



知识目标

1. 掌握药物、药理学和护理药理学的定义。
2. 熟悉用药监护的相关知识。
3. 了解药理学的发展简史。



技能目标

1. 能说出药物、药理学和护理药理学的定义。
2. 能准确说出用药监护的相关知识。

单元 1



药理学概述

一、药理学研究内容与任务

药物(drug)是指能影响生物机体的生理功能和生化过程,临床用于疾病的预防、诊断和治疗及计划生育的化学物质。根据来源药物可分为天然药物、合成药物和基因工程药物三类。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括动物、人体和病原体)相互作用及其规律的一门科学,也就是研究有生物活性的化学物质如何作用于机体,机体又如何作用于进入体内的这些物质的一门学科。其主要研究内容包括两个方面:① 药物效应动力学(pharmacodynamics):是定性和定量地阐述药物对机体产生的作用和作用机制,简称药效学。② 药物代谢动力学(pharmacokinetics):则是研究机体对药物的作用规律,包括药物的体内过程及体内药物浓度随时间的动态变化规律,简称药动学。药效学和药动学在体内是同时进行并相互联系的。可以说,药物效应动力学和药物代谢动力学是药理学的两个基本内容。

药理学是基础医学与临床医学之间的桥梁科学,也是药学与医学之间的桥梁科学。药理学是以生理学、病理学、生物化学、免疫学等医学基础理论和药物化学等药学知识为基础,来研究药物与机体相互作用的基本规律和原理,为指导临床合理用药提供理论基础,亦为开发研制有效、安全

卡片

药理学的原文“pharmacology”源于希腊文,由“pharmakon”和“logos”两个词组成,前者为“药物”,后者为“学”。

的新药和其他生命科学的研究提供药理学依据。

二、药理学发展简史

在古代,人类为了生存,在寻求食物的同时也发现了一些能够消除疾病与伤痛的自然物质,这是人类认识药物的开始,如大黄导泻、麻黄止喘、常山截疟等。当时的药物大多为植物,故古代的药物学被称为本草。随着人们医药实践经验的积累和新的药物品种的不断发现,专门记载药物知识的书籍开始出现。公元1世纪前后成书的我国最早的一部药物专著《神农本草经》收录了药物365种,其中不少药物仍沿用至今。唐代(公元659年)的《新修本草》收录药物884种,是我国最早的一部药典,也是世界上第一部由政府颁布的药典。明代杰出的药物学家李时珍通过长期医药实践,于1596年写出了闻名于世的巨著《本草纲目》。全书52卷,收录药物1892种、药方11000余条、插图1160幅,仍是现今研究中药的必读书籍,受到国际医药界的广泛重视,已译成英、日、朝、德、法、俄、拉丁等7种文本,对药理学的发展做出杰出的贡献。

药理学作为一门现代科学是从19世纪开始发展起来的,是与现代科学技术的发展密不可分的。19世纪初,由于化学、生物学及生理学的发展,促进了实验药理学的形成与发展。意大利人F. Fontana通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试,得出了天然药物都有其活性成分,选择作用于机体某个部位而引起典型反应的客观结论。德国人F. W. Serturmer首先从罂粟中分离提纯吗啡,用狗实验证明有镇痛作用。法国人F. Magendie用青蛙实验,确定了土的宁的作用部位在脊髓。这些研究作为药理学的发展提供了可靠的实验方法。20世纪初,德国人P. Ehrlich从大量有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的胂凡纳明,从而开始用合成药物治疗传染病。1940年,英国人Flory在H. W. Fleming研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素,并开始将抗生素应用于临床,促进了化学治疗学的发展。

近年来,随着其他相关学科特别是分子生物学、细胞生物学、生物工程的迅猛发展,以及新技术在药理学中的应用,如组织和细胞培养、微电极测量、同位素技术、电子显微镜、电子计算机技术、各种色谱技术和生物工程超微量分离分析技术等的应用,药理学有了很大发展。对药理学研究也从器官和细胞水平深入到分子和量子水平。在药理学的深度和广度方面,出现了许多药理学的分支学科,如神经药理学、免疫药理学、遗传药理学、分子药理学、量子药理学、时辰药理学、临床药理学等。

单元 2

用药护理在临床工作中的地位及重要性

一、用药护理的概念和任务

用药护理课程是由药理学课程演变而来的,但这种演变不仅仅是课程名称的改变,其内容实质也发生了相应的变化。用药护理是适应现代护理模式转变的需要,也是为用人单位培养高素质技能型护理人才的需要。

用药护理是研究药物与机体相互作用的规律,阐明药物的理化性质、作用机制、临床应用、药物相互作用、不良反应、禁忌证和用药监护等相关内容的一门重要基础课程。通过本课程的学习,

要求护理专业学生能应用用药护理课程的原理,为今后在临床护理工作中安全、有效、合理地用药打下基础。

二、用药护理课程内容特征

用药护理课程内容凸显了高职护理专业特色,采用以能力为基础的职业教育模式,突出用药护理能力的培养,使学生能有效运用用药护理知识为患者提供服务;并注重学生自主学习能力和创新能力的培养,积极发掘学生的学习潜能。而药理学课程内容则相对缺乏护理职业特色,药理知识存在医疗化现象,缺乏护理用药监护、药物不良反应监测、常用药物用法和用量等与临床护理岗位用药所需的相关知识,课程内容缺乏整体性,与临床护理岗位用药的实践技能相脱节。

三、护士在临床用药中的职责

护士处在临床工作的第一线,既是药物治疗的执行者,又是药物治疗效果的监护者,必须在用药前、用药中、用药后三个阶段做好用药护理工作,确保合理用药,提高疗效。因此,在临床用药中护士应做到:

1. 用药前

(1) 按照护理程序对患者进行护理评估,了解患者的现状、病史和用药史,尤其要了解药物过敏史。

(2) 了解患者的身体状况和有关辅助检查的结果,特别是肝功能、肾功能、心功能、心电图检查、血常规及电解质是否紊乱等,尤其要了解是否有药物禁忌证。

(3) 检查药物制剂的外观质量、批号、有效期和失效期,确保无伪劣、过期变质药物被使用。

(4) 熟悉药物的作用、临床应用、不良反应、用药护理措施、用法用量、药物相互作用和禁忌证。理解医生的用药目的,根据病情审查医嘱,注意用药是否正确,用法、用量是否恰当。

(5) 做好心理护理等配合措施。

2. 用药中 严格按照护理操作规范,严格执行

“三查”“七对”“一注意”“六准确”的原则。

(1) 严格执行医嘱,不得随意变更给药剂量、滴速和次数。

(2) 注意观察药物的疗效和不良反应,并做好记录,以便及时发现和处理,避免药源性疾病的发生。

(3) 评价用药依从性,做好心理护理,重点做好合理用药宣教。

3. 用药后 这是用药护理的重点,主要包括:

(1) 要密切观察用药后患者的病情变化,评估药物的真实疗效。

(2) 根据药物出现的不良反应,给出护理诊断,采取相应的护理措施。

(3) 回顾总结用药护理过程,完成护理评价,提供客观依据,协助评价给药方案。

(4) 开展以合理用药为中心的健康教育和心理护理,以提高远期疗效。

卡片

三查:操作前查、操作中查和操作后查。七对:用药时要做到对床号、对姓名、对药名、对药物剂量、对用药方法、对药品有效期和用药时间。一注意:注意观察用药后的疗效和不良反应。六准确:药名、给药对象、途径、剂量、浓度和给药方法准确。



能力检测

一、单项选择题

1. 研究药物与机体之间相互作用的规律及作用机制的科学称为 ()
 A. 药理学 B. 药理学 C. 药效学 D. 药动学
 E. 药剂学
2. 药效学是研究 ()
 A. 药物的临床疗效 B. 药物对机体的作用及作用机制
 C. 药物的作用机制 D. 药物作用的影响因素
 E. 药物在体内的变化规律
3. 药动学是研究 ()
 A. 药物作用的动能来源
 B. 药物作用的动态规律
 C. 药物在机体内的变化
 D. 药物的作用强度随剂量、时间变化的动态变化规律
 E. 药物在体内转运、代谢及血药浓度随时间的动态变化规律
4. 下面有关临床护士用药护理的叙述,错误的是 ()
 A. 用药前了解患者的身体状况
 B. 用药前检查药物制剂的批号
 C. 用药时要注意用药方法和时间
 D. 注意观察药物的疗效和不良反应
 E. 发现医嘱错误,应及时调整用药方案
5. 在用药护理中,护士需请求医生后才能做的是 ()
 A. 了解患者的用药史和过敏史
 B. 指导患者正确用药
 C. 用药前要仔细核对患者的姓名、药名、给药剂量和给药方法
 D. 用药时要注意观察患者是否出现不良反应
 E. 患者出现不良反应后是否要立即停药

二、问答题

1. 什么是药理学? 其主要研究内容及意义是什么?
2. 药理学的性质和任务是什么?
3. 新药的药理学研究包括哪些内容?



知识目标

1. 掌握药物的作用、作用类型、不良反应和受体的基本概念。
2. 熟悉药物量效关系和意义。
3. 了解药物的作用机制。



技能目标

1. 能准确区分药物的作用类型和各种不良反应。
2. 能熟练地运用受体理论解释药物的作用机制。

药物效应动力学(药效学)是研究药物的生化和生理效应(即药物的作用)以及产生生化和生理效应的机制(即药物作用机制)。药效学是药理学的一个重要分支,是药理学的中心所在,不仅是指导临床合理用药、充分发挥药物疗效、避免或减少不良反应的理论基础,也是用药监护的理论基础。

单元 1

药物作用的基本规律

一、药物作用

(一) 药物作用与药物效应

药物作用(drug action)是指始发于药物与组织细胞间的分子反应。药物效应(drug effect)是指继发于药物作用之后所引起机体器官原有功能的变化。如肾上腺素激动血管平滑肌 α 受体使血管收缩是该药物的作用,而引起血压上升是其产生的药物效应。药物作用是动因,药物效应是结果。两者之间是因果关系,两者之间既有区别,又有联系,通常并不将药物的作用和效应严格区分,而是相互通用。

(二) 药物的基本作用

药物的基本作用主要表现在机体原有生理、生化功能的改变,包括兴奋和抑制两个方面。

1. 兴奋作用(excitation) 凡能使机体生理、生化功能增强的作用称为兴奋作用,如肾上腺素升高血压、阿托品使心率加快等。过度的兴奋称为亢进(augmentation)。能产生兴奋作用的药物称为兴奋药。

2. 抑制作用(inhibition) 凡能使机体生理、生化功能减弱的作用称为抑制作用,如地西洋催

眠、吗啡镇痛等。过度抑制,使功能活动接近停止称为麻痹。具有抑制作用的药物称为抑制药。

兴奋和抑制在一定条件下可以互相转化。过度兴奋可导致惊厥,持续惊厥可转变为衰竭性抑制,甚至死亡。同一种药物对不同的组织、器官可产生不同的作用。如阿托品对内脏平滑肌产生抑制,使其松弛,但对心脏呈现的却是兴奋,使心率加快、传导加速。

化学治疗药如抗微生物药和抗寄生虫药等则是通过抑制或杀灭病原微生物和寄生虫而除去病因。维生素、微量元素及激素等是通过补充机体的不足而呈现治疗作用。

二、药物作用类型

药物作用根据不同的方式,可分为不同的类型。

(一) 局部作用与吸收作用

1. 局部作用(local action) 是指无须药物进入血液循环而在用药局部呈现的作用,如丁卡因的表面麻醉作用、碘酊用于皮肤的消毒作用。

2. 吸收作用(absorptive action) 是指药物从给药部位经血液循环(或直接进入血管)而分布到机体各组织而产生的作用。吸收作用又称全身作用或系统作用,如口服阿司匹林的退热作用。临床应用的药物大多是通过吸收后才产生药理作用的。

卡片

一些广谱抗生素或广谱抗寄生虫药,虽然其选择性低,但是抗菌谱或抗虫谱广却为其优点。

(二) 选择作用(selectivity action)

药物进入机体后对机体各组织、器官的作用并不是相同的,不同组织器官对药物的敏感性是不一样的。大多数药物在治疗剂量时只对某组织器官有明显作用,而对其他组织器官无作用或无明显作用,这就是药物的选择作用。如缩宫素对子宫的兴奋作用、洋地黄加强心肌收缩力的作用,均表现为药物作用的选择性。药物作用的选择性与药物在体内的分布、机体组织细胞的结构及细胞代谢等方面的差异有关。

药物作用的选择性是相对的,与用药的剂量有关。如治疗量的强心苷选择性地作用于心肌,随着剂量的增加,也作用于中枢神经系统和引起视觉障碍而产生毒性反应,所以临床用药应注意掌握药物剂量的正确使用。在目前临床应用的药物中,几乎没有产生单一作用的药物。一般而言,选择性越高的药物,针对性越强,不良反应越少,但应用范围窄;而选择性低的药物,针对性差,不良反应较多,但应用范围广。

药物作用的选择性具有重要的意义,在理论上可作为药物分类的基础,在应用上可作为临床选药的依据。

(三) 直接作用和间接作用

1. 直接作用 是指药物与组织器官直接接触后所产生的作用。例如,去甲肾上腺素作用于血管平滑肌上的 α 受体,使血管收缩血压升高。

2. 间接作用 又称继发作用,是指由直接作用引发的其他作用。例如,去甲肾上腺素升高血压后,反射性地使心率减慢。

(四) 防治作用和不良反应

事物是有两重性的,药物也不例外,既可呈现对机体有利的防治作用,又可产生对机体不利的不良反应,两者常同时存在。

1. 防治作用(preventive and therapeutic action) 用药的目的在于防病治病,药物的防治作用可分为预防作用(preventive action)和治疗作用(therapeutic action)。

(1) 预防作用:是指在疾病发生前用药,以防止疾病或症状发生的作用,如乙肝疫苗预防乙肝的发生。

(2) 治疗作用:是指符合用药目的或能达到治疗效果的作用,又可分为:

1) 对因治疗(etiological treatment):用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病的治疗,称为对因治疗(或称治本)。如抗生素对病原体的抑制和杀灭作用。

2) 对症治疗(symptomatic treatment):用药目的在于改善症状,减轻疾病所引起的反应的治疗,称为对症治疗(或称治标)。但对对症治疗不能消除病因。如高热时,应用解热镇痛药阿司匹林解除发热给患者带来的痛苦。

一般情况下,对因治疗比对症治疗更为重要,但对一些严重危及患者生命的症状如休克、哮喘、惊厥、心功能不全、高热及剧痛时,必须先立即采取有效的对症治疗,防止病情恶化,再进行对因治疗。因此,在临床实践中,应根据患者的具体情况,遵循中医学提倡的“急则治标、缓则治本、标本兼治”的原则,妥善处理好对症治疗和对因治疗的关系。

3) 补充疗法(supplementary therapy):又称替代疗法(replacement therapy),用药目的在于补充体内营养物质或代谢物质的不足。但补充疗法不能清除原发病灶,与对因治疗还有一定的区别。

2. 不良反应(adverse reaction) 凡是不符合用药目的并给患者带来不适甚至痛苦与危害的反应统称为不良反应。药物的不良反应可归为两大类:一类与药物固有作用有关,呈剂量依赖性,副作用、毒性反应、后遗效应、继发反应和停药反应属于此类;另一类与用药机体的反应性有关,变态反应、特异质反应、耐受性和依赖性属于此类。

(1) 副反应(side effect):指治疗剂量用药后和治疗作用同时出现的与用药目的无关的不适反应,又称为副作用。它会给患者带来不适,但一般比较轻微,危害不大,是可逆性的功能性变化。其产生的原因是药物选择性低,作用范围广。当把其中一种或两种药理效应作为治疗作用时,其他的效应就成了副反应。每个药物的副作用和治疗作用不是

固定不变的,随着用药目的的不同,治疗作用与副反应可以相互转化。例如,阿托品具有松弛平滑肌和抑制腺体分泌的作用。当阿托品用于治疗胃肠绞痛时,其松弛平滑肌作用为治疗作用,而抑制唾液腺分泌引起口干则为副作用;当阿托品用于麻醉前给药时,其抑制腺体分泌的作用成为防治作用,而松弛平滑肌作用引起腹胀气和尿潴留则为副作用。由于副作用是在治疗剂量时与药物的治疗作用同时发生的,同属药物固有的药理作用,可预知但难以避免,可事先告诉患者,以免误认为病情加重,或采取相对应的处理,在一定程度上减轻或纠正副作用。

(2) 毒性反应(toxin reaction):指药物在用药剂量过大、用药时间过长或机体对药物敏感性过高时产生的对机体有损害的反应。各药的毒性反应表现不同,主要是对中枢神经、消化系统、循环系统、血液以及肝功能、肾功能的损害,一般对患者的危害性较大,在性质上和程度上与副反应不同,但根据药理作用是可以预知,也是应该避免发生的不良反应。因使用剂量过大而立即发生的毒性作用称为急性毒性(acute toxin);因长期用药而逐渐发生毒性作用称为慢性毒性(chronic tox-



卡片

青霉素引起的过敏性休克属I型变态反应。

in)。所以,在临床用药时,应注意掌握用药的剂量和间隔时间,必要时应停药或改用其他药物。

(3) 变态反应(allergic reaction):指机体受药物刺激后发生的异常免疫反应,而引起生理功能障碍或组织损伤,亦称为过敏反应。如药物热、皮疹、接触性皮炎、溶血性贫血,最严重的表现是过敏性休克。致敏物质可以是药物本身、药物的代谢产物或药物制剂中的杂质或辅剂。药物变态反应的特点有:① 见于少数过敏体质患者;② 是否发生与剂量无关,反应程度与剂量有关,治疗量或极少量即可发生;③ 反应性质不尽相同,且不易预知;④ 结构相似的药物可有交叉过敏反应。故对于易致敏的药物或过敏体质的患者,用药前应做过敏试验,阳性反应者禁用。

致突变(mutagenesis)、致畸(teratogenesis)、致癌(carcinogenesis)合称“三致”反应。药物损伤DNA、干扰DNA复制所引起的基因变异或染色体畸变称为致突变。基因突变发生于胚胎生长细胞可致畸。例如,沙利度胺(thalidomide,反应停)曾在西欧广泛用于妇女早期妊娠反应,几年后发现用过此药的孕妇娩出的婴儿为四肢短小的“海豹肢”畸形。药物造成DNA或染色体损伤,使抑癌基因失活或原癌基因激活,导致正常细胞转化为癌细胞的作用称为致癌。“三致”反应是药物引起的特殊慢性毒性反应,属于慢性毒性范畴,常用于评价药物的安全性。

(4) 后遗效应(residual effect):指停药后血药浓度虽已降至阈浓度以下但仍残存的生物效应。例如,服用长时间作用的巴比妥类催眠药后,次晨仍有困倦、头昏、乏力等;少数药物如大剂量应用吠塞米,偶可引起永久性耳聋。

(5) 继发反应(secondary reaction):指药物治疗作用所引起的不良后果,又称治疗矛盾。例如,长期服用广谱抗生素,可使肠道正常菌群共生状态遭到破坏,敏感菌被抑制,耐药菌乘机大量繁殖而引起新的感染,称二重感染。

(6) 停药反应(withdrawal reaction):指长期应用药物突然停药出现的症状。停药反应可以是原有症状复发或加重,称反跳现象,如长期应用可乐定治疗高血压,突然停药后出现血压升高;也可出现原有疾病没有的症状,称停药症状。

单元 2

药物的量效关系

在一定的剂量范围内,药理效应强弱与血药浓度高低成正比关系,这种剂量与效应的关系称量效关系(dose-effect relationship)。通过对量效关系的研究,可定量分析和阐明药物剂量与效应之间的规律,有助于了解药物作用的性质,也可为临床安全有效用药提供参考。

一、药物的剂量与效应

剂量,即用药的药量。剂量的大小决定血药浓度的高低,血药浓度又决定药理效应。因此,药物剂量决定药理效应的强弱,在一定范围内增加或减少药物剂量,效应也随之增强或减弱。

根据剂量与效应的关系,剂量可分为以下几种:

1. 无效量 即药物剂量过小,在体内达不到有效浓度,不能引起药理效应的剂量。
2. 最小有效量 即剂量增大到开始出现药理效应时的最小剂量,又称阈剂量。
3. 有效量 即介于最小有效量和极量之间,可使机体产生疗效而不引起毒性反应的剂量,又称治疗量。在治疗量中,大于最小有效量而小于极量、疗效显著而安全的剂量,为临床常用量。

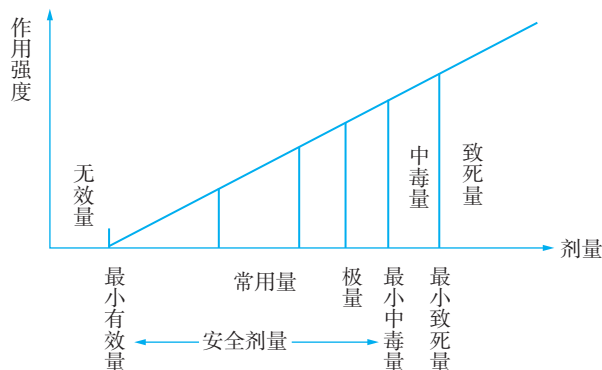


图 2-2-1 剂量与药物作用关系示意图

4. 极量 即能引起最大效应而不致于中毒的剂量,又称最大治疗量。极量是国家药典明确规定允许使用的最大剂量,即安全剂量的极限,超过极量有中毒的危险。除非特殊需要时,一般不采用极量。

5. 最小中毒量和中毒量 药物引起毒性反应的最小剂量为最小中毒量。介于最小中毒量和最小致死量之间的剂量为中毒量。

一般将最小有效量与最小中毒量之间的剂量范围,称为安全范围(治疗作用宽度)。该范围越大,则用药越安全。

6. 最小致死量和致死量 药物引起死亡的最小剂量为最小致死量。大于最小致死量的剂量为致死量。

二、量效曲线

量效曲线是量效关系最简明的表示方法,通常以药理效应为纵坐标,血药浓度为横坐标,绘制出的长尾 S 形的曲线,即量效曲线(dose-effect curve)。根据所观察的药理效应指标的不同,可分为量反应和质反应两种类型。

1. 量反应量效曲线 药理效应的强弱是连续增减的量变,可用具体的数量或最大效应的百分率来分级表示,例如心率、血压、血糖浓度、尿量等,称为量反应(graded response)。如将量效曲线中横坐标的药物剂量(或浓度)采用对数标尺,则曲线呈典型的对称 S 形,就是通常所称的量反应量效曲线(图 2-2-2)。

2. 质反应量效曲线 药理效应的强弱不呈连续性量的变化,而表现为反应性质(有或无,阳性或阴性)的变化,如存活或死亡、清醒或睡眠等,称为质反应(quantal response, all-or-none response)。质反应量效曲线如以阳性反应发生频数为纵坐标,对数剂量(或浓度)为横坐标作图,则呈对称倒钟形曲线(正态分布曲线)。当纵坐标采用累加阳性反应发生频率,其曲线也呈典型对称 S 形蓝线(图 2-2-3)。

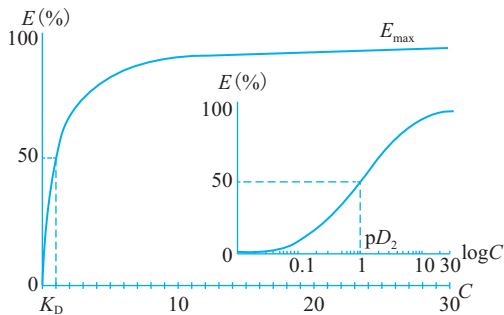


图 2-2-2 药量反应量效曲线

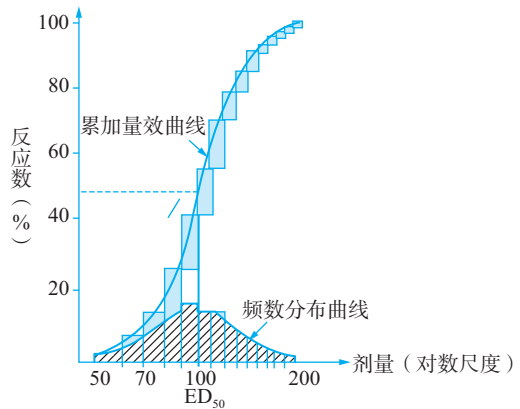


图 2-2-3 物质反应量效曲线

三、量效曲线的意义

量效曲线在药理学上有重要意义,根据量效曲线可以得出以下几个概念:

1. 最小有效量 (minimal effective dose) 或最小有效浓度 (minimal effective concentration) 也称阈剂量或阈浓度。
 2. 斜率 (slope) 量效曲线在效应量 16%~84% 区段大致呈直线。该段直线斜率大的药物,其药量的微小变化即可引起效应的明显改变。在质反应的量效曲线中,斜率还反映阳性反应的离散性,即个体差异,斜率越大,药物反应的个体差异越小。
 3. 个体差异 (individual variability) 即因个体而异的药物效应。有些个体对药物反应非常敏感,所需药量低于常用量,称为高敏性 (hypersensitivity)。反之,有些个体对药物敏感性低,需使用高于常用量的药量方能出现药物效应,称为低敏性 (hyposensitivity)。
 4. 效能 (efficacy) 是指药物所能产生的最大效应。在量反应中,随药物剂量 (或浓度) 增加,效应强度相应增强达到极限,再增加剂量 (或浓度),效应不再继续增强,这一药理效应的极限称为最大效应。反应药物内在活性 (效力) 的大小,高效能药物所产生的效应是低效能药物无论多大剂量也无法产生的。例如,镇痛药吗啡是高效能镇痛药,用于剧痛的镇痛;解热镇痛药吲哚美辛是低效能镇痛药,对钝痛有效,但对剧痛镇痛效果差。
 5. 效价强度 (potency) 是评价药物效应强度的指标,其大小与等效剂量成反比。等效剂量是指引起相等效应 (等效反应) 时所需的药量。药效性质相同的两个药物的效价强度进行比较称为效价比。例如,10 mg 吗啡的镇痛作用与哌替啶 100 mg 的镇痛作用相当,即吗啡的效价强度为哌替啶的 10 倍。
- 效价强度与效能之间无相关性,两者反映药物的不同性质,在药物的药效学评价中具有重要意义。例如,利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较,氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米,但呋塞米的最大效应远远大于氢氯噻嗪 (图 2-2-4)。因此,比较同效应的两种或两种以上药物时,应从效能和效价强度两项指标综合考虑,单纯讲某药比另药强若干倍是不适宜的。在临床治疗时,药物的效价强度与效能可作为选择药物和确定药物剂量的依据。
6. 半数有效量 (50% effective dose, ED₅₀) 即能引起 50% 最大效应 (量反应) 或 50% 阳性反应

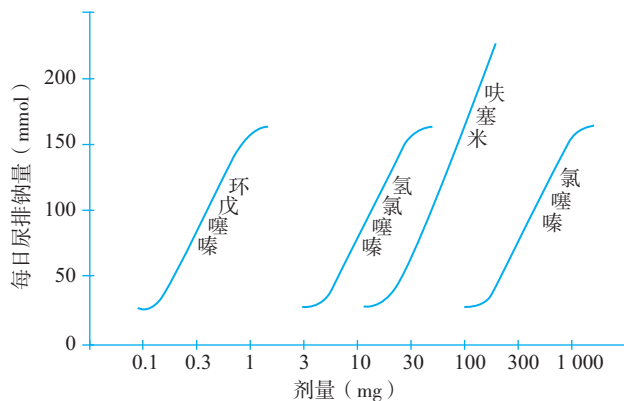


图 2-2-4 各种利尿药的效价强度及最大效应比较

(质反应)时的药量。如果效应指标为死亡,则称为半数致死量(50% lethal dose, LD_{50})。量效曲线在 50% 效应处的斜率最大,故常用半数有效量(ED_{50})计算药物的效价强度,结果比较精确。

7. 治疗指数 (therapeutic index, TI) 即药物的半数致死量(LD_{50})与半数有效量(ED_{50})的比值。治疗指数可用来评价药物的安全性,治疗指数大的药物相对较治疗指数小的药物安全性大,但治疗指数仅适合于治疗效应和致死效应的量效曲线相平行的药物。对于两条曲线不平行的药物,还应当适当参考 1% 致死量(LD_1)和 99% 有效量(ED_{99})的比值,或 5% 致死量(LD_5)和 95% 有效量(ED_{95})之间的距离来衡量药物的安全性。

单元 3

药物作用机制

药物作用机制是药效学研究的重要内容之一,是研究药物为什么起作用 and 如何产生作用。目前对于药物作用机制的认识,已从器官水平深入到细胞、亚细胞水平和分子水平,这是一个从宏观到微观不断发展、逐步深入和完善的过程。学习和掌握药物的作用机制,有助于阐述药物的治疗作用和不良反应的本质,为临床合理用药起指导作用,也为新药开发的设计和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。

一、药物作用机制分类

药物的种类繁多,化学结构和理化性质各异,其作用机制也多不相同。把药物的作用机制分为两大类:非特异性作用机制和特异性作用机制。

(一) 非特异性药物作用机制

非特异性药物作用机制(nonspecific drug)是借助于脂溶性、络合作用、渗透压等改变细胞周围的理化条件而发挥药效,主要与药物的理化性质如解离度、溶解度、表面张力等有关。与药物的化学结构关系并不密切,机制相对比较简单。如抗酸药中和胃酸治疗消化性溃疡等;口服硫酸镁在肠内形成高渗溶液,阻止吸收水分使肠内容积增大,刺激肠蠕动而导泻。

(二) 特异性药物作用机制

特异性药物作用机制与药物的化学结构密切相关,通过药物分子自身结构的特异性,影响酶、

受体等的功能,从而引起一系列生理、生化反应。

1. 参与或干扰细胞代谢过程 有些药物其本身就是机体生化过程所需要的物质,应用后可直接参与机体的代谢过程而防治相应的缺乏症,如铁剂治疗缺铁性贫血,维生素 D 治疗佝偻病等。有些药物则因为结构与机体的正常代谢物相似干扰某些生化过程而产生药理作用,如巯嘌呤可干扰嘌呤代谢而呈现抗癌作用。

2. 影响自体活性物质 激素、神经递质、自体活性物质如前列腺素、组胺等的代谢过程,在维持和调整机体生理功能方面起了重要作用。阿司匹林抑制前列腺素的合成,而呈现解热镇痛作用;大剂量碘剂可抑制甲状腺素分泌,起到抗甲状腺作用。

3. 影响酶的活性 酶是细胞生命活动的重要物质,许多药物都是通过影响酶的活性而呈现作用。如奥美拉唑不可逆性抑制胃黏膜 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶(质子泵),抑制胃酸分泌,治疗消化性溃疡;卡托普利通过抑制血管紧张素转化酶产生抗高血压作用。

4. 影响细胞膜离子通道 细胞膜上的离子通道影响着各种离子的跨膜转运,奎尼丁可阻滞钠通道,治疗心律失常。硝苯地平阻滞血管平滑肌的钙通道,可治疗高血压。

5. 影响免疫功能 免疫功能和许多疾病有直接的关系,改变免疫机制而发挥治疗相应疾病的作用,环孢素能选择性抑制 T 细胞的作用,用于器官移植的排斥反应;转移因子能增强机体的细胞免疫功能,用于细胞免疫缺陷的辅助治疗。

6. 受体机制 具体介绍见“药物作用的受体理论”。

二、药物作用的受体理论

(一) 受体概念

受体是存在于细胞膜或细胞内的大分子物质,能识别并特异性与神经递质、激素、自体活性物质及药物结合,并产生特定的生物效应。与受体特异性结合的物质称为配体(ligand),受体均有其相应的内源性配体。配体与受体大分子中的一部分结合,该部分称为受点(binding site)。

卡片

1878 年 Langley 最早提出受体假设,1933 年 Clark 通过研究药物对蛙心的剂量关系奠定了受体学说的基础。

(二) 受体的特性

1. 敏感性 受体只需要与极低浓度的配体结合就能产生显著的效应。

2. 特异性 一种特定受体具有高度特异性识别能力,只与它的特定配体结合,产生特异的生物效应。

3. 饱和性 受体数目有限,当配体达到某一个浓度时,其最大结合值不再随配体浓度增加而增大,因此配体与受体结合表现出饱和性和竞争性结合现象。

4. 可逆性 配体可从配体-受体结合物中解离出来,也可被其他特异性配体置换。

5. 多样性 同一类型受体可广泛分布在不同的细胞而产生不同的效应。受体的多样性是受体亚型分类的基础。

6. 可调节性 受体的数量、亲和力和效应力等可在生理、病理和药理等因素的影响下发生变化,包括向上调节和向下调节。

(1) 向上调节(up regulation):受体的数目增多,亲和力增加或效应力增强称为向上调节。向

上调的受体对再次用药非常敏感,药物效应增强,此现象称为受体超敏。例如,长期应用 β 受体阻断药,可使 β 受体向上调节;一旦突然停药,因受体数目增多而对体内的递质去甲肾上腺素产生强烈反应,可引起心动过速、心律失常或心肌梗死。

(2) 向下调节(down regulation):受体的数目减少,亲和力减低或效应力减弱称为向下调节。向下调节的受体对再次用药反应迟钝,药物效应减弱,此现象称为受体脱敏。受体脱敏可因多次使用受体激动药引起,是产生耐受性的原因之一。例如,N-受体激动药氯化琥珀胆碱在反复给药后数秒内所发生的骨骼肌松弛,就是由于受体蛋白构象改变、钠离子通道不再开放所致。

(三) 药物与受体的相互作用

药物与受体结合产生效应,必须具备两种特性:一是药物与受体相结合的能力,即亲和力(affinity);二是药物与受体结合后产生效应的能力,即内在活性(intrinsic activity)。由此,可将药物分成三类:

1. 激动剂(agonist) 指与受体有较强的亲和力,又有较强内在活性的药物。如肾上腺素可激动 β_1 受体,使心脏兴奋。

2. 拮抗剂(antagonist) 指与受体有较强的亲和力,但缺乏内在活性的药物。如普萘洛尔可与 β 受体结合,由于不具有内在活性,不但不能激活受体反而阻断肾上腺素与 β 受体的结合,呈现拮抗肾上腺素的作用,使心脏抑制。拮抗剂可依其与激动剂是否竞争同一受体而分为竞争性拮抗剂和非竞争性拮抗剂。竞争性拮抗剂[B]与激动剂[A]竞争与受体的结合,降低亲和力,而不降低内在活性,可使激动剂[A]的量效曲线右移,见图2-3-5,但最大效应不变。

非竞争性拮抗剂[C]不与激动剂[A]竞争受体,但它与受体结合后,可使激动剂[A]亲和力和内在活性降低,即不仅使激动剂[A]的量效曲线右移,见图2-3-5,而且也抑制其最大效应。一些与受体结合牢固,产生不可逆结合的药物也能产生类似效应。

3. 部分激动剂(partial agonist) 指与受体有一定亲和力,但内在活性较弱的药物。其与受体结合后只能产生较弱的效应,即使浓度增加,也不能达到完全激动剂那样的最大效应。相反,却因占据受体而能拮抗激动剂的部分效应,即表现为部分阻断作用。如喷他佐辛可引起较弱的镇痛效应,但与吗啡合用时,可对抗后者镇痛效应的发挥,见图2-3-5。

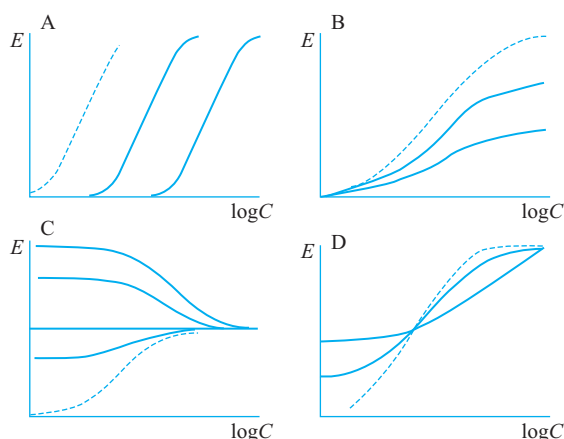
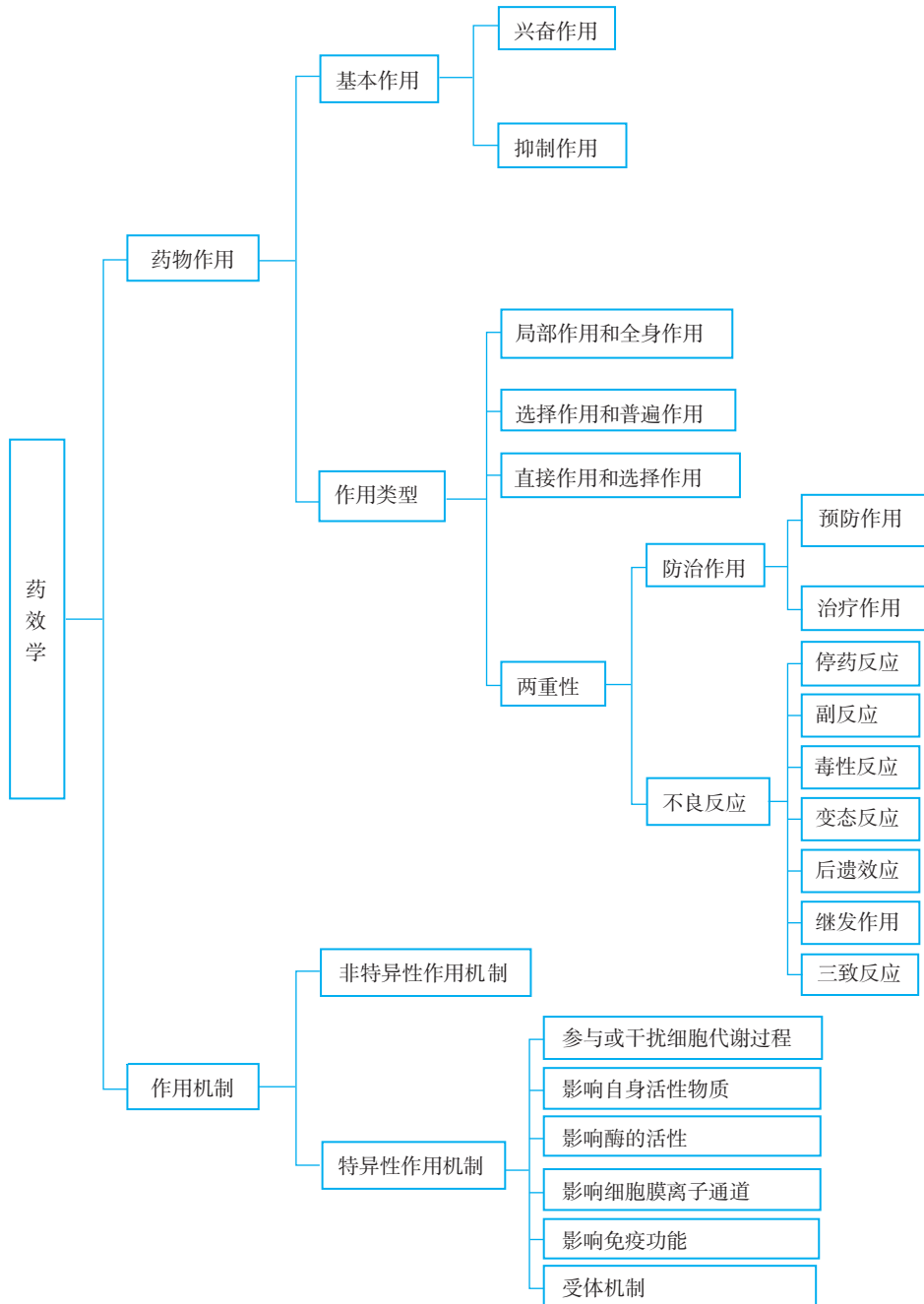


图2-3-5 激动剂与不同类型拮抗剂(包括部分激动剂)合用时的量效曲线

模块小结




能力检测
一、单项选择题

1. 下列对药物选择作用的叙述,错误的是 ()
 - A. 是临床选药的基础
 - B. 与药物的剂量大小无关
 - C. 选择性是相对的
 - D. 是药物分类的依据
 - E. 大多数药物均有各自的选择作用
2. 药物的半数致死量是指 ()
 - A. 引起半数动物死亡的剂量
 - B. 全部动物死亡剂量的一半
 - C. 产生严重毒性反应的剂量
 - D. 抗生素杀死一半细菌的剂量
 - E. 抗寄生虫药杀死一半寄生虫的剂量
3. 易产生生理依赖性的药品称为 ()
 - A. 麻醉药品
 - B. 麻醉药
 - C. 毒药
 - D. 剧药
 - E. 剧毒药
4. 药物产生副反应的药理基础是 ()
 - A. 用药时间过长
 - B. 组织器官对药物亲和力过高
 - C. 机体敏感性太高
 - D. 用药的剂量过大
 - E. 药物作用的选择性低
5. 常用的表示药物安全性的参数是 ()
 - A. 半数致死量
 - B. 半数有效量
 - C. 治疗指数
 - D. 最小有效量
 - E. 效价强度
6. 关于不良反应的叙述错误的是 ()
 - A. 可给患者带来不适
 - B. 不符合用药目的
 - C. 一般是可预知的
 - D. 停药后不能恢复
 - E. 副作用是不良反应的一种
7. 药物的安全范围是 ()
 - A. 最小有效量与最小中毒量之间距离
 - B. ED_{95} 与 LD_5 之间距离
 - C. ED_{50} 与 LD_5 之间距离
 - D. ED_5 与 LD_{95} 之间距离
 - E. 最小有效量与最大有效量之间的距离
8. 关于受体的叙述,正确的是 ()
 - A. 受体都位于细胞膜上
 - B. 受体是遗传基因生成的,其分布密度是固定不变的
 - C. 受体与配体结合后都引起兴奋性效应
 - D. 受体是首先与配体结合并引起反应的细胞成分
 - E. 药物都是通过激动或阻断相应受体而发挥作用的
9. 下列属于局部作用的是 ()
 - A. 普鲁卡因的浸润麻醉
 - B. 利多卡因的抗心律失常作用

- C. 洋地黄的强心作用
D. 苯巴比妥的镇静催眠作用
E. 硫喷妥钠的麻醉作用
10. 药物与受体结合后,可激动受体,也可阻断受体,取决于 ()
A. 药物是否具有内在活性
B. 药物是否具有亲和力
C. 药物的酸碱度
D. 药物的极性大小
E. 药物的脂溶性
11. 服用巴比妥类药物后次晨的“宿醉”现象称为药物的 ()
A. 副作用
B. 毒性反应
C. 后遗效应
D. 变态反应
E. 特异质反应

二、问答题

1. 药物的不良反应包括哪些类型?
2. 简述药物的作用机制。
3. 试比较受体激动剂、拮抗剂、部分激动剂的异同点。