用与用药剂量有关。用药剂量增大,可使药物的选择性降低,如尼可刹米在治疗量时选择性兴奋延脑呼吸中枢,过量则可广泛兴奋中枢神经系统,甚至引起惊厥。

## 2. 药物在机体内的分布

多数药物在体内各组织器官分布不均匀,分布上的差异是药物产生选择作用的基础。

## 3. 药物与组织器官的亲合力

组织器官对药物的亲合力大,药物在该组织分布多,选择作用强,如碘在甲状腺组织中的正常浓度是血浆中浓度的 25 倍。

## 4. 组织细胞结构的差异

机体各组织细胞的结构不同,对药物的反应性也不同,如青霉素抑制敏感菌细胞壁的合成而杀菌,对革兰氏阳性菌作用强,对革兰氏阴性菌作用弱,对人体细胞无影响。

## 5. 细胞代谢的差异

由于人体的叶酸代谢途径与细菌不同,磺胺类药物通过竞争性抑制细菌二氢叶酸合成酶,产生抗菌作用,而对人体细胞的影响很小。

### 2.1.4 药物作用的两重性

药物产生的能达到防治疾病目的的作用称为防治作用(preventive and therapeutic effect)。药物产生的与用药目的无关,并给患者带来不适或痛苦甚至危害的反应称为不良反应(adverse reaction)。防治作用和不良反应称为药物作用的两重性。在临床用药时应充分发挥药物的防治作用,尽量避免或减少药物不良反应的发生。

#### 1. 防治作用

药物的防治作用包括预防作用和治疗作用。

(1)预防作用:指在疾病或症状发生之前用药,以达到阻止疾病或症状发生的目的作用,如注射乙肝疫苗预防乙型肝炎,应用乙胺嘧啶预防疟疾等。

(2)治疗作用:指凡符合用药目的或能达到治疗效果的作用。

根据治疗目的不同,治疗作用又可分为对因治疗(etiological treatment)和对症治疗(symptomatic treatment)。对因治疗是指消除原发致病因素,彻底治愈疾病的治疗,即“治本”,如用抗生素抑制或杀灭体内致病菌等;对症治疗是指用药的目的在于缓解临床症状、减轻患者痛苦,即“治标”,虽然对症治疗不能根除病因,但对于缓解病因未明或暂时无法根治疾病的症状是至关重要的,如阿司匹林可降低发热患者的体温、缓解发热带来的痛苦、防止惊厥等。

在临床工作中,对因治疗固然重要,但在某些情况如患者出现休克、惊厥、高热、大出血、剧痛等危重症时,应先对症治疗,防止病情恶化,为对因治疗赢得时间。因此,祖国医学提倡“急则治其标,缓则治其本”,最终达到“标本兼治”,是临床实践应遵循的重要原则。

#### 2. 不良反应

药物的不良反应主要包括以下几种类型。

(1)副反应(side reaction):指药物在治疗剂量下出现的与治疗目的无关的作用。副反应是在治疗剂量下出现的,是药物的固有作用,一般较轻微,对机体危害不大。副反应主要

由药物选择性低所致,通常难以避免。副反应和治疗作用不是固定不变的,可依治疗目的不同而相互转化。副反应是可以预知并可设法减轻的,如患者在使用异烟肼抗结核时,联合使用维生素 B<sub>6</sub> 可防止周围神经炎的发生。

(2)毒性反应(toxic reaction):指用药剂量过大、用药时间过长或机体对药物的敏感性过高时,药物对机体所产生的损害性反应。毒性反应一般可以预知,但症状比较严重,对患者危害较大。毒性反应大多是由于长期、大剂量不合理用药造成的,合理用药可以避免毒性反应的发生。

根据毒性反应产生的速度,可将其分为急性毒性反应和慢性毒性反应。用药后短期内发生的毒性反应称为急性毒性反应,多损害循环、呼吸及神经系统功能;长期用药后由于药物在体内不断蓄积而逐渐发生的毒性反应为慢性毒性反应,多损害肝、肾、骨髓、内分泌等器官的功能。

致突变(mutagenesis)、致癌(carcinogenesis)、致畸(teratogenesis)合称“三致”反应,是药物损伤细胞遗传物质所致的特殊毒性作用或潜在性毒性作用,也属于慢性毒性反应范畴。药物使DNA分子中的碱基对排列顺序发生改变,造成基因变异,称为致突变;突变发生在体细胞,导致肿瘤形成,称为致癌;突变发生在胚胎细胞,影响其正常发育,导致胎儿畸形称为致畸。



#### 反应停事件

沙利度胺(thalidomide)又名反应停,于1957年在联邦德国、英国等国家上市使用,后发现其有镇吐作用,随即用于妊娠期呕吐的治疗。1960年以后,许多地区的腭裂、内脏畸形、先天失明或听力障碍等畸形婴儿的出生率明显升高,尤以四肢短小的“海豹肢畸形”为多见。1961年11月底,经流行病学研究证实,畸胎的发生和孕妇服用沙利度胺有关,德国格兰泰(Gruenthal)公司迅速将该药从市场上召回,而此时沙利度胺已销往46个国家,因母亲服用沙利度胺而导致出生缺陷的婴儿已达1万~1.2万名。“反应停事件”是历史上最惨痛的药害事件之一,给药物的研发敲响了警钟。因此,新药上市前必须进行“三致”试验。

(3)变态反应(allergic reaction):指机体受到致敏物质的刺激后产生的病理性免疫反应,又称过敏反应,常见于过敏体质的患者。致敏物质可能是药物本身、药物代谢产物、药物中的杂质等。变态反应的发生与用药剂量无关,是不可预知的。变态反应常表现为发热、皮疹、血管神经性水肿、哮喘、皮炎、多形红斑或血清病样反应等,重者甚至会出现过敏性休克,如不及时抢救可导致死亡。

(4)后遗效应(residual effect):指停药后血药浓度已降至最小阈浓度以下时残存的药理效应。后遗效应持续的时间可长可短,如患者服用巴比妥类药物后,次晨会出现头晕、困倦、思睡、乏力等短暂的“宿醉”现象;又如,长期大剂量使用糖皮质激素的患者,可由于糖皮质激素对垂体前叶的负反馈作用而引起的肾上腺皮质功能不全等症状,停药数月或更长时间后可逐渐恢复正常。

(5)继发反应(secondary reaction):指药物治疗作用所引起的不良后果,又称为治疗矛盾。例如,长期应用广谱抗生素的患者由于肠道内对药物敏感的细菌被抑制,对药物不敏感的细菌大量繁殖,造成肠道内菌群失调,引起真菌或一些耐药菌的感染,又称为二重感染。

(6)特异质反应(idiosyncratic reaction):指少数有遗传缺陷的患者对某些药物产生的特异性不良反应,多半是由于机体生化机制的异常所致。特异质反应的严重程度与使用的药物剂量有关,反应性质可能与正常人不同,但与药物固有药理作用基本一致。例如,先天性血浆胆碱酯酶缺乏的患者,应用骨骼肌松弛药琥珀胆碱后,可导致呼吸肌麻痹;红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)遗传缺陷的患者,在服用伯氨喹、磺胺等药物后易发生溶血反应。

(7)停药反应(withdrawal reaction):指长期应用某种药物,突然停药后出现原有疾病加重的症状。例如,长期应用普萘洛尔降压的患者,突然停药会出现血压急剧升高、心绞痛发作。因此,长期使用某种药物的患者如需停药,应逐渐减量,缓慢停药。

## 2.2 药物的量-效关系

药物的量-效关系(dose-effect relationship)是指药物的剂量与其产生的效应的关系,即药物在一定剂量范围内,药理效应的强弱随着药物剂量的大小或浓度的高低呈现规律性变化的关系。药理效应按性质可以分为量反应和质反应。

### 2.2.1 量反应的量-效曲线

可用连续增减的数量分级或最大效应百分率来表示的药理效应称为量反应。量反应的研究对象为一个生物单位,如心率的快慢、血压的高低、尿量的多少、呼吸频率的变化等。当横坐标以实际给药剂量(或浓度)表示,纵坐标以药物效应表示时,作图则可得到量-效曲线,可获得直方曲线图[见图 2-1(a)]。如将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称 S 形曲线,常用这种半对数坐标图表示量-效关系曲线[见图 2-1(b)]。从量反应的量-效曲线可得到效能和效价强度两个特定位点。

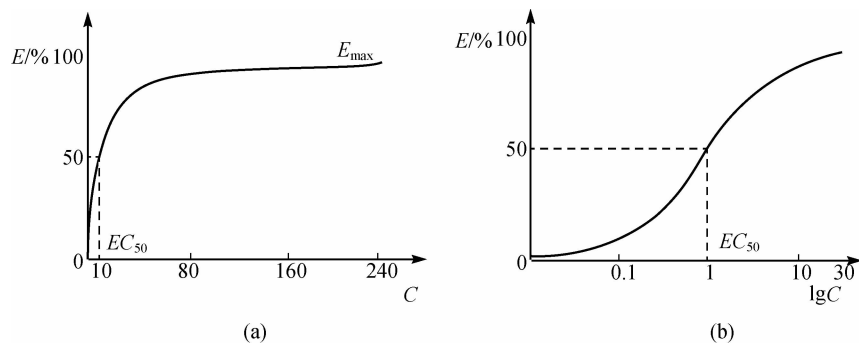


图 2-1 药物的量反应量-效关系曲线示意图

(a)横坐标为药物浓度 (b)横坐标为药物对数浓度

E—药物效应强度; C—药物浓度;  $EC_{50}$ —半数有效浓度

### 1. 效能

当药物的剂量或浓度增加到某一程度时,药物效应不再随剂量或浓度的增加而增加,称为效能(efficacy),即为药物的最大效应。效能反映了药物内在活性的大小。

## 2. 效价强度

能引起等效反应(一般采用 50%效应量)所需的相对浓度或剂量称为效价强度,简称效价(potency)。药物应用的剂量愈小,则其效价强度愈大,如 10 mg 吗啡与 100 mg 哌替啶的镇痛作用相当,即吗啡的效价为哌替啶的 10 倍。效价反映了药物与受体亲和力的大小。

药物的效能与效价强度的含义完全不同,两者之间并无平行关系,如以利尿药每日排钠量为效应指标进行比较,呋塞米的效能远远大于氢氯噻嗪,但氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米(见图 2-2)。临床用药时须根据病情需要,综合考虑效能与效价,选择适宜的药物。

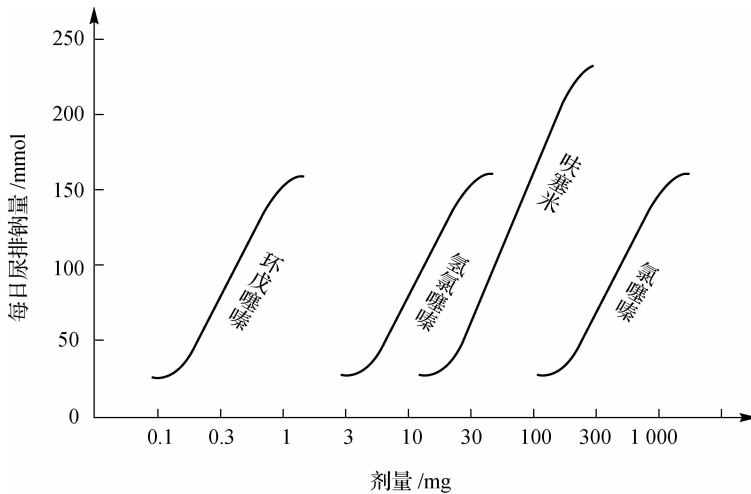


图 2-2 各种利尿药的效价强度及最大效应的比较

### 2.2.2 质反应的量-效曲线

药理效应不随着药物剂量或浓度的增减呈连续性量变化,而表现为反应性质的变化,只能以阳性或阴性、有或无表示,称为质反应。质反应的研究对象为一个群体,如死亡与生存、惊厥与不惊厥。在实际工作中,常将实验动物按用药剂量分组,以阳性反应百分率为纵坐标,以剂量或浓度为横坐标作图,也可得到与量反应相似的曲线。若按药物浓度或剂量的区段出现阳性反应频率为纵坐标作图,质反应量-效曲线(见图 2-3)应为正态分布曲线;若以累加阳性反应率为纵坐标时,可得到典型的 S 形曲线。从质反应量-效曲线看到以下特定位点。

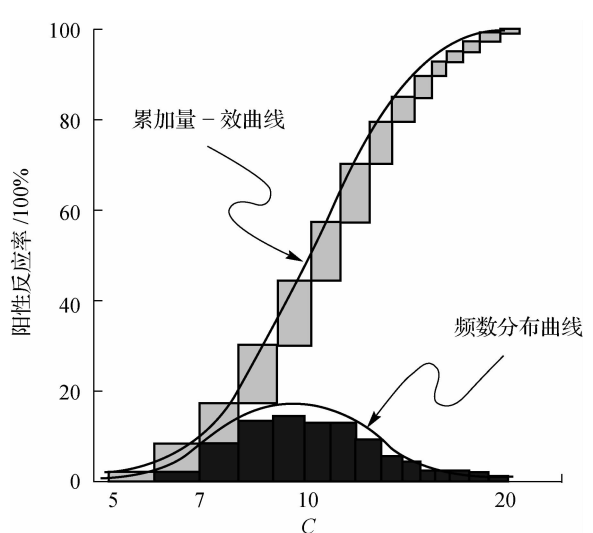


图 2-3 药物的质反应量-效关系曲线示意图  
C—剂量或浓度





### 1. 半数有效量

半数有效量(median effective dose,  $ED_{50}$ )是指能够引起 50%最大效应强度的药物剂量或浓度。半数有效量是评价药物治疗效果的重要指标。半数有效量越小,说明药物的效应越强。

### 2. 半数致死量

半数致死量(median lethal dose,  $LD_{50}$ )是指能够引起 50%的实验群体死亡所需的药物剂量或浓度。半数致死量是评价药物毒性大小的重要指标。半数致死量越小,说明药物的毒性越大。

### 3. 治疗指数

治疗指数(therapeutic index,  $TI$ )是指药物的半数致死量与半数有效量的比值,即  $TI = LD_{50}/ED_{50}$ 。治疗指数是评价药物安全性的重要指标。

## 2.3 药物的作用机制

药物的作用机制是研究药物为什么起作用、如何起作用和在何处起作用的问题,是药理学研究的重要内容。对药物作用机制的研究有助于阐明药物防治作用和不良反应发生的规律,并为护理人员实施临床合理用药、深入认识机体内在的生理、生化或病理过程提供有益的帮助。由于药物种类繁多,药物的作用机制也是多种多样的。

### 2.3.1 药物作用的受体机制

大多数药物通过与受体结合而发挥作用,受体学说在药物作用机制的研究中占重要地位。

#### 1. 受体的概念

受体是存在于细胞膜或细胞内,能够识别并特异性结合相应的配体,产生特定的生物效应的大分子物质。能够与受体特异性结合的物质称为配体,包括神经递质、激素、自体活性物质等内源性配体和药物、毒物等外源性配体。

#### 2. 受体的特性

(1)特异性:一种受体只与特定配体结合,具有高度特异性识别能力,在与配体结合后产生特定的生理效应。

(2)灵敏性:受体只需与很低浓度的配体结合就能产生显著的效应,这与细胞内第二信使的信息增强、分化及整合有关。

(3)饱和性:受体数目是一定的,因此当配体与受体的结合达到饱和时,最大结合值不再随配体浓度增加而变大。作用于同一受体的不同配体之间存在竞争现象。

(4)可逆性:配体与受体的结合是可逆的,两者既可以特异性结合,也可以解离,解离出的配体仍为原来的形式。

(5)多样性:同一类型的受体可广泛分布到不同的细胞而产生不同的效应,受体多样性

是受体亚型分类的基础。

### 3. 药物与受体结合的必备条件

药物要与受体结合并产生效应,必须具备亲和力(affinity)和内在活性(intrinsic activity)两个条件。亲和力是指药物与受体的结合能力;内在活性是指药物与受体结合后,激活受体产生效应的能力。

### 4. 作用于受体的药物的分类

根据亲和力和内在活性的不同,可将作用于受体的药物分为受体激动药和受体拮抗药两类。

(1)受体激动药(receptor agonist):是指既具有亲和力又有内在活性的药物,包括完全激动药和部分激动药。完全激动药是指与受体既有较强的亲和力,又有较强内在活性的药物;部分激动药是指与受体有较强的亲和力,但内在活性较弱的药物。部分激动药具有激动药与拮抗药两重特性,单用能产生较弱的效应,与其他激动药合用时则能拮抗激动药的部分效应,如喷他佐辛单用可产生一定的镇痛作用,但与吗啡合用则降低吗啡的镇痛效果。

(2)受体拮抗药(receptor antagonists):又称受体阻断药,是指对受体有较强的亲和力,但无内在活性的药物。受体拮抗药不能产生效应,但其与受体结合后可阻断受体激动药与受体的结合,对受体激动药有对抗作用,如阿片受体拮抗药纳洛酮可用于吗啡急性中毒的解救。

### 5. 受体的调节

在生理、病理和药理因素的影响下,受体的数目、亲和力和内在活性处于动态变化之中,这种现象称为受体的调节。受体的调节是维持机体内环境稳定的重要因素,其方式有受体脱敏和受体增敏两种类型。若受体脱敏和增敏只涉及受体密度的变化,受体的调节又可分别称为受体的向下调节和向上调节。

(1)受体脱敏:指受体的数目减少、敏感性和反应性下降的现象。受体增敏可因长期使用受体激动药引起,是药物耐受性产生的主要原因之一。例如,支气管哮喘的患者长期使用 $\beta_2$ 受体激动药,引起患者支气管平滑肌上的 $\beta_2$ 受体数目减少,当患者哮喘再次发作时,使用以前有效剂量的 $\beta_2$ 受体激动药不能缓解症状,严重者甚至可发生猝死。

(2)受体增敏:指受体的数目增多、敏感性和反应性升高的现象。受体增敏可因长期应用受体拮抗药引起,是导致反跳现象的主要原因之一。例如,长期应用 $\beta$ 受体阻断药,可使 $\beta$ 受体增敏,一旦突然停药, $\beta$ 受体可对去甲肾上腺素产生强烈的反应,可致反跳现象,引起心动过速、心律失常甚至心肌梗死。

## 2.3.2 药物的其他作用机制

### 1. 改变理化性质

有些药物可通过改变细胞周围环境的理化性质发挥药效。例如,渗透性泻药硫酸镁口服不吸收,可使肠道渗透压升高,产生导泻、利胆作用;抗酸药氢氧化铝可中和胃酸治疗消化性溃疡;静脉滴注碳酸氢钠可碱化血液和尿液,加速苯巴比妥等酸性药物的排泄。

### 2. 参与或干扰细胞代谢

有些药物可参与或干扰细胞代谢、补充机体生化代谢过程中所必需的物质,以治疗相应



的缺乏症,如铁剂治疗缺铁性贫血、甲状腺激素治疗呆小症等。此外,有些药物的化学结构与机体正常代谢物非常相似,可干扰正常代谢过程而发挥作用,如抗肿瘤药物氟尿嘧啶与尿嘧啶结构相似,可抑制脱氧胸苷酸合成酶,导致核酸合成障碍而发挥抗癌作用。

### 3. 影响神经递质、激素的分泌

激素、神经递质、自体活性物质在维持和调整机体生理功能方面发挥着重要作用,药物可通过影响激素或神经递质的合成、贮存或释放,改变其在作用部位的量,引起机体功能改变而产生相应的药理作用。例如,麻黄碱促进交感神经末梢释放去甲肾上腺素,间接产生肾上腺素受体激动作用;磺酰脲类药物刺激胰岛 B 细胞释放胰岛素,产生降血糖作用。

### 4. 影响酶的活性

机体的许多代谢过程都是在酶的催化下进行的,而酶的活性极易受到各种因素的影响。药物可通过影响酶的活性,干扰或阻断正常代谢过程而产生相应的药理作用。例如,新斯的明通过抑制胆碱酯酶使突触间隙内乙酰胆碱蓄积而产生拟胆碱作用;卡托普利通过抑制血管紧张素转化酶产生降血压作用等。

### 5. 影响细胞膜离子通道

有些药物通过作用于细胞膜离子通道,对细胞功能产生影响。例如,钙通道阻滞药硝苯地平可阻滞  $\text{Ca}^{2+}$  通道,抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流,产生扩张血管、降低血压及抗心绞痛作用;普罗帕酮通过阻滞  $\text{Na}^{+}$  内流产生抗心律失常作用。

### 6. 影响核酸代谢

核酸是控制蛋白质合成和细胞分裂的生命物质,有些药物可影响其代谢而发挥药理作用。例如,喹诺酮类抗菌药通过抑制敏感菌的 DNA 回旋酶,干扰细菌的核酸代谢而发挥抗菌作用;利福平通过干扰结核分枝杆菌的核酸代谢而发挥抗结核作用。

### 7. 影响免疫功能

除免疫血清及疫苗外,免疫增强药及免疫抑制药通过影响机体的免疫功能而发挥疗效。例如,糖皮质激素类药物能够抑制机体的免疫功能,可用于治疗自身免疫性疾病及抑制器官移植的排斥反应。



## 拓展与思考

冠心病患者长期服用小剂量阿司匹林,发热、头痛的患者服用对乙酰氨基酚解热镇痛,大叶性肺炎的患者静脉滴注青霉素 G,糖尿病患者服用格列本脲,有机磷农药中毒者使用阿托品和解磷定。

思考:

(1)上述治疗方案中药物的作用哪些是预防作用?哪些是治疗作用?治疗作用中哪些是对症治疗?哪些是对因治疗?

(2)对因治疗和对症治疗有什么关系?



# 药物代谢动力学



药物代谢动力学是研究机体对药物作用及其规律的科学,其研究内容包括药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的过程,以及机体内血药浓度随时间变化的动态规律。



### 护理任务

- ◎ 掌握药物代谢动力学的概念。
- ◎ 掌握影响简单扩散的因素,首关效应的概念及意义,药物与血浆蛋白结合对药物作用的影响。
- ◎ 掌握肝药酶的特点,药酶诱导剂、药酶抑制剂对药物代谢的影响及临床意义。
- ◎ 掌握尿液 pH 值对药物排泄的影响、肝肠循环的概念及其作用特点。
- ◎ 掌握恒比消除、恒量消除、生物利用度、半衰期、稳态血药浓度的概念及半衰期的临床意义。
- ◎ 熟悉药物跨膜转运的主要方式,影响药物吸收和分布的因素。
- ◎ 运用药物代谢动力学知识指导临床合理用药。



### 任务引入

患者,男,63岁,因心慌、气短、呼吸困难,心率加快,口唇发绀,颈静脉怒张,肝脾大,下肢水肿入院。诊断为慢性心功能不全,给予地高辛(半衰期为 36 h)治疗。

(1) 请为该患者选择最佳的药物制剂、给药途径,确定给药剂量、给药间隔和疗程并阐述依据。

(2) 该患者用药后,估计几天症状可得到有效改善,为什么?

(3) 试分析地高辛半衰期长的原因及应用时应注意的问题。

### 3.1 药物的跨膜转运

药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程都必须要通过各种生物膜(见图 3-1)。药物通过生物膜的过程为药物的跨膜转运,其方式有简单扩散、滤过和载体转运等。

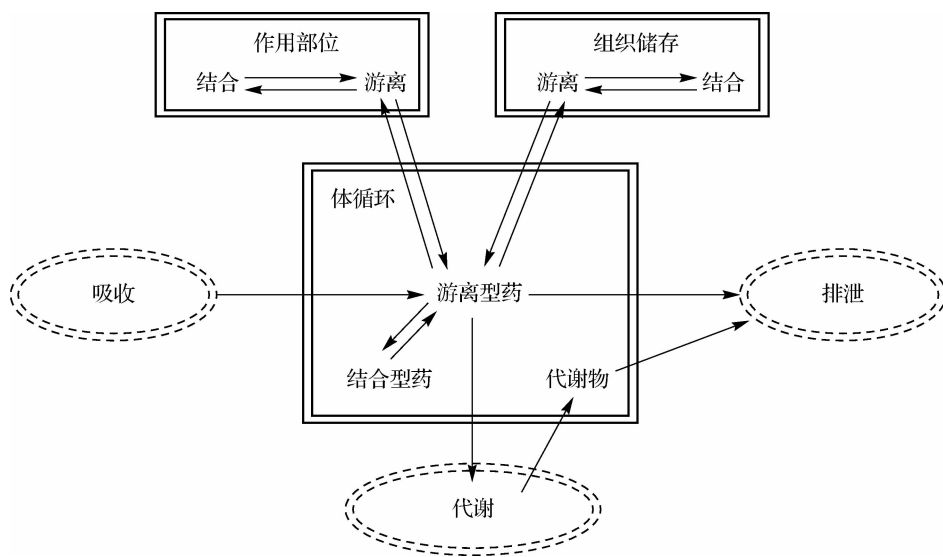


图 3-1 药物的体内过程示意图

#### 3.1.1 简单扩散

简单扩散(simple diffusion)又称脂溶扩散,是大多数药物在体内转运的主要方式,是脂溶性药物溶于生物膜脂质层而完成扩散的方式。简单扩散的特点是以药物的浓度梯度为动力,药物从生物膜高浓度一侧向低浓度一侧进行转运;不消耗能量;不需要载体;当膜两侧浓度达平衡时,转运保持在动态稳定状态。

影响药物简单扩散的因素主要有药物的理化性质(如分子量、脂溶性、极性及解离度)和体液的 pH 值。分子量小、脂溶性大、极性小、解离度小的药物易通过生物膜;反之,则不易透过生物膜。

多数药物是呈弱酸性或弱碱性的化学物质,在体液中均有一定程度的解离。离子型的药物极性高,不易跨膜转运,而非离子型(分子型)的药物疏水而亲脂,易通过生物膜。弱酸性药物在碱性体液中易解离,不易透过生物膜,而在酸性体液中不易解离,容易透过生物膜;弱碱性药物在酸性体液中易解离,不易透过生物膜,在碱性体液中不易解离,容易透过生物膜。

#### 3.1.2 滤过

滤过(filtration)又称水溶性扩散,是指小分子水溶性药物通过生物膜上的膜孔进行扩

散,如药物在肾小球中的滤过,其滤过速度受药物分子大小、静水压的影响。

### 3.1.3 载体转运

许多细胞膜上存在特殊的跨膜蛋白即载体。载体能控制体内一些重要的内源性生理物质(糖、氨基酸、神经递质等)和药物进出细胞。借助载体将药物或内源性生理物质从细胞膜的一侧转运到另一侧过程称为载体转运(carrier-mediated transport),包括主动转运和易化扩散。

#### 1. 主动转运

主动转运(active transport)是药物依靠载体耗能的逆浓度差转运。主动转运的特点是需要载体,消耗能量,药物从生物膜低浓度一侧向高浓度一侧转运,有饱和现象,有竞争性抑制现象。例如,突触间隙中的去甲肾上腺素可被突触前膜的胺泵摄取到神经末梢的囊泡中储存起来。

#### 2. 易化扩散

易化扩散(facilitated diffusion)是药物通过特异的载体或离子通道顺浓度差或电化学差转运的过程。易化扩散不耗能量,有饱和现象,可出现竞争性抑制,如葡萄糖进入红细胞内、维生素 B<sub>12</sub>经胃肠道吸收等。

## 3.2 药物的体内过程

### 3.2.1 药物的吸收

药物的吸收(absorption)是指药物从给药部位通过跨膜转运进入血液循环的过程。药物吸收的速度和程度,直接影响药物作用的快慢和强弱。不同给药途径有不同的吸收过程和特点。

#### 1. 口服

口服是最常用、方便、经济、安全的给药途径。药物主要通过胃肠道进行吸收,小肠黏膜薄、血流丰富、pH 适宜且吸收面积大,是药物的主要吸收部位。

大多数药物在胃肠道以简单扩散的方式被吸收,影响药物胃肠吸收的因素主要有以下几点。

- (1)胃排空速度:加速胃排空可使药物较快进入小肠,药物吸收快;反之则吸收慢。
- (2)固体药物的崩解度:固体药物只有迅速崩解、溶解后才能被吸收。
- (3)胃肠液的 pH 值:胃液的 pH 值为 0.9~1.5,弱酸性药物不易解离而易被胃黏膜吸收,弱碱性药物易解离不易吸收;小肠内的 pH 值为 4.8~8.2,弱酸性药物和弱碱性药物均易被吸收。抗酸药等可改变胃肠液的 pH 值,影响其他药物的吸收。
- (4)胃肠道内容物间的相互影响:有些药物如胰岛素、青霉素 G 等可被消化酶或胃酸破坏,故不能口服;食物可影响某些药物的吸收,如牛奶可影响枸橼酸铋钾的吸收;药物的相互作用也可引起药物理化性质的改变,影响吸收,如治疗消化性溃疡药复方氢氧化铝与四环素



类药物合用时,  $Mg^{2+}$ 、 $Al^{3+}$  等金属离子与四环素发生络合, 减少药物的吸收。

经胃肠道吸收的药物, 需先经门静脉入肝后才能进入体循环。某些药物在通过肠黏膜和肝脏时被代谢灭活, 使进入体循环的药量减少, 药效降低, 这种现象称为首关消除(first pass elimination)或首关效应(first pass effect)。

## 2. 舌下给药

舌下给药可通过口腔静脉直接吸收, 避免首关消除。例如, 硝酸甘油口服后 90% 以上被肝脏破坏, 而舌下给药吸收完全, 可迅速缓解心绞痛的急性发作。舌下给药吸收面积小, 药物不易溶出, 只适用于少数脂溶性高且用量小的药物。

## 3. 直肠给药

直肠给药时, 药物以简单扩散方式吸收, 直肠的吸收面积虽小, 但血流供应丰富, 吸收较迅速, 并可避免首关消除。直肠给药主要用于少数刺激性强的药物或不能口服给药的患者, 也可用于小儿及老年患者等。

## 4. 注射给药

注射给药吸收完全、起效迅速, 可避免胃肠液中酸、碱及消化酶对药物的影响, 还可避免首关消除。

(1) 静脉注射: 可使药液迅速、准确地进入体循环, 起效快, 特别适用于危重患者的抢救。静脉注射危险性较大, 尤其是药液浓度高或注射速度过快时, 可引起严重的不良反应。

(2) 肌肉注射: 肌肉组织血流量相对丰富, 药物溶液既可以简单扩散方式通过毛细血管上皮细胞膜的脂质层, 又可以滤过方式经其较大的上皮细胞间隙进入血液, 吸收速度快。将药物溶于油内注射可减慢药物吸收而起存储作用, 药物作用维持时间较长, 如苄星青霉素一次肌肉注射  $120 \times 10^4$  U, 作用可维持 15 d。

(3) 皮下注射: 是将药液注射于皮下组织, 此方法吸收速度快于口服、慢于肌肉注射, 吸收缓慢、均匀, 药效维持时间较长。皮下注射药量较小, 刺激性强的药物、油剂不宜作皮下注射。

(4) 皮内注射: 皮肤内神经末梢丰富而血流量少, 故皮内注射主要用于所需药量较小的皮内试验、预防接种等。

## 5. 吸入给药

肺泡总面积较大且血流丰富, 气体、挥发性液体或分散在空气中的固体药物都可穿过肺泡壁被迅速吸收。例如, 平喘药沙丁胺醇等通过吸入给药, 能够在肺部达到比其他组织更高的浓度, 从而可以减少不良反应。

## 6. 皮肤给药

完整的皮肤吸收能力较差, 只有脂溶性较高的药物才能通过皮肤吸收, 如有机磷酸酯类经完整的皮肤吸收可引起中毒反应。在药物制剂中加入促皮吸收剂如氮酮等, 可使皮肤吸收能力增强, 如硝酸甘油贴剂贴于前臂内侧或胸前区可预防心绞痛发作。

### 3.2.2 药物的分布

药物吸收入血后, 从血液跨膜转运到各组织、器官的过程, 称为药物的分布(distribution)。

药物在各组织的分布并不均匀,影响药物分布的因素主要有以下几个方面。

### 1. 药物与血浆蛋白结合率

大多数药物在血浆中可与血浆蛋白产生不同程度的可逆性结合,与血浆蛋白结合的药物称为结合型药物,未与血浆蛋白结合的药物称为游离型药物。结合型药物的分子量大,不易跨膜转运,不易被代谢或排泄,消除速度慢,暂时储存在血液中;游离型药物可透过毛细血管壁分布到组织、器官中,具有药理活性。结合型药物和游离型药物始终处在动态平衡状态,当血液游离型药物的浓度随着分布、消除而降低时,结合型药物可释出游离型药物。

药物的血浆蛋白结合率影响药物在体内的分布和转运速度以及作用强度和消除速率。药物与血浆蛋白结合率高,游离型药物少,发挥作用慢,但维持时间越长;反之,药物发挥作用快,但维持时间短。药物与血浆蛋白的结合是非特异性的,同时应用血浆蛋白结合率均高的药物,可发生竞争性置换,一种药物可将另一种药物从血浆蛋白结合部位置换出来,使游离型药物浓度增加,药物效应增强或毒性增大。例如,抗凝血药华法林的血浆蛋白结合率高达99%,当华法林与保泰松合用时,结合型华法林被置换下来,使血浆内游离型华法林浓度增加,抗凝血作用增强,可造成严重出血。某些病理状态,如慢性肾炎、肝硬化、营养不良等可导致血浆蛋白含量降低,使结合型药物减少,游离型药物浓度增加,药效增强。

### 2. 体液 pH

药物在体内的分布受体液 pH 的影响。在生理情况下,细胞内液 pH 为 7.0,细胞外液 pH 为 7.4。弱酸性药物在细胞外液的解离增多,不易由细胞外液转运到细胞内液;相反,弱碱性药物在细胞外液的解离减少,易分布到细胞内,因而在细胞内液浓度较高。因此,改变体液的 pH,可改变药物的分布,如弱酸性药物巴比妥类中毒时,可用碳酸氢钠碱化血液和尿液,不但可促进巴比妥类药物从脑组织向血液转运,还可减少药物自肾小管重吸收,加速药物自尿液排出。

### 3. 器官血流量

药物吸收后,在高血流量的器官(肝、肾、脑、心等)中分布达到平衡的速度较快,而血流灌注量较低的器官(如肌肉、皮肤、脂肪和其他多数内脏器官)药物分布达到平衡的速度慢。脂肪组织的血流量少但面积大,是脂溶性药物的巨大储存库,麻醉药硫喷妥钠经静脉注射后,首先分布到高血流量的脑组织发挥作用,由于其脂溶性大,随后可迅速转运至脂肪组织中储存起来,以致麻醉作用持续的时间较短,此现象称为药物在体内的再分布(redistribution)。

### 4. 药物与组织的亲和力

有些药物对某些组织有特殊的亲和力,使药物集中分布在这些组织中。例如,碘对甲状腺组织有较高的亲和力,在甲状腺中的浓度比血浆中的浓度高 25 倍;氯喹在肝内的浓度比血浆中的浓度高 200~700 倍。有的药物与组织可发生不可逆结合而引起毒性反应,如四环素类抗生素可与骨骼及牙齿中新沉积的钙质形成络合物,影响骨骼及牙齿的正常生长发育。

### 5. 特殊屏障

药物在体内转运过程中可遇到一些特殊的屏障,这些屏障对药物的分布可产生一定的影响。

(1)血-脑屏障:大多数药物难以通过血-脑屏障,只有分子量小、脂溶性高及少数水溶性





药物可以通过。血-脑屏障有利于维持中枢神经系统内环境的相对稳定,但炎症可增加血-脑屏障的通透性。例如,对健康人即使注射大剂量青霉素也难以使其在脑脊液中达到有效浓度,而对脑脊髓膜炎患者,血-脑屏障对青霉素通透性增加,青霉素在脑脊液中可达到有效治疗浓度。在治疗脑部疾患时,应选择容易通过血-脑屏障的药物;反之,则应选择难以通过血-脑屏障的药物,以减少中枢神经系统不良反应。

(2)胎盘屏障:是胎盘绒毛组织与子宫血窦间的屏障。胎盘屏障将母体与胎儿血液隔开,其通透性和一般生物膜没有明显区别,脂溶性较高的药物,如全身麻醉药、镇痛药、巴比妥类药物等均可通过胎盘屏障而抑制胎儿的中枢神经系统发育。有些药物有潜在的致畸作用或对胎儿有毒性作用,如甲氨蝶呤在妊娠早期使用可致畸胎,临产妇用吗啡可致新生儿呼吸抑制等,故妊娠期妇女用药时应特别谨慎。

(3)血-眼屏障:包括血-房水屏障和血-视网膜屏障。与血-脑屏障相似,脂溶性或小分子药物比水溶性或大分子药物容易通过血-眼屏障。治疗眼部疾病时,如采用全身给药很难在眼内达到有效浓度,若采用结膜囊内给药、结膜下注射或球后注射给药既能提高眼内药物浓度,又可减少全身不良反应。

### 3.2.3 药物的代谢

药物代谢(metabolism)又称生物转化(biotransformation),是指药物在体内发生的化学结构的变化。药物代谢的主要器官是肝脏,肠、肺及肾脏等也参与代谢。药物代谢是药物终止作用、促进排泄的重要环节。极性小、脂溶性大的药物经过药物代谢可生成极性大、水溶性大的代谢产物,有利于药物排泄。并非所有的药物均需通过肝脏代谢,极性大、脂溶性小的药物(庆大霉素、青霉素G等)无须经过代谢便可直接随尿液排泄。

#### 1. 药物代谢的方式

药物在体内代谢的方式有氧化(oxidation)、还原(reduction)、水解(hydrolysis)和结合(combination)。多数药物的代谢步骤分为两个时相,I相反应(phase I reactions)为氧化、还原和水解反应的总称;II相反应(phase II reactions)为结合反应,是指药物的代谢产物或少部分药物原型可与体内的某些基团,如葡萄糖醛酸、硫酸、乙酰基、甲基等结合,结合后的产物药理活性减弱或消失,水溶性和极性增加,容易经肾排出。

大多数药物经代谢后其药理活性减弱或消失,称为灭活。例如,巴比妥类药物被氧化、氯霉素被还原、普鲁卡因被水解等;但也有一些药物经代谢后其代谢产物仍有药理活性,如地西洋等;还有少数药物本身无活性,须经药物代谢后才具有活性,这一过程称为活化,如可的松须转化为氢化可的松后才能发挥作用,环磷酰胺必须在体内羟基化后才发挥抗肿瘤作用等。

#### 2. 参与药物代谢的酶系

药物代谢过程需要各种酶的参与,有关酶系主要有非微粒体酶系和微粒体酶系两类。

非微粒体酶主要指存在于细胞质、线粒体和血浆中的多种酶系,包括单胺氧化酶、醇脱氢酶、醛脱氢酶、胆碱酯酶、乙酰转移酶等。非微粒体酶的专一性强,如胆碱酯酶水解乙酰胆碱,单胺氧化酶转化单胺类药物等。

微粒体酶主要指存在于肝细胞滑面内质网的细胞色素 P<sub>450</sub> 酶系 (cytochrome P<sub>450</sub>, CYP<sub>450</sub>), 是催化药物代谢的主要酶系统, 称为肝微粒体药物代谢酶, 简称肝药酶或药酶。

### 1) 肝药酶的特点

(1) 选择性低: 肝药酶为非专一性酶系, 能催化多种药物代谢。

(2) 变异性大: 肝药酶受种族、遗传、年龄、营养状况、疾病等因素的影响, 个体间存在明显的差异。

(3) 活性可变: 某些化学物质(包括药物)可增强或减弱其活性。

### 2) 肝药酶的诱导和抑制

(1) 肝药酶诱导剂: 指能增强肝药酶活性或促进肝药酶合成的药物。常见的肝药酶诱导剂有巴比妥类药物、苯妥英钠、利福平等。例如, 苯巴比妥的反复使用能加速其自身代谢, 使机体产生耐受性, 还可使经肝药酶转化的其他药物的代谢加速, 血药浓度降低, 药效降低。

(2) 肝药酶抑制剂: 指能降低肝药酶活性或抑制肝药酶合成的药物。常见的药酶抑制剂有异烟肼、氯霉素、西咪替丁等。例如, 氯霉素因抑制肝药酶活性而减慢苯妥英钠的代谢, 两药合用后使苯妥英钠的代谢减少、血药浓度升高, 疗效增强, 甚至产生毒性反应。

肝脏是参与药物代谢的最主要的器官, 临床用药时应根据患者的肝功能状况选择药物、制订给药方案。当患者有肝功能不全时, 肝脏的药物代谢功能也相应降低, 此时应尽量不选择以肝脏为主要代谢途径的药物, 必须选用时应适当降低给药剂量、延长给药间隔时间。

## 3.2.4 药物的排泄

排泄(excretion)是指药物及其代谢产物经不同途径排出体外的过程。多数药物经肾脏排泄, 有些药物也可经胆道、汗腺、乳腺、唾液腺、肺及肠道等途径排泄。

### 1. 肾脏排泄

肾脏对药物的排泄方式为肾小球滤过和肾小管分泌。肾小管重吸收是对已进入尿液中药物的回收再利用过程。

肾小球毛细血管膜孔较大, 血流丰富, 滤过压较高, 故通透性大。除与血浆蛋白结合的结合型药物外, 未结合的游离型药物及其代谢产物均可经肾小球滤过。滤过速度取决于药物的分子量和血浆内的药物浓度。

肾小管分泌是有非特异性载体参与的主动转运过程, 弱酸类和弱碱类药物可分别通过近曲小管的有机酸和有机碱转运系统向管腔内分泌。分泌机制相同的两种药物合用时, 经同一载体转运可产生竞争性抑制, 如青霉素和丙磺舒合用时, 丙磺舒竞争性抑制青霉素的分泌, 可使青霉素的血药浓度提高, 作用时间延长。

药物及其代谢产物主要以简单扩散的方式在肾小管被重吸收, 肾小管重吸收能力是影响药物排泄的主要因素。由于原尿 99% 的水分被肾小管重吸收, 因此当尿液中药物浓度高于血浆浓度时, 一些脂溶性大、极性低、解离度小的药物被重吸收回血浆, 而水溶性大、极性高、解离度大的药物不易被重吸收而随尿液排泄。改变尿液 pH 值, 可改变药物的解离度而影响药物排泄(见表 3-1), 如弱酸性药物(巴比妥类、磺胺类及水杨酸类药物等)中毒时, 常用碳酸氢钠静脉滴注碱化尿液, 加速药物排泄。

表 3-1 尿液 pH 值改变对药物排泄的影响

尿液酸碱性	弱酸性药物				弱碱性药物			
	解离度	脂溶性	重吸收	排泄	解离度	脂溶性	重吸收	排泄
碱性尿液	增大	减小	减少	加快	降低	增大	增加	变慢
酸性尿液	降低	增大	增加	变慢	增大	减小	减少	加快

肾脏功能影响药物经肾脏的排泄。当肾功能不全时,以肾脏为主要排泄途径的药物消除率降低,此时应尽量不选择以肾脏排泄为主要消除途径的药物。必须选用时,应相应降低给药剂量和(或)延长给药间隔时间。

### 2. 胆汁排泄

某些药物及其代谢物可随胆汁排入肠道,经胆汁排泄的药物,因其在胆道内浓度较高,可用于胆道疾病的治疗,如红霉素、四环素、利福平等可治疗胆道感染。

经胆汁排入肠腔的药物部分可再经小肠上皮细胞吸收经肝脏进入血液循环,称为肝-肠循环(hepato-enteric circulation)。经肝-肠循环的药物排泄缓慢,易导致蓄积而引起中毒;若中断其肝-肠循环,则药物半衰期和作用时间均可缩短。例如,洋地黄毒苷口服吸收后约有 27% 形成肝-肠循环,药物作用时间明显延长,洋地黄毒苷中毒时,可口服考来烯胺,考来烯胺可与洋地黄毒苷在肠内结合,阻断肝-肠循环,加快洋地黄毒苷经粪便排泄。

### 3. 乳汁排泄

乳汁偏酸性,碱性药物(吗啡、奎宁、阿托品等)易经乳汁排泄,故哺乳期妇女用药应谨慎。

## 3.3 药物代谢动力学的重要参数

药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程中,始终伴随着血浆药物浓度的动态变化,这一动态变化过程与药物起效的快慢、维持时间的长短等密切相关。熟悉药动学的基本概念及血药浓度随时间变化的动态规律,对临床合理用药具有重要的参考意义。

### 3.3.1 血药浓度-时间曲线

血药浓度-时间曲线(药-时曲线)是指在单次非静脉给药后,在不同时间采集血液样本,测定血药浓度,以时间为横坐标,以血药浓度为纵坐标,绘制出的血药浓度随时间变化而升降的曲线(见图 3-2)。由坐标轴与药-时曲线围成的面积称为曲线下面积(area under the curve, AUC),AUC 反映进入体循环药物的相对量。

单次非静脉给药后的药-时曲线,一般可分为潜伏期(latent period)、持续期(persistent period)、残留期(residual period)三个时期。潜伏期是指从给药后到达最低有效血药浓度的时期,主要反映药物的吸收和分布情况;持续期是药物维持最低有效血药浓度或基本疗效的时间,其长短与药物的吸收及消除速率有关;残留期指体内药物降至最低有效浓度以下,但尚未完全从体内消除的时期,其长短与药物的消除速率有关。



药峰浓度(peak concentration,  $C_{\max}$ )是指用药后所能达到的最高浓度。药峰时间(peak time,  $T_{\max}$ )是指用药后达到最高血药浓度的时间。 $C_{\max}$ 和  $T_{\max}$ 等指标可反映药物药效的强弱及起效快慢。若将图 3-2 中的纵坐标的平均血药浓度改为药物效应,该曲线可表示药物效应随时间变化的过程,即为时-效曲线,曲线的形态和分期不变。

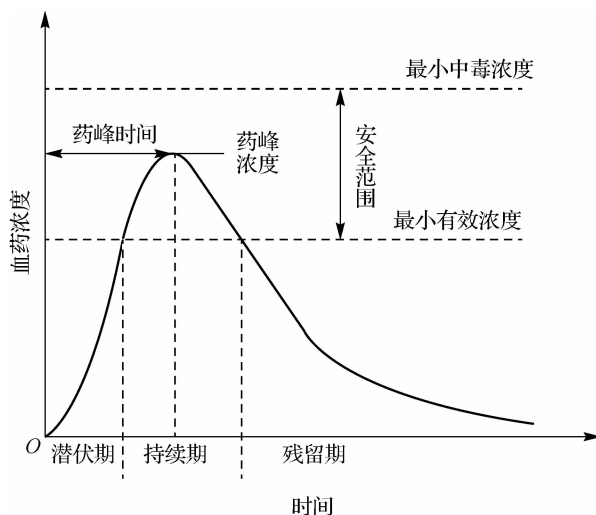


图 3-2 单次非静脉给药后的药-时曲线示意图

### 3.3.2 生物利用度

生物利用度(bioavailability)是指经任何给药途径给予一定剂量的药物后到达全身血循环内药物的百分率。药物吸收进入体内的速率可用药-时曲线表示,吸收进入体内的程度可用下列公式计算:

$$F = \frac{A}{D} \times 100\%$$

式中, $F$ 为生物利用度; $A$ 为吸收进入体循环的总药量; $D$ 为实际给药剂量。

不同厂家生产的同一种制剂或同一厂家不同批号的药品之间的生物利用度可能存在差异,从而影响药物的疗效。为了保证用药的有效性和安全性,生物利用度被列为药物制剂质量控制标准的重要指标。

### 3.3.3 药物消除动力学

药物在体内经分布、代谢、排泄等过程后,血药浓度降低,药理作用减弱或消失的过程称为药物的消除。按药物消除速率与血药浓度之间的关系特征,药物的消除分为恒比消除(一级消除动力学)和恒量消除(零级消除动力学)两种形式。

#### 1. 恒比消除

恒比消除指单位时间内药物按恒定的比例消除。消除速率与血药浓度成正比,血药浓度越高,单位时间内消除药物的量越多。大多数药物的消除属于恒比消除。

## 2. 恒量消除

恒量消除指单位时间内药物按恒定的量进行消除。药物的消除速率与血药浓度无关，单位时间内消除的药量相等。当机体消除功能低下或用药量超过机体最大消除能力时，机体按恒量消除；当药物浓度降低到一定程度时，则转为恒比消除。

### 3.3.4 半衰期

半衰期(half-life time,  $t_{1/2}$ )通常指血浆半衰期，是血浆药物浓度下降一半所需要的时间，反映了药物的消除速率。按恒比消除的药物其半衰期恒定不变，不受给药途径和血药浓度的影响，但当肝、肾功能不全时，药物消除减慢，半衰期延长。在临床工作中，可根据患者的肝、肾功能调整用药剂量及给药间隔时间。

半衰期具有以下临床意义。

(1)半衰期是药物分类的依据，根据半衰期长短可将药物分为短效类、中效类和长效类等。

(2)根据药物的半衰期可确定给药间隔时间，半衰期短则给药间隔时间短，半衰期长则给药间隔时间长。

(3)根据药物的半衰期可预测药物基本消除的时间，一次给药后停药 4~5 个半衰期，即可认为药物基本消除。

(4)根据药物的半衰期可预测药物达到稳态血药浓度的时间，恒比消除的药物，任何途径恒速恒量反复多次给药，经 4~5 个半衰期，药物在体内均可达到稳态血药浓度(见表 3-2)。

表 3-2 恒比消除药物的消除与蓄积

半衰期数	一次给药		恒速恒量给药	
	消除药量/%	体内存量/%	消除药量/%	蓄积药量/%
1	50.00	50.00	50.00	50.00
2	75.00	25.00	75.00	75.00
3	87.50	12.50	87.50	87.50
4	93.75	6.25	93.75	93.75
5	96.87	3.13	96.87	96.87
6	98.44	1.56	98.44	98.44

### 3.3.5 稳态血药浓度

临床治疗常采用连续多次给药以维持有效血药浓度。恒比消除的药物在恒速恒量给药的过程中，体内的药量逐渐增多，血药浓度逐渐增高，直至从体内消除的药量和进入体内的药量相等时，血药浓度不再增加而维持在一个基本稳定的水平，称为稳态血药浓度(steady-state concentration,  $C_{ss}$ )，又称为坪值(plateau concentration)。稳态血药浓度波动的峰值为峰浓度(peak concentration,  $C_{ss, \max}$ )，谷值为谷浓度(trough concentration,  $C_{ss, \min}$ )，两者之间的相对距离为波动度(见图 3-3)。

稳态血药浓度的高低取决于恒量给药时连续给药的剂量,剂量大则稳态血药浓度高,剂量小则稳态血药浓度低,若根据患者病情需要迅速达到稳态血药浓度时,可于开始给药时采用负荷剂量。以半衰期为给药间隔的非静脉分次给药则采用首剂加倍的方法,即可在第一个半衰期内达到稳态血药浓度。

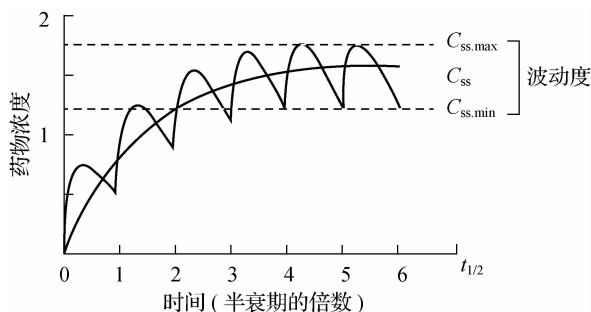


图 3-3 非静脉内连续给药时血浆药物浓度的动态曲线  
 $C_{ss,max}$ —血药峰浓度;  $C_{ss,min}$ —血药谷浓度;  $C_{ss}$ —稳态血药浓度

### 拓展与思考

患者,男,56岁,患2型糖尿病十余年。患者注重饮食控制,加强体育锻炼,同时口服甲苯磺丁脲,血糖控制良好。今年体检时发现患轻症肺结核,加服异烟肼抗结核。用药期间患者常出现心悸、头晕、面色苍白、出冷汗、震颤等症状,补充糖水后缓解。

思考:

- (1) 试用药物代谢动力学的原理分析该患者出现上述反应的原因。
- (2) 联合使用药物时应注意哪些问题?