



21世纪高等教育精品教材

护理药理学

主 审 王正东
主 编 杨思思 严兴梅
副主编 陈秀花 刘晓凤 刘雯雯
参 编 丰文泉

汕头大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

护理药理学/杨思思, 严兴梅主编. —汕头: 汕头大学出版社, 2020. 12

ISBN 978-7-5658-4255-9

I. ①护… II. ①杨… ②严… III. ①护理学-药理学 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2020) 第 266164 号

护理药理学

HULI YAOLIXUE

主 编: 杨思思 严兴梅

责任编辑: 汪艳蕾

责任技编: 黄东生

封面设计: 易 帅

出版发行: 汕头大学出版社

广东省汕头市大学路 243 号汕头大学校园内 邮政编码: 515063

电 话: 0754-82904613

印 刷: 河北铄柠印刷有限责任公司

开 本: 787mm×1092mm 1/16

印 张: 16

字 数: 340 千字

版 次: 2020 年 12 月第 1 版

印 次: 2020 年 12 月第 1 次印刷

定 价: 43.00 元

ISBN 978-7-5658-4255-9

版权所有, 翻版必究

如发现印装质量问题, 请与承印厂联系退换

P

REFACE

前言

《护理药理学》适用于护理、中药、康复等医学相关专业学习。为了拓宽教材的知识面、增加教材的实用性，在每章（节）前面设置了学习目标和案例导入，章节中插入了拓展、案例分析、护理警示等模块，节后进行相应小结。

本教材力求做到精简，密切联系临床，并重点强调培养学生的专业技能，以“必需”“够用”为原则，做到知识、能力、素养并重。重点介绍护理药理学的基本理论、基本知识和基本技能，介绍与临床用药有关联的作用原理和药动学特点，摒弃了实用性较差的学术探讨、研究进展等内容。在使用本书时，可结合具体情况对内容进行适当取舍，以适应各院系教学实际情况。

本教材在编写过程中参考、引用了国内外相关药理学教材；编写工作得到了学院的大力支持和悉心指导，在此一并表示诚挚谢意！

由于编者水平有限，难免有疏漏和不足之处，敬请各位专家、同行及广大师生批评指正。

编者

Contents 目 录

第一章 总 论	1
第一节 绪言	1
第二节 药物效应动力学	4
第三节 药物代谢动力学	9
第四节 影响药物作用的因素	18
第二章 传出神经系统药物	25
第一节 概 述	25
第二节 拟胆碱药	30
第三节 抗胆碱药	34
第四节 拟肾上腺素药	39
第五节 抗肾上腺素药	44
第三章 麻醉药	49
第一节 全身麻醉药简介	49
第二节 局部麻醉药	50
第四章 中枢神经系统药物	55
第一节 镇静催眠药	55
第二节 抗癫痫药和抗惊厥药	61
第三节 抗精神失常药	67
第四节 镇痛药	75
第五节 解热镇痛抗炎药与抗痛风药	81
第六节 中枢兴奋药	87
第五章 利尿药和脱水药	91
第一节 利尿药	91
第二节 脱水药	96

第六章	心血管系统药物	99
第一节	抗高血压药	99
第二节	抗慢性心功能不全药	108
第三节	抗心律失常药	116
第四节	抗心绞痛药	122
第五节	抗动脉粥样硬化药	127
第七章	血液和造血系统药物	133
第一节	抗贫血药	133
第二节	止血药、抗凝血药和溶栓药	137
第三节	促白细胞生成药	143
第四节	血容量扩充药	144
第五节	盐类和酸碱平衡调节药	145
第八章	抗组胺药及钙盐	149
第一节	组胺受体阻断药	149
第二节	钙盐	152
第九章	消化系统药物	155
第一节	消化功能调节药	156
第二节	抗消化性溃疡药	161
第十章	呼吸系统药物	167
第一节	平喘药	167
第二节	镇咳药	172
第三节	祛痰药	174
第十一章	作用于子宫的药物	177
第一节	子宫平滑肌兴奋药	177
第二节	子宫平滑肌松弛药	181
第十二章	激素类及有关药物	183
第一节	肾上腺皮质激素类药物	183
第二节	甲状腺激素和抗甲状腺药	189

第三节 降血糖药·····	193
第四节 性激素类药及避孕药·····	197
第十三章 抗微生物药 ·····	203
第一节 概述·····	203
第二节 抗生素·····	205
第三节 化学合成抗微生物药·····	220
第四节 抗结核病药·····	227
第五节 抗真菌药和抗病毒药·····	232
第六节 消毒防腐药·····	236
第十四章 抗恶性肿瘤药物 ·····	239
第一节 概述·····	239
第二节 常用抗恶性肿瘤药·····	242
参考文献 ·····	248

第一章

总论



学习目标

1. 掌握药理学、药物、药物的防治作用、药物作用的主要类型、受体激动药、受体拮抗药、各种不良反应、首关消除、肝药酶、肠肝循环、生物利用度、恒比消除、半衰期、坪值、各种剂量、治疗指数、配伍禁忌及耐受性等概念。
2. 熟悉药效学、药动学的概念；受体学说原理；吸收、分布、代谢、排泄的基本规律及影响因素。
3. 了解学习护理药理学的目的和方法；药物作用机制；药物跨膜转运的方式及影响因素。
4. 技能目标，充分认识药物作用的两重性，合理用药，尽量减少或规避药物不良反应的发生；具备运用药动学基本理论和知识，综合分析影响药物作用的因素，制订护理方案的临床思维。

第一节 绪言



案例导入

某患儿，出生 40 天，因轻咳、间断性抽搐 3 天，于 16 时 40 分在某医院儿科住院，入院诊断为佝偻病性低钙抽搐、上呼吸道感染，其中一项医嘱是 10% 葡萄糖 7 mL 加 5% 氯化钙 10 mL 缓慢静脉注射。儿科护士李某拿着处方去药房取药，值班药剂人员将 5% 氯化钾注射液 10 mL 误认为是 5% 的氯化钙 10 mL 一支发出。值班护士也没有查对，便将氯化钾当作氯化钙加入 10% 葡萄糖 7 mL 中，给患儿静脉缓慢注射，注射中患儿就出现面色苍白、口唇发绀、心搏停止，经抢救无效死亡。抢救结束后发现，推注药物的注射器上套着 5% 的氯化钾安瓿，才发现问题的症结。

思考：

- (1) 为何一字之差的两种药一个能治病，一个却致死？
- (2) 为杜绝类似悲剧的发生，作为医护人员应如何学好药理学？

一、护理药理学的性质与任务

护理药理学是研究药物与机体（包括病原体）间相互作用及其规律和机制的一门学科。它的基本研究内容包括两个方面：①药物效应动力学（简称药效学），主要研究药物对机体的作用及规律，包括药物的作用、用途和不良反应等；②药物代谢动力学（简称药动学），主要研究机体对药物的作用及规律，包括药物在体内的过程及药物在机体内随时间变化的动态规律。

拓展

药物与药品

药物（Drug）是指可以查明或改变机体的生理功能及病理状态，用于预防、治疗、诊断疾病的一系列化学物质，例如，预防疾病用的疫苗，发挥治疗作用来消除疾病的病因或者症状的抗生素、镇咳药、解热药等，诊断疾病用的钡餐等。

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功能并规定有适应证或者主治、用法和用量的物质。

二、药理学发展简史

药理学的发展大致可以分为三个阶段，即传统本草学阶段、近代药理学阶段和现代药理学阶段。

1. 传统本草学阶段

远古时代，人类在生产生活中积累了丰富的药物方面知识和防治疾病的经验。古代的药物学著作称为本草学，在我国最早出现的药物学著作是《神农本草经》，它也是世界范围最早的药物学著作之一。唐代的《新修本草》是世界上第一部政府颁布的药物著作法典性书籍。明代的《本草纲目》是世界闻名的经典药物学文献。

拓展

《本草纲目》简介

公元16世纪末，明代杰出医药学家李时珍历时二十七年编著的药物学著作《本草纲目》，全书52卷，共记载药物1892种、插图1160幅、药方11000余条，约190万字。其先后被译为英、日、法、朝、德、俄、拉丁等多种语言。《本草纲目》不仅是我国传统医学的一部经典著作，也是一部具有世界性影响的药物学著作，被国外学者誉为“中国之百科全书”。

2. 近代药理学阶段

化学学科和生理学的迅速发展为实验药理学的创立奠定基础。19世纪初，实验药理学的创立，标志着近代药理学阶段的开始。化学学科的发展使得植物药从古老的、成分复杂的粗制剂，发展为精细的化学成品。生理学的兴起为药理学研究创造了实验方法，通过多种实验方法来观察植物药和合成药对生理功能的影响。德国科学家建立了第一个药理实验室，写出了第一本药理学教科书，使药理学真正成为一门独立的学科。

3. 现代药理学阶段

随着自然科学的蓬勃发展，为新药研发提供了理论、技术、方法，使得药理学研究从器官系统水平发展到细胞分子水平，并逐步深入到对药物作用机制的研究。近几十年来，药理学伴随分子生物学的发展而飞速发展，分支越来越细，如临床药理学、生化药理学、免疫药理学、分子药理学、时辰药理学、遗传药理学等。药理学分支学科的全面发展将为人类健康事业做出更大的贡献。

三、学习护理药理学的目的和方法

护理、中药、康复等医学相关专业的学生学习药理学基础的主要目的是合理使用药物，在防治疾病的过程中能更好地发挥药物作用，减少药物产生的不良反应。药理学是基础医学与临床医学的桥梁课程，学习本门课程应注意以下目的和方法。

1. 密切联系基础医学理论，以助于理解药物作用

药理学基础涉及学科众多，需要同学们理解记忆的内容也很多，学习之前应有针对性地复习相关生理学、病理学、生物化学等基础医学知识，以助于掌握和理解药物的作用及作用机制。

2. 重点掌握药物的作用特点，以助于正确选用药物

根据药物分类，掌握各类药物中代表性药物的作用、用途、不良反应及注意事项，用归纳法总结每类药物的共性，用比较法学习每种药物的特点，加以理解记忆，并能指导临床正确选药。

3. 充分认识药物作用的两重性，以助于提高疗效、避免或者减少药物不良反应的发生

药物不仅可以发挥防治疾病的作用，不合理的使用也会对机体造成损害，甚至造成危及生命等严重的不良反应。所以在理论学习和实验中要逐渐培养自己严肃认真、关爱生命的职业素养。

4. 重视实训，以助于知识理解和能力的培养

护理药理学的实训和影像内容不仅可以验证学生对药理学基础理论的掌握程度，加深学生对理论知识的记忆和理解，而且能够强化学生的动手能力，同时也能培养学生善于观察、分析和处理问题的能力。



本节小结

药物是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态，用于预防、治疗、诊断疾病的一系列化学物质。护理药理学是研究药物与机体（包括病原体）间相互作用及其规律和机制的一门学科。护理药理学分为：①药物效应动力学，主要研究药物对机体的作用及规律，包括药物的作用、用途和不良反应等；②药物代谢动力学，主要研究机体对药物的作用及规律，包括药物在体内的过程及药物在机体内随时间变化的动态规律。学习护理药理学的主要目的是合理使用药物，在防治疾病的过程中能更好地发挥药物作用，减少药物产生的不良反应。

第二节 药物效应动力学



案例导入

某患者，男，55岁，因腹部绞痛，腹泻急诊，诊断为急性胃肠炎。治疗以洛美沙星片0.3g，每天2次，阿托品注射剂1mg，立即肌肉注射。给药后腹痛减轻继而消失，但患者皮肤干燥，面部潮红，口干，视物模糊，排尿困难。

思考：

(1) 两种治疗药物，哪一个是对因治疗，哪一个是对症治疗，他们的作用机制是什么？

(2) 用药后，什么症状的改善属于治疗作用，什么症状属于不良反应，这些不良反应能避免吗？

药物效应动力学，是研究药物对机体的作用、作用规律及作用机制的学科，主要任务是阐明药物的药理效应和作用机制。

一、药物作用

(一) 药物的基本作用

药物作用于机体，其基本作用多是在原有生理生化功能的基础上产生的，所以药物的基本作用是指药物对机体原有功能活动的影响，主要表现为兴奋作用和抑制作用。若使机体原有功能活动增强则称为兴奋作用，如肌肉收缩、心率加快、腺体分泌增多、酶活性增强等；若使机体原有功能活动减弱则称为抑制作用，如肌肉松弛、心率减慢、腺体分泌减少、酶活性减弱等。

(二) 药物作用的主要类型

药物作用的主要类型，大致可以按作用部位、作用机制、作用范围和作用后果四种方法分为以下几类。

1. 局部作用和吸收作用

局部作用，是指药物与机体接触后，药物被吸收进入血液之前，在用药局部出现的作用，如用75%乙醇进行皮肤消毒、口服硫酸镁导泻、局麻药的局部麻醉作用等。吸收作用，是指药物吸收入血液循环后，随血流分布到机体相应的组织器官而产生的作用，也称全身作用。如口服阿司匹林产生解热、镇痛和抗炎作用。在制定给药方案时，必须明确药物发挥的是局部作用还是全身作用。例如，局麻药在发挥局部麻醉作用时，如果吸收入血液则会产生不良反应，为了减少局麻药的吸收，常在局麻药液中加入少量肾上腺素。

2. 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产生的作用，也称原发作用，如肾上腺素激动心脏的 β_1 受体，从而引起的兴奋心脏作用。间接作用，是指由直接作用从而引发的其他作用，又称继发作用，如酚妥拉明扩张血管作用从而引起的兴奋心脏作用。制定给药方案时，必须明确药物是直接作用还是间接作用，例如，抢救心搏骤停时，采用静脉注射肾上腺素给药起效最快，因为肾上腺素兴奋心脏是直接作用。

3. 选择作用

药物的选择作用（又称药物作用的选择性），是指大多数药物在治疗剂量时只对某一个或几个组织器官产生明显的作用，而对其他组织器官无作用或无明显作用。

药物的选择作用是临床选择用药的基础。药物的适应证取决于药物作用的选择性，在临床选择用药时选择性高的药物针对性强，不良反应少；选择性低的药物针对性差，不良反应多。药物的选择作用是相对的，用药剂量影响药物的选择作用，随着给药剂量的增加，选择性逐渐降低，其作用范围会逐渐扩大，不良反应增多。如尼可刹米在治疗剂量时，可选择性兴奋延髓呼吸中枢，用于抢救呼吸衰竭。但若增加给药剂量，兴奋范围扩大，导致中枢神经系统广泛兴奋，甚至引起惊厥。所以，为了保证用药安全，临床选择用药防治疾病时，既要考虑药物的选择作用，还应考虑药物的给药剂量。

4. 防治作用和不良反应

药物作用具有两重性，药物在发挥防治作用的同时，也可能产生与防治作用无关甚至对机体不利的不良反应。所以药物作用的两重性包括药物的防治作用和不良反应两个方面。药物安全性已引起全世界的高度关注，药物的不良反应严重时可能造成患者残疾甚至死亡。因此，临床用药时，应充分认识药物，熟悉药物有效性和安全性，合理用药，尽量减少和规避药物不良反应的发生。

(1) 防治作用：包含预防作用和治疗作用。

①预防作用：是指在疾病发生之前用药，用药目的在于预防疾病的发生或病症的出现。如接种卡介苗预防结核病，服用维生素D预防佝偻病。

②治疗作用：是指符合用药目的，能够改善症状或消除病因以达到治疗效果的作用。治疗作用可根据治疗目的不同分为对因治疗和对症治疗。对因治疗，是指用药目的在于消除原发致病因子，彻底治愈疾病，又称治本，如使用抗生素杀灭体内病原微生物。对症治疗，是指用药目的在于改善疾病症状，又称治标，如高热时使用解热镇痛抗炎药使病人的体温降至正常温度。

中医学中“急则治标，缓则治本，标本兼治”的理论是临床用药实践中应遵循的原则。

(2) 不良反应：凡是不符合用药目的或给病人带来不适甚至危害的药物反应称为不良反应。少数较严重且难以恢复的不良反应称为药源性疾病，如注射庆大霉素引起的神经性耳聋，胼屈嗪引起系统性红斑狼疮样综合征等。多数不良反应是可以预知的，因为它是药物固有作用的延伸，且与剂量有关，所以在用药期间可以采取有效措施，尽可能减轻或避

免不良反应的发生。

不良反应根据性质不同分为以下几类。

①副作用：是指药物在治疗剂量时产生的与治疗目的无关的作用。其产生原因主要是药物作用的选择性低、作用范围广，影响多个组织器官，且防治作用与副作用可随用药目的的改变而互相转变，当其中一个作用作为治疗作用时，其他作用就成为副作用。例如，阿托品用于解除胃肠道痉挛时，会抑制腺体分泌引起口干等副作用；而其用于全麻时，抑制腺体分泌作用可减少呼吸道分泌物从而成为防治作用，此时松弛内脏平滑肌引起腹胀和尿潴留则成为副作用。

副作用是药物的固有作用，是可以预知的，部分可以预防。所以在临床用药护理中，对一些不适症状较明显的副作用，应及时向病人解释并采取有效的预防措施，如应用阿托品解痉时会引起明显口干，应叮嘱病人在使用药物前多喝水。副作用可给病人带来不适，常常难以避免，但一般没有大的危害，停药后可较快恢复。

②毒性反应：是指用药剂量过大、用药时间过长或机体对药物敏感性过高时，药物对机体产生的危害性反应。要注意的是，有时由于病人的遗传缺陷、病理状态等因素，较少的治疗量也可使病人出现毒性反应。用药后迅速发生的毒性反应称为急性毒性，多损害血液循环系统、呼吸系统及神经系统功能；长期用药，药物在体内蓄积而缓慢发生的毒性反应称为亚急性或慢性毒性，可损害肝、肾、骨髓及内分泌等器官功能。毒性反应的危害性较大，它与用药剂量和用药时间成正相关，且一般是可以预知的，所以在临床用药时，应注意掌握用药剂量和用药间隔时间，并密切观察所用药物的特定毒性反应症状，尽量避免毒性反应的发生，或及早发现及早采取有效补救措施。

药物的致畸、致癌、致突变作用称为药物的三致反应，属于药物特殊的慢性毒性。

拓展

反应停事件

沙利度胺（又称反应停）在20世纪60年代前后，被欧美至少15个国家作为治疗妊娠呕吐药物而广泛应用。继之，数以千计的短肢“海豹儿”的降生，震惊世界。这一严重药物不良反应事件，唤起了人们对药物致畸作用的高度重视，也改变了“胎盘屏障”是胎儿的天然保护神的设想。这一震惊世界的事件，促使医学界开始重视新药的毒理研究，重视加强临床药理学研究。

③变态反应：又称超敏反应，是指少数药物进入体内作为抗原或半抗原，刺激机体免疫系统发生的一种以生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的病理性免疫反应，其中以I型超敏反应（即速发型超敏反应）较为常见。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其他物质。变态反应的发生与用药剂量无关，与药物原有作用无关，一般是无法预知的。变态反应主要表现为药物热、皮疹、哮喘、血管神经性水肿等，严重者可发生过敏性休克，如抢救不及时，可致死亡。对易致过敏反应的药物或过敏体质者，用药前要详细询问病人有无药物过敏史，并按有关规定确定是否需做皮肤过敏试验，凡有过敏史和过敏试验阳性者应禁用。

④后遗效应：是指停药后血药浓度已降至最低有效浓度（又称阈浓度）以下时，残存

的药理效应。如前一天停用长效巴比妥类催眠药物后，次晨出现的头晕、困倦、乏力、反应迟钝等现象。

⑤反跳现象：又称停药反应，是指在长期应用某些药物的过程中，突然停药或减量太快，使原有疾病迅速重现或加重的现象，且用药时间越长越易出现。如长期应用普萘洛尔降血压，突然停药后出现的血压骤升。所以临床长期用药时间越长，停药应越慢。

⑥继发反应：又称治疗矛盾，是指由药物的治疗作用引起的不良后果。如长期使用广谱抗生素四环素，敏感菌被抑制，不敏感菌大量繁殖，发生菌群失调引起新的感染，即二重感染。

⑦特异质反应：是指少数患者因遗传异常而对某些药物所产生的异常反应。例如，缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶的患者，食用新鲜的蚕豆或某些药物，如伯氨喹、磺胺类药物时，可引发溶血性贫血。特异质反应只在极少数人中发生，通常是有害的，甚至是致命的，病人应避免接触诱发因素。特异质反应发生与否与用药剂量无关，但反应的严重程度则与用药剂量呈正相关。

⑧药物依赖性：是指长期使用某些药物后，病人对药物产生的主观和客观上连续用药的现象，通常分为精神依赖性和身体依赖性。若停药后仅表现主观上的不适，没有客观上的体征表现，称为精神依赖性 or 心理依赖性（又称习惯性）；若反复用药后产生欣快感，而停药后不仅出现主观上的不适，还发生严重的生理功能紊乱的戒断症状，则称为身体依赖性 or 生理依赖性（又称成瘾性）。易产生精神依赖性的药物被称为“精神药品”，如催眠药等。连续使用后，易产生身体依赖性的药品称为“麻醉药品”，如吗啡、哌替啶、可待因等。绝大多数具有成瘾性的药物往往同时兼有精神依赖性和身体依赖性。

二、药物作用的机制

药物作用机制是研究药物如何与机体细胞结合而发挥作用的，其结合部位就是药物作用的靶点。药物作用机制是药效学研究的重要内容，为理解药物作用、提高药物疗效、减少不良反应发生、合理安全用药提供依据。根据药物有无特异性作用的靶点，将药物作用机制分为以下两类。

（一）非特异性药物作用机制

非特异性药物作用机制主要与药物的理化性质（如溶解度、解离度、表面张力等）有关，通过渗透压改变、酸碱中和、吸附、络合等反应发挥作用。例如，甘露醇高渗溶液脱水治疗脑水肿，抗酸药中和胃酸治疗消化性溃疡。

（二）特异性药物作用机制

特异性药物作用机制主要与药物的化学结构有关，通过改变受体、酶、离子通道等发挥作用。大致可以概括为以下几个方面。

1. 影响酶的活性

例如，新斯的明抑制胆碱酯酶的活性，尿激酶激活血浆纤溶酶原。

2. 参与或干扰机体代谢

例如，铁剂参与血红蛋白的合成，可治疗缺铁性贫血；维生素 D 参与钙磷代谢，可治疗佝偻病；氟尿嘧啶干扰嘧啶代谢而呈现抗癌作用。

3. 影响物质的转运

例如，大剂量碘抑制甲状腺激素释放，产生抗甲状腺作用；利尿剂抑制肾小管对氯化钠的重吸收而发挥利尿作用。

4. 影响离子通道

例如，利多卡因阻滞心肌钠通道，可治疗室性心律失常；硝苯地平阻滞血管平滑肌的钙通道，舒张小动脉，使血压下降。

5. 影响核酸的代谢

例如，喹诺酮类药物抑制细菌 DNA 回旋酶，使其 DNA 复制受阻，产生杀菌作用。

6. 影响免疫功能

例如，糖皮质激素能抑制机体的免疫功能，可防止器官移植时的排斥反应。

7. 作用于受体

随着近代分子生物学和生物化学研究的发展，人们提出受体学说（又称锁钥学说）来阐明药物的作用机制并得到广泛认可。受体学说认为，大多数药物是通过分子间化学键与相应的受体结合而发挥作用。药物要与受体结合产生效应，必须具备两个条件，即亲和力与内在活性，根据亲和力与内在活性的大小分为受体激动药、受体阻断药和部分受体激动药。

(1) 受体激动药：是指与受体既有较强亲和力又有较强内在活性的药物。

(2) 受体阻断药（又称受体拮抗药）：是指与受体有较强的亲和力而无内在活性的药物。受体阻断药与受体结合后，阻碍了激动药与受体的结合，从而发挥对抗受体激动药的作用。

(3) 部分受体激动药：是指与受体既有较强亲和力，又有内在活性，但内在活性较弱的药物。若部分受体激动药与受体激动药合用时，两者竞争受体，拮抗受体激动药的部分效应，表现为部分阻断作用。

拓展

受体、配体、亲和力与内在活性的概念

受体是指存在于细胞膜、细胞质或细胞核中，能识别、结合特异性配体并产生特定生物效应的生物大分子。有的受体存在于细胞膜上，如胆碱受体、肾上腺素受体等；有的存在于细胞质中，如甾体受体；而甲状腺素等受体则存在于细胞核内。配体是指能与受体结合的特异性化学物质，内源性配体有神经递质、激素、自身活性物质等，外源性配体是指与内源性配体化学结构相似的一些化学物质，如药物、毒物等。

亲和力与内在活性。亲和力，指药物与受体结合的能力，它决定药物作用的强度；内在活性，是指药物与受体结合后产生生物效应的能力，它决定药物作用的最大效应。药物与受体的结合是可逆的，具有特异性、饱和性和竞争抑制现象。



本节小结

药物效应动力学是研究药物对机体的作用及规律的学科。药物作用可按作用部位、作用机制、作用范围和作用后果分类。药物作用具有两重性，药物在发挥防治作用的同时，也可能产生与防治作用无关甚至对机体不利的不良反应。不良反应包括副作用、毒性反应、变态反应、后遗效应、反跳现象、继发反应、特异质反应和药物依赖性。临床用药时，应最大限度发挥药物的治疗作用，尽可能减少或降低不良反应。

第三节 药物代谢动力学



案例导入

陈某，男，31岁，长期大量饮酒5年以上，近日胃痛加剧、右上腹胀痛、食欲缺乏、乏力、体重减轻。诊断为酒精性脂肪肝，入院治疗。

思考：

- (1) 请结合酒精在体内的代谢过程分析酗酒为何会导致胃痛和肝细胞损伤。
- (2) 结合本节知识，讨论作为医护人员应该如何帮助此类患者提高对酗酒危害的认识，养成良好的生活习惯。

药物代谢动力学主要是研究机体对药物的处置过程，并运用数学原理和方法阐述药物在机体内的动态变化规律的一门学科。机体对药物的处置过程包括机体对药物的吸收、分布、代谢（又称生物转化）和排泄四个过程，也称为药物的体内过程。药物的体内过程，如图 1-1 所示。

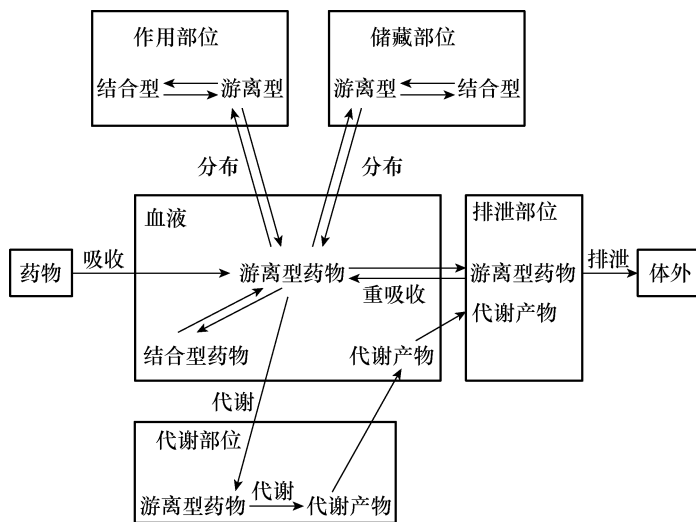


图 1-1 药物的体内过程

一、药物的跨膜转运

药物的体内过程如吸收、分布、代谢及排泄均需通过各种生物膜，药物通过生物膜的过程称为药物的跨膜转运。药物的跨膜转运方式主要有以下几种。

（一）被动转运

被动转运是指药物分子顺着膜两侧的浓度差，从高浓度一侧向低浓度一侧扩散转运的方式。

被动转运的特点：①不消耗能量；②顺浓度梯度转运，转运速度与膜两侧的浓度差成正比，浓度梯度越大，转运越容易，当膜两侧浓度达到平衡时停止转运。被动转运可分为以下类型。

1. 单纯扩散

单纯扩散又称脂溶扩散，是脂溶性药物直接溶入生物膜脂质层而扩散到膜另一侧的转运方式，是药物跨膜转运的最主要方式。

影响单纯扩散的主要因素包括：①细胞膜面积、细胞膜厚度和细胞膜两侧药物的浓度差；②药物的脂溶性；③药物的分子量；④药物的解离度。膜面积越大、越薄、膜两侧浓度差越大，脂溶性高、分子量越小、解离度越小的药物易转运；反之，则不易转运。所有因素中较易改变的是药物的解离度。大多数药物呈弱酸或弱碱性，在体液中常以解离型（离子）和非解离型（非离子）两种形式存在，解离型药物的脂溶性低不易跨膜转运，非解离型药物的脂溶性高容易跨膜转运。

影响药物解离度的主要原因是环境 pH 值。弱酸性药物，在 pH 值低（酸性）的环境中解离度低，即大多数呈非解离型，故脂溶性高，易经生物膜转运；而在 pH 值高（碱性）的环境中解离度高，即大多数呈解离型，脂溶性低，则不易经生物膜转运。弱碱性药物则相反，在 pH 值低的环境中解离度高，即大多数呈现解离型，不易经生物膜转运；而在 pH 值高的环境中解离度低，即大多数呈现非解离型，则易经生物膜转运。故临床用药常常通过改变药物所在环境的 pH 值，来调节某些药物的跨膜转运，如碱化尿液，可使酸性药物的解离度增大，减少其在肾小管和集合管的重吸收，而用于加速酸性药物中毒时的排泄。

课堂互动

药物经口服给药后，主要的吸收部位在哪里？

提示：绝大多数药物呈弱碱性，再根据胃肠 pH 值和吸收面积等因素进行分析。

2. 滤过

滤过又称膜孔扩散，是水溶性药物通过生物膜膜孔转运的一种方式。多数细胞膜的膜孔较小，只有少数小分子药物可以通过。肾小球的膜孔大，大多数药物及代谢产物均可通过肾小球滤过而排泄。

3. 易化扩散

易化扩散，是指少数药物依赖特定载体或通道，顺着浓度差通过生物膜的一种转运方

式。易化扩散需要载体或通道但是不耗能，有竞争性抑制现象及饱和限速现象。葡萄糖、氨基酸等即通过此种方式转运。

（二）主动转运

主动转运，是指药物依赖载体，逆着膜两侧的浓度梯度从低浓度一侧向高浓度一侧的转运方式。主动转运的特点是需要载体、消耗能量、有饱和现象和竞争性抑制现象。如血液中的碘进入甲状腺腺泡的转运，一些具有重要生理作用的离子的膜内外转运，及青霉素等弱酸性药物和某些弱碱性药物从肾近曲小管的分泌，均为主动转运。

二、药物的体内过程

药物的体内过程包括吸收、分布、代谢和排泄四个过程。其中，代谢和排泄使得药物在体内逐渐减少，故合称为药物在体内的消除。

（一）吸收

吸收是指药物从给药部位进入血液循环的过程。药物吸收的速度和程度，决定药物起效的快慢和强弱。

因给药途径不同，使得影响药物吸收的因素很多，包括药物的理化性质（分子量、脂溶性）、剂型（片剂、胶囊剂）、吸收环境（血液循环状态、局部 pH 值、胃排空速度、肠蠕动速度）等。常用给药途径中药物吸收的速度依次为：静脉给药 > 吸入给药 > 腹腔注射 > 舌下给药 > 肌肉注射 > 皮下注射 > 口服给药 > 直肠给药 > 皮肤给药。

不同给药途径的吸收特点如下。

1. 口服给药

口服给药是临床最安全、最简便和最常用的给药途径。小肠内 pH 值高偏碱性，黏膜吸收面积大，血流丰富，是大多数弱碱性药物口服后吸收的主要部位。少数弱酸性药物可在胃中吸收。某些药物口服后，在从胃肠道内进入肠壁细胞和经门静脉系统首次通过肝脏时，被部分代谢灭活，使进入体循环的有效药量减少，此现象称为首关消除，又称第一关卡效应或首过效应。首关消除高的药物生物利用度低，所以常采用非口服给药途径来解决，如舌下给药和直肠给药，但这两种给药途径虽然可以避免首关消除，吸收也较迅速，但给药量有限且有时吸收不完全。

口服给药的优点是方便、经济、相对安全，适用于大多数患者和药物。缺点包括：①影响药物口服吸收的因素很多（如药物的剂型、理化性质；胃肠的内容物、pH 值、蠕动等），吸收慢而不规则，不适用于急救；②不适用于不能口服用药的患者（如昏迷、呕吐、抽搐、不配合者）；③不适用于易被消化液破坏的药物（如儿茶酚胺类药物等）；④不适用于需产生吸收作用而不易吸收的药物（如硫酸镁）。

2. 舌下给药

将药物含于舌下，通过舌下静脉迅速吸收，能在很大程度上避免首过效应。但舌下给药吸收面积有限，只适用于用量少、脂溶性高、无异味的药物（如硝酸甘油）。

3. 直肠给药

经肛门灌肠或使用栓剂置入直肠或结肠，经直肠或结肠黏膜吸收，可在一定程度上避免首过效应，药物吸收也较快。但由于吸收面积小、吸收量较少，仅用于少数刺激性强的药物（如水合氯醛）或口服困难的病人（如小儿）。

4. 注射给药

注射给药时，药物的吸收情况与注射部位的血流量和药物的剂型有关。

(1) 皮下注射：将药液注入皮下组织，经皮下组织的毛细血管壁吸收，吸收完全且速度较快，主要适用于水溶液制剂。皮下注射的缺点是注射量有限（每次以1~2 mL为宜），且刺激性药物不宜皮下注射，以免引起局部疼痛、炎症、红肿、硬结等。

(2) 肌肉注射：将药液注入肌肉组织，经肌肉内毛细血管吸收，且药物在组织间液中溶解越快吸收就越快。肌肉注射适用范围广（如适用于水溶液、混悬液、油溶液制剂），每次以1~5 mL为宜。肌肉组织内毛细血管较皮下组织丰富，故肌肉注射吸收也较皮下注射快。水溶液制剂易溶于组织间液吸收快，而油溶液、混悬液等制剂吸收较慢，可制成长效制剂使用。

(3) 静脉给药：静脉给药包括静脉注射和静脉滴注，是直接将药液注入血管，使药物迅速准确地进入体循环，没有吸收过程，立即起效，适用于危重病的治疗。常用给药部位是手背或足背静脉，婴儿可用头皮静脉。静脉给药危害性较大，对制剂、配伍用药和给药速度等均有严格要求，如有不慎易导致严重后果。

休克病人周围组织循环衰竭，无论是采用皮下注射还是肌肉注射，吸收速度均会显著减慢，此时宜采用静脉给药。

5. 吸入给药

肺泡表面积大（总面积高达100 m²）且血流丰富，药物到达肺泡后吸收极其迅速，气体、挥发性液体（如全身麻醉药）和气雾剂等药物均可经通过肺泡壁被迅速吸收。吸收给药的不良反​​应主要是对呼吸道有刺激性。

6. 皮肤、黏膜给药

药物可通过皮肤吸收而作用于局部或者全身。例如，硝酸甘油透皮贴剂贴于前臂内侧或胸前区，可预防夜间心绞痛发作；促皮吸收剂加氮酮，可与药物制成贴皮剂，如硝苯地平贴皮剂，能达到持久的全身疗效。黏膜吸收能力较皮肤强，如安乃近滴鼻液经鼻黏膜吸收，可用于小儿高热。

(二) 分布

分布是指药物被吸收后经血液循环到达机体各组织和器官的过程。药物分布与药物作用和毒性密切相关，大多数药物在体内的分布具有不均匀性，其影响因素主要包括以下几点。

1. 血浆蛋白结合率

多数药物吸收入血后，可不同程度地与血浆蛋白发生可逆性结合，故血液中的药物以

结合型和游离型两种形态存在。能通过毛细血管壁到达相应组织细胞发挥作用的是游离型药物，所以游离性是药物的活性形式，而结合型是药物的储存形式。药物与血浆蛋白结合的特点包括：①结合是可逆的，两种形态保持动态平衡；②结合型药物的药理活性会暂时消失；③药物与血浆蛋白结合特异性低，两个或两个以上药物可能竞争与同一血浆蛋白结合而发生置换现象，使游离型药物增多，药效增强甚至出现毒性反应；④结合具有饱和性，若血药浓度过高，当血浆蛋白结合达到饱和后，游离型药物也会增多从而药效增强甚至出现毒性反应；⑤分子量变大，不能通过毛细血管壁，只能暂时储存在血液中。所以，血浆蛋白结合率越高的药物，起效速度越慢，作用维持时间长。

2. 局部器官血流量

药物被吸收后是随血液循环到达全身各处，所以药物首先分布到血流量丰富的组织器官，如肝、肾、脑、肺等。达到动态平衡后，再向血流量少的组织器官分布。

3. 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，从而使药物在该组织中的浓度明显高于其他组织器官。药物具有选择性的主要原因也在于此。例如，碘在甲状腺腺泡中的浓度比血浆中浓度高约 25 倍，比其他组织高约 1 万倍。

4. 体液 pH 值和药物的理化性质

生理状态下，细胞内液的 pH 值约为 7.0，细胞外液的 pH 值约为 7.4。弱酸性药物在碱性环境中解离度大，不易通过细胞膜，故在细胞外液的浓度略高于细胞内液；同理，弱碱性药物则在细胞外液的浓度略低于细胞内液。改变细胞外液的 pH 值影响药物的解离度，继而影响药物在细胞内外的分布。例如，临床解救巴比妥类弱酸性药物中毒时，常采用碳酸氢钠碱化血液、尿液，使巴比妥类药物解离度增大，继而促进药物由组织细胞向血液分布，并从尿液中排出。

5. 体内屏障

(1) 血—脑屏障：是血液—脑组织、血液—脑脊液、脑脊液—脑组织三种屏障的总称。这种特殊屏障结构紧密，能限制绝大多数药物通过，只有脂溶性高、游离型多、分子量小的药物才能通过。但当脑部发生炎症时，血—脑屏障的通透性会增加，可使通过屏障的药量增加，从而发挥治疗作用。例如，脑膜炎时，血—脑屏障对青霉素 G 的通透性增加，脑脊液中可达有效治疗浓度。值得注意的是，小儿血—脑屏障发育不完善，中枢神经系统易受某些药物的影响。

(2) 胎盘屏障：是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障。该屏障的通透性与生物膜十分相似，允许绝大多数药物通过。对孕妇用药时，胎儿血液和组织内的药物浓度与母亲血药浓度相似。因此，对妊娠期妇女用药要特别慎重，禁用所有对胎儿发育有影响的药物。

(3) 血—眼屏障：是血液—视网膜和血液—房水两种屏障的总称。全身给药时，此屏障可影响药物向眼内的分布。所以治疗眼部疾病最好采用局部滴眼或眼周边给药，这样既可以提高眼内药物浓度，又可以降低全身不良反应。

(三) 代谢

代谢是指药物在体内发生的化学结构变化和药理活性改变的过程，又称生物转化。肝脏是药物代谢的主要部位，其次是肠、肾、肺等组织。代谢的结果主要有：①灭活，使药物活性减弱或消失，其代谢产物水溶性增加易于排出，是药物从机体消除的方式之一，也是大多数药物代谢的结果；②活化，由无活性或活性低的药物转化为有活性或活性高的药物；③活性不变；④毒性增加。

1. 药物代谢的方式

药物在体内有四种代谢方式，即氧化、还原、水解和结合，常分两相进行。

(1) I相反应：即氧化、还原和水解反应，这类化学反应能在药物结构分子中加入极性基团或暴露出极性基团，使多数药物转化为无活性的代谢产物，少数药物转化为活性或毒性代谢物。

(2) II相反应：即结合反应，经I相反应极性基团与体内的葡萄糖醛酸、甘氨酸、乙酰基、硫酸基和甲基等结合，使结合后的产物活性减弱或消失、水溶性和极性增加，易通过肾脏排泄。

2. 药物代谢酶

药物在体内的代谢大多数需要酶的催化，体内催化药物代谢的酶称为药物代谢酶，简称药酶。根据药酶特异性不同药物可以分为两大类。

(1) 专一性酶：是指只催化特定药物或催化作用选择性很高的酶。例如，胆碱酯酶水解乙酰胆碱、单胺氧化酶催化单胺类药物等。

(2) 非专一性酶：一般指肝细胞内质网中微粒体混合功能酶系统（细胞色素 P-450 酶系），是促进药物生物转化的主要酶系统，又称肝药酶。肝药酶的特点包括：①选择性低，能促进多种药物生物转化，药物间存在竞争关系；②个体差异大，受机体状态、年龄、疾病、营养状态、遗传等因素的影响；③活性可变，受某些化学物质及药物的影响，催化作用可增强或减弱。

3. 药酶的诱导与抑制

肝药酶的活性可受到某些药物的影响而增强或减弱，在临床联合用药时应注意，若该药自身或其他药物需要肝药酶代谢来发挥疗效，则药酶活性会受到影响。

(1) 药酶诱导剂：凡能增强药酶活性或加速药酶合成的药物称为药酶诱导剂，如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等，它们能使相关药物的代谢加快，维持时间缩短，药效减弱。临床上应注意增加相关药物的药量以维持疗效。

(2) 药酶抑制剂：凡能减弱药酶活性或减少药酶合成的药物称为药酶抑制剂，如氯霉素、西咪替丁、异烟肼等，它们能使相关药物的代谢减慢，维持时间延长，药效增强。临床上注意减少相关药物的药量以避免出现毒性反应。

肝脏是药物代谢的主要场所，药物在肝脏代谢时受肝功能的影响，肝功能不全时，药物代谢减慢，药物容易在体内蓄积。因此，临床用药时应充分了解患者肝功能状况，若肝功能受损者，应减少药物剂量或延长给药间隔时间，以免产生蓄积中毒。

(四) 排泄

排泄是指药物的原形或其代谢产物经排泄器官或分泌器官排出体外的过程。肾脏是最主要的排泄器官，其次是胆道、肠道、肺、乳腺、汗腺、唾液腺、泪腺等组织。药物的排泄是药物从体内消除的重要方式之一，代谢与排泄合称为药物在体内的消除。

1. 肾脏排泄

肾脏是药物排泄最重要的器官，绝大多数药物原形或其代谢产物是经过肾脏排出体外的。肾脏排泄药物的方式与下列三种方式有关。

(1) 肾小球滤过：肾小球滤过是肾脏排泄药物的主要方式，除与血浆蛋白结合的药物外，其他游离型药物及代谢产物均可通过肾小球滤过。

(2) 肾小管重吸收：肾小球滤过的药物在进入肾小管各段时被不同程度的重吸收，脂溶性高、解离度低的药物重吸收多，排泄就慢；水溶性高、解离度大的药物重吸收少，排泄就快。解离度大小主要受尿液 pH 值的影响而发生变化。对弱酸性药物而言，在酸性尿液中的解离度低、重吸收多，所以若要加速弱酸性药物的排泄可碱化尿液，若要延缓其排泄则酸化尿液；对于弱碱性药物而言，在酸性尿液中的解离度高、重吸收少，所以若加速弱碱性药物的排泄可酸化尿液，若要延缓其排泄则碱化尿液。酸化尿液常用氯化铵，碱化尿液常用碳酸氢钠。

(3) 肾小管分泌：有少数药物在近曲小管，经载体以主动转运的方式自血浆分泌入肾小管。这些载体主要分为弱酸性药物载体和弱碱性药物载体，且每类载体的选择性不高，同类药物间存在竞争性抑制现象。例如，丙磺舒与青霉素合用时，丙磺舒可与青霉素竞争分泌载体，抑制青霉素的排泄，延长青霉素的抗菌作用时间，故治疗重症感染者时，二者可短暂合用。

肾脏是药物排泄的主要器官，药物排泄主要受肾功能状态的影响。当肾功能不全时，以肾脏排泄为主要消除途径的药物，排泄就会减慢。因此，临床用药时应充分了解患者肾功能状况。肾功能受损时，应减少相应药物剂量或延长给药间隔时间，以免发生蓄积中毒。尤其是对肾脏排泄较慢的药物（如强心甘等）更应该注意。

2. 胆汁排泄

有些药物及其代谢产物可经胆汁排泄，经胆汁排泄的药物在胆道内浓度较高，可以治疗胆道感染。肠肝循环是指药物随胆汁排泄进入十二指肠，进入肠腔后重新吸收入血，经门静脉回到肝脏的现象。肠肝循环使药物排泄速度减慢、作用时间延长，连续应用时，应注意防止发生蓄积中毒。

3. 其他途径排泄

药物还可以通过乳汁、汗液、泪液、唾液、肺等排出。例如，乳汁偏酸性，少数弱碱性药物（如阿托品、吗啡等）可自乳汁排泄，对乳儿影响产生不良反应，故哺乳期妇女用药时应慎重；肺可以排泄一些具有挥发性的药物（如酒精、麻醉药异氟烷、氧化亚氮等）；某些药物（如苯妥英钠等）可经唾液腺排出；少数药物（如利福平等）可经汗腺排出。

三、药物代谢动力学的一些基本概念和参数

(一) 生物利用度

生物利用度是指制剂中药物被吸收进入人体循环的速度和程序，其反映的是血管外给药后，药物制剂实际吸收进入血液循环的药量占总给药量的百分比，用F表示。A为进入血液循环的药量，D为给药剂量。

$$F = A/D \times 100\%$$

静脉注射给药的F值为100%。生物利用度是衡量药物有效性和安全性的重要指标，被列为控制药物制剂质量的标准。因为，即使是同一制剂，由不同厂家生产或同一厂家生产的不同批号，其生物利用度均可能不同，从而影响疗效。

(二) 药物消除与蓄积

1. 药物消除

药物消除是指药经生物转化和排泄使药理活性逐渐消失的过程。根据药物消除速率与血药浓度之间的关系特征，将药物消除方式分为以下两类。

(1) 恒比消除：是指单位时间内药物按恒定比例进行消除，又称一级消除动力学。绝大多数药物的消除方式都是恒比消除，其消除速度与血药浓度有关，血药浓度高时，单位时间内药物消除的药量多；血药浓度低时，药物消除的量也按相应比例降低。

(2) 恒量消除：是指单位时间内消除恒定数量的药物，也称零级消除动力学。药物消除的速度与血药浓度高低无关。当机体消除功能低下或药物用量过大超过机体最大消除能力时，机体按恒量消除的方式将药物自体内消除。

2. 药物蓄积

连续多次给药后，当药物进入体内的速度大于消除速度时，使体内的药量或血药浓度逐渐升高，称为药物的蓄积。一定量的药物蓄积可使血药浓度达到有效的治疗水平进而取得满意的治疗效果。而当过量药物蓄积时，便会发生该药的蓄积中毒。

(三) 药物半衰期

药物半衰期一般是指药物消除半衰期 ($t_{1/2}$)，即血浆中药物浓度下降一半所需要的时间。药物半衰期是反映药物自体内消除速度的重要指标。 $t_{1/2}$ 是药物消除的一个重要参数，其具有如下意义。

(1) 确定给药间隔时间，半衰期长则给药间隔时间长，半衰期短则给药间隔时间短，通常1个 $t_{1/2}$ 给一次药。

(2) 预测达到血药稳态浓度的时间，以 $t_{1/2}$ 为间隔时间，衡量反复多次给药，经过5个 $t_{1/2}$ 消除速度和给药速度相等，即5个 $t_{1/2}$ 达血药稳态浓度。

(3) 按恒比消除的药物，一次给药后经过5个 $t_{1/2}$ ，药物从体内消除95%以上，即5个 $t_{1/2}$ 基本消除。

(4) 药物分类的依据，许多药物按半衰期长短分为：超短效药， $t_{1/2} \leq 1$ 小时；短效药， $t_{1/2}$ 为1~4小时；中效药， $t_{1/2}$ 为4~8小时；长效药， $t_{1/2}$ 为8~12小时；超长效药，

$t_{1/2} > 24$ 小时。

大多数药物的消除属于恒比消除，其 $t_{1/2}$ 是恒定值，不会随血药浓度和给药途径的变化而变化。但新生儿、老年人和肝、肾功能不全者，机体消除功能减弱会使药物的半衰期延长，易发生蓄积中毒。

(四) 血药稳态浓度 (坪值)

血浆中的药物浓度称为血药浓度。临床治疗疾病时，常常需要连续多次给药维持有效血药浓度，当给药速度等于清除速度时，血药浓度维持在一个相对稳定的水平，称为血药稳态浓度 (C_{SS})，又称坪值。通常一个 $t_{1/2}$ 给一次药，5 个 $t_{1/2}$ 达到血药稳态浓度，若因病情需要，对于一些安全范围大、起效较慢的药物，希望迅速达到血药稳态浓度时，采用首剂药量加倍 (也称负荷量 = 2 倍维持量)，以后用维持量的办法，可在首次给药后迅速达到坪值。血药稳态浓度曲线，如图 1-2 所示。

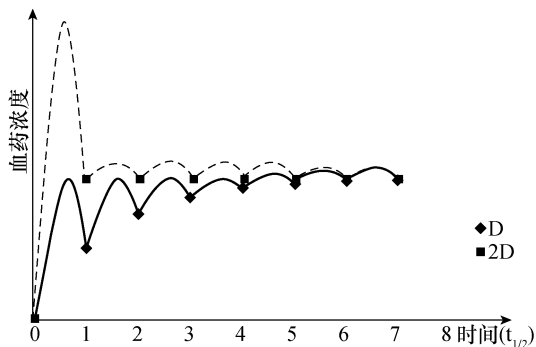


图 1-2 血药稳态浓度曲线

血药稳态浓度的高低与给药总量呈正比，即单位时间内给药总量越大则 C_{SS} 越高，总量越小则 C_{SS} 越低，不因给药次数的改变而改变。因此，临床上为有利于小儿的治疗，在每日给药总量确定后，可分多次给药，而坪值不变。

课堂互动

磺胺嘧啶 (SD) 的 $t_{1/2}$ 为 12 个小时左右，按 1 个 $t_{1/2}$ 给一次药，需要多长时间达到坪值？该药临床首次给药为什么常采用首剂加倍？



本节小结

药物的体内过程包括吸收、分布、代谢和排泄。重点掌握代谢和排泄。代谢药物的酶重点掌握肝药酶，其活性受药物的影响，故经肝脏代谢的药物与药酶诱导剂和药酶抑制剂合用时，注意剂量增减。药物主要经肾脏排泄，若肾功能不全时，慎用或禁用经肾脏排泄的药物。

第四节 影响药物作用的因素

案例导入

王某，男，45岁，20分钟前误服 DDV 15 mL 入院治疗。查体：嗜睡状，大汗淋漓，呕吐数次。全身皮肤湿冷，无肌肉震颤。双侧瞳孔直径 2~3 mm，对光反射存在。体温、脉搏、呼吸及血压基本正常。双肺呼吸音粗。化验：WBC $14.2 \times 10^9/L$ ，中性 93%。余未见异常。诊断为急性有机磷农药中毒。入院后，用 2% 碳酸氢钠溶液洗胃，静脉注射阿托品 10 mg/次，共 3 次。给予静脉注射山莨菪碱 10 mg，碘解磷定 1 g，并给青霉素、庆大霉素及输液治疗后，瞳孔直径为 5~6 mm，心率 72 次/分钟，律齐，皮肤干燥，颜面微红。经治疗痊愈出院。

阿托品的最大治疗量为 2 mg，中毒剂量一般为 5~10 mg。

思考：

- (1) 为何在该患者抢救过程中用到阿托品 10 mg/次？
- (2) 如果你遇到类似情况应如何处理？

药物和机体都会影响药物进入机体后的作用和效应，使药物作用和药理效应增强或减弱，甚至使药物作用性质发生改变。因此，制定给药方案前必须充分考虑药物和机体因素的影响，从而做到合理用药。

一、药物方面的影响因素

(一) 药物剂量

药物剂量是指用药的分量，是影响药物作用的重要因素之一。血药浓度高低决定药理效应强弱，而绝大多数药物血药浓度的高低由药物剂量的大小决定。因此，药物剂量决定药理效应强弱，即在一定范围内，药物的药理效应随药物剂量的增减而增减。这种关系称为药物剂量与药理效应关系，简称量—效关系。药物剂量与药理效应的关系，如图 1-3 所示。

量—效关系中常用的术语有以下几个。

1. 无效量

是指由于用药剂量过小，达不到有效浓度，不呈现明显药理效应的剂量。

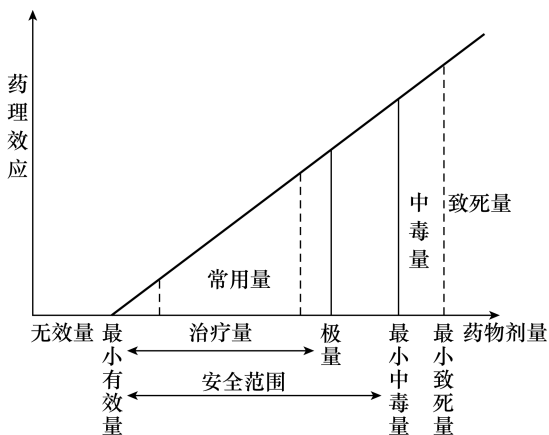


图 1-3 药物剂量与药理效应的关系

2. 最小有效量

是指药物呈现治疗效应的最小剂量，又称阈剂量。

3. 极量

又称最大治疗量。是指能引起最大效应而不至于中毒的剂量。超过极量即有中毒的危险，除非特殊需要，一般不采用极量。

4. 治疗量和常用量

是指介于最小有效量和极量之间的量，又称有效量。临床用药时，常采用大于最小有效量而小于极量、疗效显著而又安全的剂量，称为常用量。

5. 最小中毒量和中毒量

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

6. 最小致死量和致死量

药物引起死亡的最小剂量称为最小致死量，用量大于最小致死量的剂量均为致死量。

7. 安全范围

一般指最小有效量与最小中毒量之间的剂量范围，也指 95% 有效量 (ED_{95}) 与 5% 致死量 (LD_5) 之间的范围，安全范围越大越安全。

8. 半数致死量 (LD_{50}) 和半数有效量 (ED_{50})

LD_{50} 是指一半实验动物死亡的剂量。它是衡量药物毒性大小的指标， LD_{50} 越小，说明药物毒性越大；反之， LD_{50} 越大则药物毒性小。 ED_{50} 是指使一半实验动物有效的剂量。它是衡量药效强弱的指标， ED_{50} 越小，说明药效越强；反之， ED_{50} 越大则药效越弱。

9. 治疗指数 (TI)

TI 是指半数致死量与半数有效量的比值，即 $TI = LD_{50} / ED_{50}$ 。治疗指数可用来评价药物的安全性，一般情况下，治疗指数越大的药物安全性越大。通常比较安全的药物治疗指数不应小于 3。但治疗指数大的药物也并非绝对安全。例如，青霉素的治疗指数非常大，却不是绝对安全，因为它可引起过敏性休克而危及患者生命。

10. 效能和效价强度

效能是指药物产生最大效应的能力。效能反应药物内在活性的大小，低效能药物无论多大剂量产生的最大效应也不及高效能药物，例如，吲哚美辛是低效能镇痛药，对剧痛的镇痛效果远不及吗啡这类高效能镇痛药。效价强度是指作用性质相同的药物引起等效反应的剂量，剂量越小效价强度越大。例如，吗啡 10 mg 的镇痛作用强度相当于哌替啶 100 mg 的镇痛作用强度，说明吗啡的效价高，是哌替啶的 10 倍。效能和效价强度在临床上具有不同的意义，可以作为选择药物和确定用药剂量的依据。

在临床用药的过程中，要使药物安全有效的发挥疗效，必须注意药物的量-效关系，

严格掌控用药剂量，才能达到最佳的治疗效果。

（二）药物剂型与化学结构

1. 药物剂型

药物剂型是指根据药典或部颁标准等要求将药物制成具有一定规格形态的药品。为产生理想的药效、适应各种不同的给药途径，每种药物都有不同的药物剂型。一般而言，同一药物的不同剂型，可因药物在体内的吸收速度和程度（生物利用度）不同，影响药物的疗效。例如，口服制剂的生物利用度排序是：溶液剂>混悬剂>散剂>胶囊剂>片剂>包衣片剂，而注射制剂比口服制剂吸收快。另外，就同一药物的同一剂型而言，不同厂家或同一厂家不同批号，也可因生产工艺或原材料的微小差异，造成生物利用度的改变，从而影响药效；特别是应用安全范围小的药物时更应注意，应避免随便更换厂家或批号而出现药效增强或减弱甚至无效或中毒的现象。

2. 药物的化学结构

决定药物作用的物质基础是药物的化学结构，它也是药物分类的主要依据。一般而言，大多数结构相似的药物间药理作用相似，但也有一些药物的化学结构相似，作用却相反或拮抗。如华法林与维生素 K 虽然结构相似，但二者作用却分别是抗凝血和促凝血。另外，化学结构相同的光学异构体中，多数药的左旋体比右旋体作用强，也有少数药的左旋体与右旋体作用完全不同，如右旋体奎尼丁的作用是抗心律失常，而左旋体奎宁的作用则是抗疟疾。

（三）给药途径

不同给药途径，不仅可以影响药物的吸收、药物起效的快慢、药物治疗作用的强弱和维持时间的长短，甚至还可以影响药物作用的性质。例如，硫酸镁口服时可产生导泻和利胆作用，而肌肉注射时发挥抗惊厥和降压作用，局部外用则可消肿止痛；利多卡因局部给药时发挥局部麻醉作用，静脉注射给药时发挥抗心律失常作用。因此，医护人员必须熟悉药物的各种给药途径的特点，才能在临床用药时根据治疗目的的需要，选择恰当的给药途径使得药物的药效充分、有效发挥。

（四）给药时间和次数

现代医学研究证实，人体的生物节律（生物钟）与药物的疗效和不良反应有着密切的联系，即机体生理活动有昼夜节律性变化，同一药物、同等剂量、不同给药时间，可因机体的敏感性不同而呈现不同的疗效或不良反应。设计临床给药方案时，应根据时辰药理学（研究人体生物节律对药物作用，或药物体内过程影响的科学），选择最适宜的给药时间，以达到顺应人体生物节律变化，提高疗效、降低毒性、减少不良反应的目的。例如，肾上腺的分泌高峰在上午 8 时左右，依此皮质激素作为替代疗法时，为减轻对肾上腺皮质的负反馈抑制，采用清晨一次给药法；呋塞米上午 10 时服用利尿作用最强，还能避免夜间尿量过多影响睡眠；催眠药抑制中枢神经系统，为避免发生意外，应在临睡前服；助消化药

物应在餐前服用；对胃肠道有刺激性的药物，宜饭后服用等。

每日用药次数依据药物的半衰期而定，一般一个半衰期给一次药。但也有例外，如青霉素的半衰期为 0.5~1 小时，但其有抗菌后效应，可以减少给药次数。

（五）疗程

疗程是指给药持续时间。一般药物治疗疾病时，通常症状消失后即可停止用药，但对于抗生素治疗感染性疾病时，必须按规定疗程用药，以防止疾病复发或加重。另外，长期应用糖皮质激素和受体阻断药时，不能突然停药，防止发生停药反应。

（六）联合用药

两种或两种以上药物同时或先后序贯应用称为联合用药或配伍用药。在联合用药过程中应注意以下两点。

1. 药物相互作用

药物相互作用是指联合用药时，所引起的药物作用和效应的变化。药物相互作用既可通过药动学方面影响，也可通过药效学方面影响。若联合用药后使药物原有效应增强称为协同作用，如吗啡镇痛，阿托品解痉，两药合用治疗胆绞痛效应增强；若联合用药后使药物原有效应减弱则称为拮抗作用，如普萘洛尔会拮抗沙丁胺醇的扩张支气管作用，故两者不直合用。

2. 药物配伍禁忌

药物配伍禁忌是指药物在体外配伍时所发生的物理、化学变化，使疗效降低甚至产生毒性或毒性增大的现象。注射剂在混合使用或大量稀释时易产生物理、化学改变，因此，静脉滴注时应特别注意配伍禁忌，避免引发严重后果。例如，氢化可的松注射液（乙醇溶液）与氯化钾注射剂（水溶性）混合时，由于溶剂性质的改变，可析出氢化可的松沉淀；红霉素用生理盐水溶解时可析出结晶，均属于配伍禁忌。

联合用药的目的，是提高疗效、减少不良反应、降低单个药的毒性反应、防止耐受性或耐药性的发生，如磺胺类药物应用时加入等量的小苏打，可以减少肾毒性。但不合理的联合应用也会降低疗效、加重不良反应甚至产生药源性疾病。统计表明，药物不良反应的发生随合用药物种类的增多而增多。因此，应根据临床需要，严格掌握控制联合用药的数量和适应证。

二、机体方面的影响因素

（一）年龄

机体在不同年龄阶段的生理功能特点会有所差异，因此对药物的敏感性、处置能力等也有所不同。一般所说的药物给药剂量（常用量），是指适合于 18~60 岁的成年人的用药平均剂量。小儿和老人分别处于机体生长发育和衰老两个过程，这两个年龄段对药物作用的影响表现得尤为突出。

1. 小儿

小儿处于机体生长发育期，尤其是新生儿和婴幼儿，年龄越小，各组织器官的发育越不完善，尤其是肝肾功能不完善，对药物的代谢、排泄能力较差，加之小儿对药物的反应敏感性高，容易使药物作用维持时间延长或药物作用过渡增强超出耐受能力，发生蓄积中毒，造成组织器官发育障碍，甚至引发严重后遗症或死亡。因此，小儿临床用药必须慎重。

2. 老年人

老年人随着年龄的增长会发生许多生理、生化功能的改变和组织器官功能的生理性衰退。例如，肝肾功能减退明显，使药物代谢和排泄速率相对减慢；体液减少、脂肪相对增多，使水溶性药物血药浓度升高，脂溶性药物血药浓度降低；血浆蛋白含量降低，且与药物的亲和力明显减弱，使血浆中游离型药物浓度升高；对作用于中枢神经系统、心血管系统等药物的敏感性升高。因此，老年人用药应特别慎重，用药剂量一般约为成人用量的 $3/4$ 。

另外，老年人由于记忆力减退等方面的原因，服药依从性较差，容易发生漏服、误服和过量服用等情况。因此，医务人员除需耐心解释用药目的、用法、用量及疗程外，还需加强用药监护，尽量简化治疗方案，使老年患者易于领会和接受。

(二) 体重及营养

机体体重因年龄和营养状态等因素而存在明显差异，不同年龄甚至相同年龄段的个体，因营养状态不同体重也会有明显差异，从而影响药物的作用。一般而言，当给予体型相差不大的两位患者等量药物时，体重较轻者血药浓度明显高于体重较重者；若体重相近而体型差别明显时，水溶性和脂溶性药物在两者体内的分布差别明显。

除此之外，还要特别注意营养不良者除体重较轻外，体内还缺乏蛋白质、维生素、矿物质等营养物质，使得血浆蛋白结合药物数量减少而出现血药浓度升高，肝药酶活性降低而发生半衰期延长等情况，进而机体表现出对药物的敏感性增高。因此，对严重营养不良患者临床用药时，应慎重选药并适当减少药量。

(三) 性别

性别不同的个体对药物的反应一般无明显区别。但应注意女性在一些特殊生理时期的用药注意事项：①月经期，避免应用强泻药和抗凝血药，以免引起盆腔充血和月经量过多；②妊娠期，尤其是在受孕后 $3\sim 12$ 周，胚胎各器官处于高度分化、迅速发育阶段时，用药更应慎重，既要考虑药物对孕妇正常妊娠是否有不利影响，也要考虑药物对胎儿是否会引起某些组织器官畸形；③临产期，禁用半衰期较长，且会随胎儿娩出后仍然在新生儿体内发生不良反应的药物和影响正常分娩的药物；④哺乳期，不能应用能随乳汁排泄而对婴儿产生不利影响的药物和影响乳汁分泌的药物。

(四) 个体差异

相同性别的个体在年龄、体重相似的情况下，多数人对药物的反应是相似的；但也有

少数人存在量或质的差异，称为个体差异。

量的差异表现为高敏性和耐受性。高敏性是指个体对某些药物特别敏感，应用较小剂量即可产生较强的药理效应，甚至发生中毒现象。耐受性是指长期应用某些药物后，个体对这些药物的敏感性降低，必须加大剂量才能产生应有的药理效应。极少数人在首次用药后发生耐受，称先天耐受性，多与遗传有关；多数人是在反复应用某种药物后出现耐受，称后天耐受性，可能与促进神经递质释放作用、酶诱导作用、人体组织对药物产生适应性等因素有关。质的差异可表现为特异质反应和变态反应。

（五）遗传因素

药物的药动学和药效学均可受遗传因素的影响，使药物作用出现个体差异。对药动学的影响主要表现在药物代谢的差异。例如，异烟肼在体内的代谢可根据灭活的快慢分为快代谢型和慢代谢型，继而影响药物血药浓度高低、药效强弱、药效维持时间长短等。遗传因素对药效学的影响表现为机体对药物的反应异常。例如，6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏者应用某些药物（如阿司匹林、伯氨喹、磺胺类、维生素 K 等）易发生溶血反应。因此，临床选择用药时应注意遗传因素对药物的影响。

（六）病理因素

机体的病理状态也会影响药物的药动学和药效学。例如，当肾功能减退时，以原形经肾排泄的药物自体内消除减慢，半衰期延长；当脑膜发生炎症时，血—脑屏障的通透性增加，有利于抗生素分布进入颅内发挥抗菌作用等，均属于病理因素对药动学的影响。例如，阿司匹林仅能降低发热机体体温，而对正常机体体温无影响；有机磷农药中毒患者对阿托品的耐受性增强而使用量增大等，均属于病理因素对药效学的影响。

拓展

安慰剂

安慰剂是一种不含任何药理成分，但在外形、颜色、味道等方面都与被试药物相同而实际并无药理活性也无不良反应的物质。安慰剂的应用主要是在评价新药疗效方面起重要作用，医务工作者通过采用双盲安慰剂对照试验，来排除假阳性疗效或假阳性不良反应。但应注意安慰剂不能滥用，否则，可能会破坏患者对医务人员的信任，甚至可能延误患者疾病的诊治而危及患者生命。

（七）心理因素

患者的心理因素（如情绪、对药物的信任、依赖程度、对医务人员的言语暗示、情感态度等）与药物的疗效关系密切。积极的心理因素可以提高药物对患者的疗效。研究发现，不具有药理活性的安慰剂对于头痛、高血压、神经官能症等症状，可获得 30%~50% 甚至更高比例的“疗效”，这显然是积极的心理因素起作用的结果。因此，临床用药不仅要重视药物的固有效应，同时也要重视影响患者用药的心理因素，鼓励患者树立战胜疾病的信心和乐观的人生态度，增强战胜疾病的意志。医务人员应耐心细致地讲解药物的疗效、不良反应及防治措施，讲清有特殊反应的药物的利弊，消除患者的心理顾虑，使患者

正确对待用药反应，从而取得患者信任，提高患者用药依从性，建立良好的医患、护患关系，以充分发挥积极的心理因素影响，取得满意的治疗效果。



本节小结

全面了解影响药物作用的因素，才能在临床工作中做到合理安全用药。药物方面的影响因素，包括药物剂量、药物剂型与化学结构、给药途径、给药时间和次数疗程、联合用药等；机体方面的影响因素，包括年龄、体重及营养、性别、个体差异、遗传因素、病理因素和心理因素。这些因素均可使药物作用增强或减弱。临床用药过程中为了发挥药物的最大疗效，避免或减少不良反应的发生，应充分考虑这些因素的影响。