



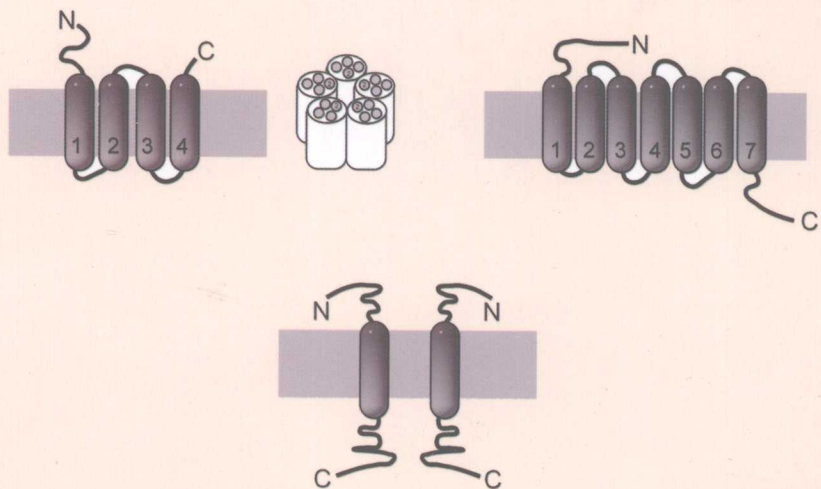
中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等中医药院校教材

供中医学各专业使用



药 理 学

孙建宁 王乃平 主编



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等中医药院校教材

案例版™

供中医学各相关专业使用

药 理 学

主 编 孙建宁 王乃平



科学出版社

北京

郑重声明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等中医药院校的教育现状,提高教学质量,培养具有创新精神和创新能力的中医人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在中医药学教育中,是培养高素质、实用型和创新型人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药理学:案例版 / 孙建宁,王乃平主编. —北京:科学出版社,2008
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等中医药院校教材
ISBN 978-7-03-021695-3

I. 药… II. ①孙… ②王… III. 药理学-中医学院-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 055457 号

责任编辑:方 霞 / 责任校对:张 琪

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年7月第一版 开本:850×1168 1/16

2008年7月第一次印刷 印张:19 1/2

印数:1—5 000 字数:556 000

定价:39.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈双青〉)

《药理学》编写人员

主 编 孙建宁 王乃平
副主编 洪 纓 侯建平 孟宪丽
韩 杨 林 棋

编 委 (按姓氏拼音排序)

白建平	大同大学医学院	韩 杨	长春中医药大学
洪 纓	北京中医药大学	侯建平	陕西中医学院
李廷利	黑龙江中医药大学	林 棋	山西中医学院
龙子江	安徽中医学院	孟宪丽	成都中医药大学
苗明三	河南中医学院	孙建宁	北京中医药大学
王乃平	广西中医学院	徐 立	南京中医药大学
薛 洁	新疆医科大学	于肯明	大同大学医学院
余日跃	江西中医学院	张恩户	陕西中医学院
赵 晖	首都医科大学		

前 言

《药理学》案例版是中国科学院教材建设专家委员会规划教材,在内容选择方面以教育部制定的《药理学课程基本要求》为依据,同时注意涵盖了全国中医执业医师资格考试的要求,不仅适用于我国高等中医药院校学生,也适用于临床医生和其他医学专业人员学习、参考。

药理学是医学与药学、基础医学与临床医学的桥梁学科。课程教学的主要目的是要求学生掌握药物的作用、临床应用、主要不良反应等,为临床合理用药奠定基础。由于课程自身的特点,即“五多”(药物多、药名多、作用多、用途多、不良反应多),且相互间因果关系尚存在不清晰的地方,同时药物的应用涉及大量临床知识,而药理学课程的开设通常是在学生未接触临床课之前,因此学生对药物所涉及的疾病较陌生,缺乏感性认识,不利于理解和记忆。学生常反映药理学难学、难记、难掌握,枯燥乏味等。现阶段各层次《药理学》教材大同小异,差别仅在于药物作用机制的深浅,始终未能在理论与实践相结合环节上有更多的尝试。

本教材针对基础药理学教学的需要,重视基础与临床相联系,采用了案例与教学内容相结合的编写形式,从临床病例中筛选出一些适宜药理学教学用的典型病例,这些病例,并不完全是临床上的完整病例,而是针对药理学教学特点和特定知识而选择的一些病例片断,将病例与药物的基本理论有机地结合起来,并以问题为导向,结合发病机制、诊断和治疗进行阐述,学习的重点仍然是药物的药理作用(含作用机制)、临床应用及不良反应。通过案例的导向,使学生能够灵活掌握所学理论,激发学生学习兴趣,变被动学习为主动学习,提高学生对药理学知识的掌握和运用。这是本教材的一种新的探索与尝试。同时教师可利用本教材,在教学中以典型病例为主线,在理论讲授中剖析案例,启发学生思考案例中所提出的有关药理学问题,包括药物的作用、用途、用法、用量、相互作用、不良反应及其防治。在这一环节中,将学生们学过的或正在学习的一些学科知识更加集中紧密地联系、融合在一起,避免了抽象的讲授,有利于锻炼学生发现、分析和解决实际问题的能力,提高课堂教学效果。

本教材在编写过程中,注意概念清楚、层次分明、由浅入深,尽量体现教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性。由于编写时间仓促,编者水平有限,书中难免有不尽完善之处,如有错漏,祈盼广大读者不吝指正,以求在教学中不断修正与提高。

孙建宁 王乃平

2008年3月5日

目 录

前言

第一篇 总 论

第 1 章 绪论	1	第二节 药物的作用机制	22
第 2 章 药物代谢动力学	4	第三节 药效学曲线及参数	24
第一节 药物通过生物膜的转运方式	4	第四节 构效关系	26
第二节 药物的体内过程	6	第五节 细胞信息传递系统与药物作用	26
第三节 房室模型	13	第 4 章 影响药物作用的因素	29
第四节 体内药物的药-时关系	14	第一节 药动学因素对药物作用的影响	29
第五节 药物消除动力学	15	第二节 机体因素对药物作用的影响	29
第六节 药物代谢动力学重要参数	17	第三节 联合用药及药物的相互作用	32
第 3 章 药物对机体的作用——药效学	21	第四节 连续用药问题	32
第一节 药物的作用	21		

第二篇 作用于外周神经系统的药物

第 5 章 传出神经药理学概述	34	第一节 M 受体阻断剂	49
第一节 传出神经系统分类	34	第二节 N ₁ 胆碱受体阻断药——神经节阻断药	51
第二节 胆碱能神经传递	35	第三节 N ₂ 胆碱受体阻断药——骨骼肌松弛药	51
第三节 去甲肾上腺素能神经传递	36	第 9 章 肾上腺素受体激动药	53
第四节 传出神经系统的生理功能	38	第一节 构效关系及分类	53
第五节 传出神经系统药物的作用环节与药物分类	39	第二节 α 受体激动药	54
第 6 章 胆碱受体激动药	41	第三节 α, β 受体激动药	57
第一节 M、N 胆碱受体激动药	41	第四节 β 受体激动药	59
第二节 M 胆碱受体激动药	42	第 10 章 肾上腺素受体阻断药	61
第三节 N 胆碱受体激动药	43	第一节 α 肾上腺素受体阻断药	61
第 7 章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	44	第二节 β 肾上腺素受体阻断药	63
第一节 胆碱酯酶	44	第三节 α, β 受体阻断药	66
第二节 抗胆碱酯酶药	44	第 11 章 局部麻醉药	67
第三节 胆碱酯酶复活药	47		
第 8 章 胆碱受体阻断药	49		

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第 12 章 全身麻醉药	70	第 13 章 镇静催眠药	76
第一节 吸入麻醉药	70	第一节 苯二氮草类	77
第二节 静脉麻醉药	73	第二节 巴比妥类	81
第三节 复合麻醉	75	第三节 其他镇静催眠药	83

第 14 章 抗癫痫药和抗惊厥药	85	第一节 水杨酸类	106
第一节 常用抗癫痫药	86	第二节 苯胺类	108
第二节 抗惊厥药	90	第三节 吡唑酮类	108
第 15 章 抗精神失常药	91	第四节 其他抗炎有机酸类	109
第一节 抗精神病药	91	第 18 章 镇痛药	111
第二节 抗躁狂症药	96	第一节 阿片生物碱类	111
第三节 抗抑郁药	97	第二节 人工合成镇痛药	114
第 16 章 抗震颤麻痹药	101	第三节 阿片受体阻断药	116
第一节 拟多巴胺类药	102	第 19 章 中枢兴奋药	118
第二节 胆碱受体阻断药	104	第一节 主要兴奋大脑皮质的药物	119
第 17 章 解热镇痛抗炎药	105	第二节 主要兴奋延髓呼吸中枢的药物	120

第四篇 作用于肾脏和心血管系统的药物

第 20 章 利尿药和脱水药	121	第三节 肾素-血管紧张素系统抑制药	150
第一节 利尿药	121	第四节 β 受体阻断药	152
第二节 脱水药	126	第五节 血管扩张药	152
第 21 章 抗高血压药	127	第六节 非苷类正性肌力药	153
第一节 抗高血压药物的分类	127	第七节 钙通道阻滞药	153
第二节 常用抗高血压药	128	第 24 章 抗心绞痛药	154
第三节 其他抗高血压药物	133	第一节 硝酸酯类	155
第四节 抗高血压药的应用原则	135	第二节 β 受体阻断药	157
第 22 章 抗心律失常药	136	第三节 钙通道阻滞药	158
第一节 心律失常的电生理学基础	136	第四节 其他抗心绞痛药	159
第二节 抗心律失常药物作用机制及分类	139	第五节 抗心绞痛药的联合应用	160
第三节 常用抗心律失常药	139	第 25 章 调血脂药	161
第四节 抗快速性心律失常药的应用	144	第一节 HMG-CoA 还原酶抑制药	162
第 23 章 治疗慢性心功能不全的药物	145	第二节 胆汁酸结合树脂	163
第一节 强心苷类药物	146	第三节 苯氧酸类	164
第二节 利尿药	150	第四节 烟酸类	165
		第五节 其他调血脂药	165

第五篇 作用于消化、呼吸系统和子宫的药物

第 26 章 消化系统药	167	第二节 祛痰药	179
第一节 治疗消化性溃疡药	167	第三节 平喘药	180
第二节 消化功能调节药	172	第 28 章 子宫平滑肌药	185
第 27 章 呼吸系统药	177	第一节 子宫平滑肌兴奋药	185
第一节 镇咳药	177	第二节 子宫平滑肌抑制药	187

第六篇 作用于血液及造血系统的药物

第 29 章 抗贫血药	189	第三节 抗血小板药	195
第 30 章 作用于凝血系统的药物	192	第四节 止血药	196
第一节 抗凝血药	192	第五节 血容量扩充剂	197
第二节 纤维蛋白溶解药	194		

第七篇 作用于内分泌系统的药物

第 31 章 肾上腺皮质激素类药物·····	198	第 33 章 降血糖药·····	211
第一节 糖皮质激素类药·····	199	第一节 胰岛素·····	211
第二节 盐皮质激素类药·····	205	第二节 口服降血糖药·····	213
第三节 促皮质素及皮质激素抑制药·····	205	第 34 章 性激素类药及避孕药·····	216
第 32 章 甲状腺激素及抗甲状腺药·····	206	第一节 雌激素类药物及雌激素拮抗药·····	216
第一节 甲状腺激素·····	206	第二节 孕激素类药·····	217
第二节 抗甲状腺药·····	208	第三节 雄激素类药和同化激素类·····	218

第八篇 作用于自体活性物质的药物

第 35 章 组胺及抗组胺药·····	220	第 36 章 5-羟色胺与 5-羟色胺受体阻断药·····	224
第一节 组胺及组胺受体激动药·····	220	第一节 5-羟色胺和 5-羟色胺受体激动药·····	224
第二节 抗组胺药·····	221	第二节 5-羟色胺受体阻断药·····	225
第三节 H ₂ 受体阻断药·····	223		

第九篇 化学治疗药物

第 37 章 抗菌药物概论·····	226	第 42 章 四环素类及氯霉素类抗生素·····	254
第一节 抗菌药物的基本概念和常用术语·····	226	第一节 四环素类抗生素·····	254
第二节 抗菌药物作用机制·····	227	第二节 氯霉素类抗生素·····	256
第三节 细菌耐药性的产生机制·····	228	第 43 章 抗真菌药和抗病毒药·····	258
第四节 抗菌药物的合理应用·····	229	第一节 抗真菌药·····	258
第 38 章 人工合成抗菌药·····	231	第二节 抗病毒药·····	260
第一节 喹诺酮类药物·····	231	第三节 抗艾滋病病毒药·····	262
第二节 磺胺类抗菌药·····	234	第 44 章 抗结核病药及抗麻风病药·····	264
第三节 其他合成抗菌药物·····	236	第一节 抗结核病药·····	264
第 39 章 β内酰胺类抗生素·····	238	第二节 抗麻风病药·····	268
第一节 作用机制及耐药机制·····	238	第 45 章 抗疟药·····	270
第二节 青霉素类抗生素·····	239	第一节 概述·····	270
第三节 头孢菌素类抗生素·····	241	第二节 常用抗疟药·····	271
第四节 其他 β内酰胺类抗生素·····	243	第 46 章 抗阿米巴病药与抗滴虫病药·····	274
第 40 章 大环内酯类、林可霉素类及其他抗 生素·····	245	第一节 抗阿米巴病药·····	274
第一节 大环内酯类抗生素·····	245	第二节 抗滴虫病药·····	276
第二节 林可霉素类·····	247	第 47 章 抗血吸虫病药和抗丝虫病药·····	277
第三节 万古霉素类·····	248	第一节 抗血吸虫病药·····	277
第 41 章 氨基糖苷类抗生素及多黏菌素类·····	249	第二节 抗丝虫病药·····	278
第一节 氨基糖苷类抗生素的共性·····	249	第 48 章 抗肠蠕虫药·····	280
第二节 各种氨基糖苷类抗生素的特点及 应用·····	251	第 49 章 抗恶性肿瘤药·····	283
第三节 多黏菌素类·····	252	第一节 抗恶性肿瘤药的作用机制、分类及 不良反应·····	283
		第二节 常用抗恶性肿瘤药·····	286
		第三节 抗肿瘤药物的应用原则·····	291

第十篇 作用于免疫系统的药物

第 50 章 免疫抑制药.....	292	第 51 章 免疫增强药.....	295
主要参考文献			298
常用药名索引			299

第一篇 总论

第一章 绪论

一、药理学的性质和任务

药理学(pharmacology)是研究药物和机体(包括病原体)相互作用及其作用规律的一门学科。药理学是基础医学与临床医学以及医学与药学的桥梁学科。一方面它运用基础医学理论知识,如生理学、生物化学、病理学、病理生理学、微生物学和免疫学等理论,阐明药物作用的原理,为临床防治疾病、合理用药奠定理论基础;另一方面,药理学又与生药学、植物化学、药物分析、药剂学组成了药理学学科,架起了医学和药学之间的桥梁。

药理学研究的主要对象为药物和机体。药物(drug)是指能够影响生物机体的生理功能和生化过程,用于疾病的预防、诊断和治疗的物质。古代药物来源于天然物质,包括植物、动物和矿物质。现代药物则主要来自天然物质中的有效成分和人工合成的化学物质。近代出现的生物技术药物是采用DNA重组技术、单克隆抗体技术或其他生物新技术研制成的蛋白质、抗体或核酸类药物。

药理学既研究药物对机体的作用和产生作用的机制,称药物效应动力学(pharmacodynamics, PD),简称药效学,也研究药物机体对药物的吸收、分布、代谢、排泄及其体内动态规律,称药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK),简称药动学。因此,药物代谢动力学和药物效应动力学成为药理学研究的两个基本内容。

药理学的学科任务是:第一,阐明药物的代谢动力学和效应动力学,作为临床药物治疗学的基础,指导临床合理用药,发挥药物最佳疗效,防治不良反应。第二,研究开发新药,发现药物新用途,为其提供安全、有效的药理学证据。第三,药理学研究为其他生命科学的研究提供重要的

科学依据和研究方法,对阐明生物机体的生物化学及生物物理学现象提供重要的科学资料。如受体的发现及其结构和功能的阐明就是通过药理学研究实现的。

二、药物与药理学的发展史

药理学的发展是与药物的发现、发展紧密联系在一起。远古时代的人们从生产、生活实践中认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,这些天然物质包括植物、动物和矿物等,在漫长的过程中,他们不断地积累这些物质,并它们来治疗疾病,在有文字以后,这些经验便被记录下来,世界上几个文化古国和民族都存留下关于医药的记载,例如埃及的《草纸文》,印度的《寿命吠陀》。我国早在公元一世纪前后就正式编撰了《神农本草经》,全书载药365种,其中不少药物仍沿用至今,如人参、甘草、当归、麻黄、大黄,其后历代均有修订、增补,愈臻完善。唐代的《新修本草》是我国第一部政府颁布的药典,也是世界上第一部由政府颁发的药典,全书共收载药物884种,比西方最早的《纽伦堡药典》早883年。明朝伟大医药学家李时珍历时27年,完成药理学巨著《本草纲目》,全书52卷,190万字,收药1892种,插图1160幅,药方11000条,已被翻译成英、日、德、俄、法、拉丁等7种文字,广为流传,成为世界重要的药理学文献之一,对促进我国和世界本草学的发展作出了极重要的贡献。

16世纪初,植物化学的研究和解剖、生理学的发展为现代药理学发展奠定了科学基础。一些生理学家用生理学方法研究药物中提出的成分的效用和毒性,成为药理学的先驱。瑞士医生Paracelsus(1493~1541)提出疾病是体内化合物紊乱的理论,并认为药物的作用是由其中有效活性成分产生的,他推广应用酊剂提取物(鸦片

酞)。英国解剖学家 W. Harvey(1578~1657)关于心脏功能和血液循环的伟大实验,开创了实验药理学新纪元。被誉为“药理学之父”的瑞士医生 Johann Jakob Wepfer(1620~1695)首次用动物实验研究药物的药理、毒理作用。

18 世纪,生理学的发展一方面提供了对于人体正常功能的认识,另一方面启示人们创造和利用新的方法进行实验,例如意大利生理学家 F. Fontana(1720~1805)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。这一结论为德国化学家 F. W. Serturmer(1783~1841)首先从罂粟中分离提纯吗啡所证实,纯化合物的出现解决了药理学研究中的精确定量重复给药问题,从而产生科学药理学。被誉为实验医学之父的法国生理学家 Claude Bernard(1813~1878)于 1856 年证实箭毒(arrow poison, curare)的作用部位不在神经或肌肉本身,而是在神经-肌肉接头,成为关于药物作用机制的最早研究。

药理学的发展与现代科学技术的发展紧密相关。19 世纪初,在化学和实验生理学发展的基础上,药物的研究和开发进入了一个崭新的阶段。药理学作为独立的学科应从德国 R. Buchheim(1820~1879)算起,他建立了第一个药理实验室,写出第一本药理教科书,也是世界上第一位药理学教授。其学生 O. Schmiedeberg(1838~1921)继续发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,被称为器官药理学。英国生理学家 J. N. Langley(1852~1925)从研究阿托品和匹罗卡品拮抗作用的结果提出“接受物质”概念,是受体学说最早的概念,为受体学说的建立奠定了基础。此后,药理学得到飞速发展。

进入 20 世纪后,药学工作者利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构作为新的药物来源,1909 年,德国人 P. Ehrlich 用新肺炎钠明治疗梅毒,创立了化学药物治疗传染病的新纪元。1932 年, G. Domagk 发现百浪多息能保护感染链球菌的小鼠。E. K. Marshall 证实百浪多息在体内被分解成磺胺起抗菌作用,于 1936 年开始用于临床。磺胺类药物生产和研究开辟了化学治疗的新篇章。1940 年,英国微生物学家 H. W. Florey 在 A. Flemming 研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素,从此,使化学治疗进入抗生素时代。20 世纪 30 年代至 20 世纪 60 年代是新药发明的鼎盛时期,除化疗药物外,还开发了许多作用于人体各组织、器官

系统,影响功能的药物。最突出的有抗高血压药、神经系统药物及甾体激素、非甾体抗炎药的研制开发。

近年来,随着生命科学基础理论和研究技术的发展,药理学各个分支学科和交叉学科都向分子水平发展,药理学已由过去的单一学科发展成为与生命科学各个领域如生理学、生物物理学、生物化学、分子生物学、免疫学、遗传学等紧密联系、相互渗透的综合学科。同时,药理学与其他研究药物的学科如药剂学、药物化学、药物分析密切相关,不断地向深度发展,向广度扩充。根据药物作用的系统不同,药理学研究领域又进一步分为神经、精神药理学、心血管药理学、呼吸药理学、免疫药理学、生殖药理学、内分泌药理学等;根据所研究的解剖学层次,出现了细胞药理学、分子药理学;根据相关学科和范围,出现了临床药理学、遗传药理学、生化药理学、数学药理学、中药药理学等;根据涉及的机体发育阶段,出现了围生期药理学、发育期药理学、老年药理学、妊娠药理学等。此外,还有药物经济学、药物流行病学等。药理学几乎渗透到了生命科学的所有领域。

新中国成立前,我国药理学工作者很少,科研工作主要是在中草药方面,如对麻黄、常山的研究,进展十分缓慢。新中国成立后,药理学研究工作得到发展。例如,20 世纪 50 年代开始对治疗血吸虫病的酒石酸锑钾的药物效应动力学和药物代谢动力学进行了更系统的研究,制定了合理的治疗方案,同时研制了安全有效并可口服的非锑剂抗血吸虫药吡喹酮;20 世纪 60 年代初,我国学者首先确认吗啡发挥镇痛作用的部位主要在丘脑第三脑室周围灰质;在中草药研究方面,我国相继开发了不少有效药物,尤其是抗疟药青蒿素的研制成功,受到世界关注。

三、新药开发与研究

新药是指化学结构、药物组成或药理作用不同于现有药品的药物。我国《药品管理法》规定“新药指我国未生产过的药品”;“已生产过的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂,亦属新药范围”。新药开发是一个非常严格而复杂的过程,药理研究是必不可少的关键步骤。新药的生物学评价,包括临床前药理、毒理评价和临床药理评价。临床前药理评价是在以符合《实验动物管理条例》的实验动物为研究对象的药物效应动力学、药物代谢动力

学及毒理学研究。对已经通过临床前有效性和安全性评价的新药,由于人和动物对药物的反应性及代谢过程等方面存在明显的种属差异,且由于目前检测手段的限制,一些药物的不良反应难以或无法在动物实验中准确观察,因此这些新药必须经过人体的临床试验,以对其安全性和疗效作出进一步评价。临床药理评价以人为对象,直接研究药物对人体的作用及其机制,观察药物的毒副作用。新药的临床试验一般分为四期。I期临床试验的对象主要是在健康成年志愿者,人数为10~30例。I期临床试验的目的是阐明药物的疗效,观察人体对新药的耐受程度,并通过药物代谢动力学研究,为II期临床试验提供合理的用药方案。II期临床试验为随机双盲对照临

床试验,观察对象为新药的适应证患者,在患者用药过程中观察新药的疗效及不良反应,观察病例不少于100对。III期临床试验为新药上市前扩大的临床试验阶段,目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察,应使用大量的患者,有的还在国际范围内进行,并以无对照试验为主。该试验需完成300例以上,有时可达数千人。新药通过该期临床试验后,方能被批准生产、上市。IV期临床试验为新药上市后的监测,是在广泛使用条件下考察疗效和不良反应,该期对最终确立新药的临床价值有重要意义。

(孙建宁)

第2章 药物代谢动力学

药物代谢动力学主要是研究机体处置药物过程的科学,也就是研究药物及其代谢物在体内吸收、分布、代谢、排泄过程,并运用数学原理和方法阐述药物在机体内的量变规律。

第一节 药物通过生物膜的转运方式

药物自给药部位吸收入血,自血循环分布到组织,最后通过各种途径排出体外,均涉及药物在体内的转运。药物在体内转运过程中

会遇到各种单层及复层的生物膜,如小肠上皮细胞、毛细血管壁、肾小管上皮细胞、血-脑屏障亚细胞膜等。生物膜具有流动性、镶嵌式脂质双层结构,蛋白质镶嵌在其中,蛋白质多为物质转运的载体、受体或酶,担负着物质转运或信息传递任务。生物膜的脂质特性使得一些药物可以溶于脂膜中,借助于浓度差从膜的一侧向另一侧转运。此外,在膜中还存在着一些孔道,使一些小分子化合物如水、尿素等通过。常见药物跨膜转运类型有被动转运和载体转运(图 2-1)。

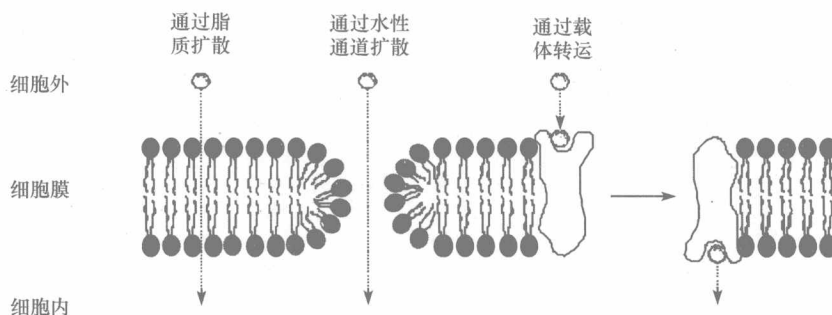


图 2-1 药物通过细胞膜的方式

一、被动转运

被动转运 (passive transport) 又称下山运动,是指大多数药物从膜浓度高的一侧,通过物理扩散过程,经生物膜向低浓度一侧转运的过程。被动转运的特点是:顺浓度梯度转运,即从高浓度向低浓度转运,转运速度与膜两侧浓度呈正比;不需要载体,无饱和现象和竞争抑制现象;扩散过程与细胞代谢无关,故不消耗能量,不受细胞代谢抑制剂的影响。被动转运主要有简单扩散和滤过两种方式。

(一) 简单扩散

非极性药物分子以其所具有的脂溶性溶解于细胞膜的脂质层,顺浓度差通过细胞膜称简单扩散 (simple diffusion),绝大多数药物按此种方式通过生物膜。其通过速度与膜两侧药物浓度差和药物脂溶度成正比。由于多数药物为弱酸

性或弱碱性化合物,在体内均不同程度地解离。分子状态(非解离型)药物疏水而亲脂,易通过细胞膜,离子状态药物极性高,不易通过细胞膜的脂质层,在考虑扩散速度时,必须了解非解离型和解离型的浓度比,这个比值取决于药物本身的解离常数和环境的 pH,其关系可用 Hader-son-Hasselbalch 公式表示。

1. 弱酸性药物



HA 为分子型药物, A^- 为离子型药物

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{HA}$$

式中 K_a 为解离常数。

双侧取负对数得:

$$-\lg K_a = -\lg[H^+] - \lg \frac{[A^-]}{HA}$$

因为 $-\lg K_a$ 为 pK_a , $-\lg[H^+]$ 为 pH 故:

$$\lg \frac{[A^-]}{HA} = pH - pK_a, \frac{[A^-]}{HA} = 10^{pH - pK_a}$$

2. 弱碱性药物



B 为分子型药物, BH^+ 为离子型药物。

$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$$

式中 K_a 为解离常数。

双侧取负对数得:

$$-\lg K_a = -\lg[H^+] - \lg \frac{[B]}{[BH^+]}$$

因为 $-\lg K_a$ 为 pK_a , $-\lg[H^+]$ 为 pH 故:

$$\lg \frac{[BH^+]}{[B]} = pK_a - pH, \frac{[BH^+]}{[B]} = 10^{pK_a - pH}$$

由此可见, pK_a 即弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时的溶液的 pH 。各药均有其固定的 pK_a 值。体液 pH 对弱酸或弱碱性药物解离的影响见图 2-2。当 pH 与 pK_a 值的差异以数学值增减时, 解离型药物与非解离型药物的浓度差异比值却相应地以指数值变化。药物所处体液 pH 的微小改变可以显著地改变药物的解离度, 从而影响药物在体内的转运。弱酸性药物在酸性环境中解离度小, 容易经膜转运。弱碱性药物在碱性环境中解离度小, 容易经膜转运。

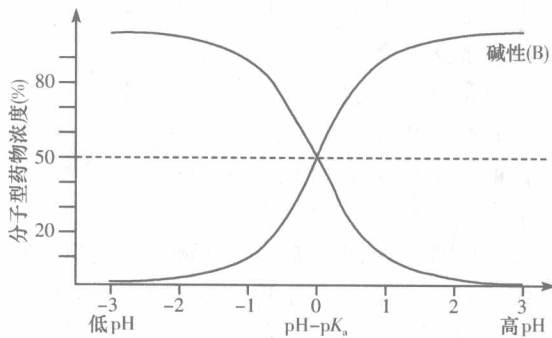


图 2-2 体液 pH 对弱酸或弱碱性药物解离的影响

膜两侧的 pH 不同往往会改变药物的转运方向。如弱酸性药物丙磺舒 $pK_a = 3.4$, 利用 Henderson-Hasselbalch 公式算得在血液 ($pH = 7.4$) 侧非离子型与离子型药物浓度比为 1:1000, 而在胃液 ($pH = 1.4$) 侧则为 1000:1, 达平衡时膜两侧总的药物浓度比为 1000:1, 说明弱酸性药物在胃内酸性环境中解离少, 易转运, 大部分药物被吸收入血。而对于弱碱性药物, 则出现相反的结果。

(二) 滤过

滤过指直径小于膜孔的水溶性药物, 借助膜两侧的流体静压或渗透压随体液通过细胞膜的水性通道 (aqueous channel) 由细胞膜的一侧到

达另一侧的转运方式。体内大多数细胞, 如结膜、肠道、泌尿道等上皮细胞膜的水性通道很小, 直径仅约 0.4~0.8nm, 只允许分子质量小于 100~150Da 的药物通过, 如锂离子 (Li^+)、甲醇、尿素等。相反, 大多数毛细血管上皮细胞间的孔隙较大, 直径可达 4nm 以上 (6~12nm), 分子质量大到 20 000~30 000Da 者也能通过, 故绝大多数药物均可经毛细血管上皮细胞间的孔隙滤过。但是, 脑内除了垂体、松果体、正中隆起、极后区、脉络丛外, 大部分毛细血管壁无孔隙, 药物不能以滤过方式通过这些毛细血管而进入脑组织内。

二、载体转运

许多细胞膜上具有特殊的跨膜蛋白, 控制体内的一些重要的内源性物质 (如糖、氨基酸、神经递质、金属离子) 和药物进出细胞。跨膜蛋白在细胞膜的一侧与药物或内源性物质结合后, 发生构型改变, 在细胞膜的另一侧将结合的内源性物质或药物释出。这种转运方式称为载体转运。载体转运的特点是对转运物质有选择性; 因药物必须与数量有限的载体结合才能通过细胞膜, 故具有饱和性; 结构相似的药物或内源性物质可竞争同一载体而具有竞争性, 并可发生竞争性抑制。载体转运主要发生在肾小管、胆管、血-脑屏障和胃肠道的药物转运。P-糖蛋白是一重要的主动运载体, 广泛存在于肾小管刷毛边层膜 (brush border membranes)、胆管、胃肠道和脑微血管, 在许多药物的吸收、分布和消除中发挥重要作用。载体转运主要有主动转运和易化扩散两种方式。

(一) 主动转运

主动转运 (active transport) 是药物以载体及需要能量的跨膜运动, 并不依赖于膜两侧的药物浓度差, 可逆浓度差、逆电位差而转运, 这种转运对体内代谢物质和神经递质的转运, 以及通过干扰这些物质而产生药理作用的药物有重要意义。主动转运多表现于药物自肾小管的分泌性排泄过程。有的药物通过神经细胞、脉络丛、肾小管细胞和肝细胞时是以主动转运方式进行的。

(二) 易化扩散

易化扩散 (facilitated diffusion) 这种载体转运方式与主动转运不同的是不需要能量, 属于顺浓度差、顺电位差的转运。这种需要载体、无代

谢能参与的转运效率也很高。维生素 B₁₂经胃肠道吸收、葡萄糖进入红细胞内、甲氨蝶呤进入白细胞等均以易化扩散方式转运。

第二节 药物的体内过程

药物自进入机体至离开机体,可分为几个过程,即吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion),又简称为ADME系统(图2-3)。

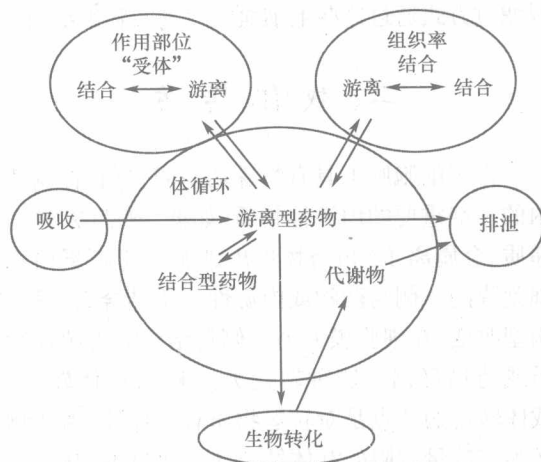


图 2-3 药物的体内过程示意图

一、吸 收

药物从给药部位进入血液循环的过程称为吸收,将药物直接注入血管内则无吸收过程。

(一) 药物自消化道的吸收

口服是最常用的给药途径,胃肠道黏膜吸收面广,缓慢蠕动增加药物与黏膜接触机会,小肠内适中的酸碱度(pH 5~8)对药物解离度影响小等因素均有利于药物的吸收。

大多数药物在胃肠道内是以简单扩散方式被吸收的。很多因素可影响胃肠道对药物的吸收,如胃排空速度直接影响到药物的吸收,胃排空慢会使止痛药、催眠药的药效出现推迟;食物对一些药物的吸收也有影响,进餐时服用林可霉素、利福平等药物则明显的降低药物的吸收,而饱餐时服用核黄素其吸收率反而比空腹时的吸收率高;药物的解离常数与脂溶性对药物吸收起到重要的作用,如地西洋为一弱碱,在胃内高度质子化,透过脂质膜吸收很困难。而醋氨酚为弱酸,在胃内几不被解离,很快吸收入血。药物的脂溶性也很大程度上影响药物的吸收,如巴比

妥、丙烯戊巴比妥及硫喷妥三种巴比妥的 pK_a 相似,但它们的脂溶性相差较大,分别为 0.7、23.3 及 >100.0,它们在胃内的吸收分别为 4%、30% 及 46%。此外,胃肠道分泌的酸和酶以及肠道内菌群的生化作用均可能在药物未被吸收时即使之破坏,如一些青霉素类抗生素因被胃酸迅速灭活而口服无效,多肽类激素如胰岛素在肠内被水解而必须采用非胃肠道途径给药。

药物从胃肠道吸收后,通过门静脉进入肝脏,如果肝脏对其代谢能力很强,或由胆汁排泄的量,则使进入全身血循环内的有效药物量明显减少,这种作用称为首过消除(first pass elimination),也称首过代谢(first pass metabolism)或首关效应(first pass effect)。有的药物在被吸收进入肠壁细胞内而被代谢一部分也属首过消除。如硝酸甘油的首过消除可灭活 90%,口服疗效差,而需改用舌下给药。已知具有明显首过消除的药物有氯丙嗪、乙酰水杨酸、异丙肾上腺素、镇痛新、普萘洛尔、哌替啶等。

舌下给药通过颊黏膜血管吸收,可避免口服后被肝脏迅速代谢。如硝酸甘油,口服被胃肠道吸收后通过肝脏时被代谢失活达 90%,只有少数药物能达到全身循环,舌下给药很大程度上避免首过消除,应用比口服小得多的剂量即可有效。直肠给药也可在一定程度上避免。直肠中、下段的毛细血管血液流入下痔静脉和中痔静脉,然后进入下腔静脉,其间不经过肝脏。若以栓剂塞入上段直肠,则吸收后经上痔静脉进入门静脉系统,而且上痔静脉和中痔静脉间有广泛的侧支循环,故直肠给药时 60% 给药量不经过肝门静脉而直达体循环,故药物的首关效应较少。

(二) 药物自肺的呼吸

吸入给药能产生局部或全身治疗作用,除了气态麻醉药和其他一些治疗性气体经吸入给药外,容易气化的药物也可采用吸入途径给药,如沙丁胺醇(salbutamol)。有的药物难溶于一般溶剂,水溶液又不稳定,如色甘酸钠(cromolyn sodium),可制成直径约 5 μ m 的极微细粉末以特制的吸入剂气雾吸入。由于肺泡表面积很大,肺血流量丰富,因此,肺部给药能迅速吸收,而且吸收后的药物直接进入血液循环,不经受肝的首过效应。

(三) 注射药物的吸收

注射给药方法有静脉、肌内、皮下、鞘内、与

关节腔内注射等数种,除关节腔内注射及局部麻醉药外,注射给药一般产生全身作用。静脉注射可使药物迅速而准确地进入体循环,没有吸收过程,广泛用于麻醉药、急症、治疗指数小的药物,以及不易吸收或吸收不规则的药物,特别用于对组织有刺激性或经过其他途径被代谢的药物。肌肉或皮下注射给药是目前非胃肠道给药最常见的方法。肌内注射有吸收过程,药物先经结缔组织扩散,再经毛细血管和淋巴进入血液循环。影响肌内注射药物吸收的因素比口服少,但有些药物肌内注射吸收缓慢而不完全,如地高辛和奎尼丁等药物肌内注射的吸收不比口服好,口服 50mg 氯氮草的最大血药浓度值比同剂量肌内注射高 75%。由于皮下组织血管较少,血流速度比肌肉组织慢,故皮下注射药物的吸收较肌内注射慢,有些甚至比口服慢。

(四) 药物自皮肤的吸收

皮肤用药常起保护皮肤与局部治疗作用,药物渗透通过皮肤吸收进入血液循环也可产生全身治疗作用,如硝苯地平贴皮剂以达到持久的全身疗效,硝酸甘油制成缓释贴皮剂预防心绞痛发作。在皮肤给药时,应注意药物是否可以吸收入血,吸收的量多少,特别是当病变面积大、使用激素类药、毒性较大的药或小儿用药的情况下,应特别注意。

二、分 布

药物从给药部位吸收进入血液循环后,随血流分布到全身的各个组织器官,这种药物在血液和组织之间的转运现象称为分布。药物的组织分布过程见图 2-4。

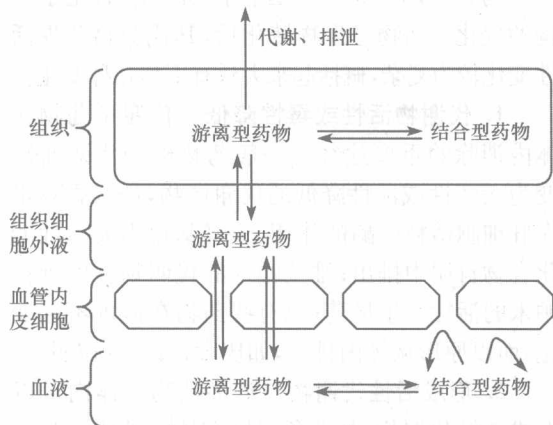


图 2-4 药物的组织分布过程

药物在体内的分布受很多因素影响,影响药物组织分布的主要因素有以下几个方面。

(一) 药物-血浆蛋白结合率

大多数药物在血浆中均可与血浆蛋白不同程度地结合而形成结合型药物,它与未结合的游离型药物同时存在于血液中,并以一定百分数的结合率而达到平衡。只有游离型药物可透过血管壁分布到作用部位发挥作用,绝大多数药物也只有游离型可被机体代谢和排泄,结合型药物不能跨膜转运,成为药物在血液中的一种暂时储存形式,但因为结合是可逆性的,当血浆中游离型药物浓度随着分布、消除而降低时,部分结合型药物可解离为游离型,两者处于动态平衡。

药物与血浆蛋白可逆性结合会影响药物在体内的分布、转运速度以及作用强度和消除速率。血浆中的白蛋白有一定的含量,且与药物结合的部位也有限,因此结合率高的药物在结合部位达到饱和后,如继续稍增药量,将导致血浆中的游离型药物浓度大增,进而可引起毒性反应。

药物与血浆蛋白结合的特异性低,因同时应用两个结合于同一结合点上的与血浆蛋白结合率都很高的药物,就可发生竞争性置换的相互作用,导致血浆中游离型药物的浓度增加,而使药物作用增强或产生毒性反应。如口服结合率高达 99% 抗凝血药华法林后,再服结合率为 98% 的保泰松,结合型的华法林被置换出来,使血浆内游离药物浓度明显增加,抗凝作用增强,可造成严重的出血,甚至危及生命。药物与内源性化合物也可在血浆蛋白结合部位发生竞争性置换作用,如磺胺异噁唑可将胆红素从血浆蛋白结合部位上置换出来,因此,新生儿使用该药可发生致死性胆红素脑病。

此外,血浆蛋白含量过低(如慢性肾炎、肝硬化患者)或变质(如尿毒症时),都会影响药物的结合率而改变血浆中自由型药物的浓度。某些药物在老年人呈现较强的作用,部分原因与老年人血浆蛋白含量减少有关。

(二) 组织血流量

进入血液循环的药物必须随左心室输出的血流转运至不同的组织器官中,在血流量丰富的组织器官中药物的分布就迅速而且数量更多,所以流经各组织器官的动脉血流量是影响分布的一个重要因素。如肝、肾、脑、肺等血流丰富的器官药物分布较快,尤其是在分布的早期,随后还

可再分布 (redistribution)。例如静脉注射麻醉药硫喷妥钠, 首先分布到血流丰富的脑组织发挥作用, 随后由于其脂溶性高又向脂肪组织转移, 以致病人迅速苏醒, 这种现象称为药物在体内的再分布。

(三) 组织细胞结合

药物与组织细胞结合是由于药物与某些组织细胞成分具有特殊的亲和力, 药物在这些组织中的浓度高于血浆游离药物浓度, 使药物的分布具有一定的选择性, 如碘主要集中在甲状腺; 钙沉积于骨骼; 长春花生物碱可与组织中的微管蛋白结合, 微管蛋白浓度高的组织往往药物含量高; 弱碱性药物可与酸性磷脂结合, 从而在酸性磷脂含量高的组织中分布更多等。

(四) 体液 pH 和药物解离度

由于各种体液的 pH 不同 (细胞内液 pH 为 7.0, 细胞外液 pH 为 7.4) 弱酸性药物在较碱性的细胞外液中解离增多, 因而细胞外液浓度高于细胞内液, 升高血液 pH 可使弱酸性药物由细胞内向细胞外转运, 降低血液 pH 则使弱酸性药物向细胞内转移, 弱碱性药物则相反, 易进入细胞, 且在细胞内解离型者多, 不易透出, 故细胞内浓度略高。如改变血液的 pH, 也可相应地改变其原有的分布特点。

(五) 体内屏障

机体的各种屏障, 如血-脑屏障 (blood-brain-barrier)、胎盘屏障 (placental barrier) 等, 它们可影响药物的分布, 较重要的是血-脑屏障。

血-脑屏障是血液与脑细胞、血液与脑脊液、脑脊液与脑细胞之间的三种隔膜的总称。这些膜的细胞间联结比较紧密, 且毛细血管外表面积平均为星形胶质细胞包围, 这种特殊结构形成的屏障能阻碍许多大分子、水溶性或解离型药物通过, 只有脂溶性高的药物才能以简单扩散的方式通过血-脑屏障。血-脑屏障的通透性也并非一成不变, 如脑膜炎症可以增加血-脑屏障的通透性, 使青霉素在脑脊液中达到有效治疗浓度, 而青霉素在健康人即使注射大剂量也难以进入脑脊液。

胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障称为胎盘屏障。胎盘对药物的转运并无屏障作用, 因为胎盘对药物的通透性与一般的毛细血管无明显差别, 几乎所有的药物都能穿透胎盘进入胎儿体内。药物进入胎盘后, 即在胎儿体内循环, 并很

快在胎盘和胎儿之间达到平衡, 此时, 胎儿血液和组织内的药物浓度通常和母亲的血浆药物浓度相似。因此, 孕妇应禁用可引起畸胎或对胎儿有毒性的药物, 对其他药物也应十分审慎。

三、代 谢

(一) 药物代谢步骤

药物代谢是指药物在体内所经历的化学结构的变化。一般将药物代谢分为相互衔接的两个过程, 即 I 相反应和 II 相反应。

I 相反应是导入功能基的反应, 是母体药物分子本身通过氧化、还原、水解等途径引入极性基团的过程, 通过引入或脱去功能基团 ($-OH$, $-NH_2$, $-SH$) 使原形药生成极性增高的代谢产物。若 I 相反应产物具有足够的极性, 则易被肾脏排泄。但许多 I 相代谢物并不被迅速排泄, 而是进入 II 相反应。II 相反应为结合反应, I 相反应产物与内源性物质 (葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等) 结合、或经甲基化、乙酰化后生成水溶性大、极性高、药惰性的化合物, 易于排出体外。大量药物的代谢是经 I、II 两相反应先后连续进行。但也有例外, 如异烟肼 (isoniazid) 代谢时, 是先由其结构中的酰肼部分经 II 相反应 (乙酰化) 生成氮位乙酰基结合物 (N-乙酰异烟肼) 后再进行 I 相反应 (水解), 生成肝脏毒性代谢产物乙酰肼和乙酸。

一般来说, 经 II 相反应所生成的结合物为极性分子, 易经肾脏排泄, 且多无活性。但经 II 相结合反应产物不都是无活性的, 前述异烟肼经氮位乙酰化反应后生成肝毒性代谢产物便是一例。

(二) 药物代谢的作用

药物代谢是指药物在体内所经历的化学结构的变化。药物经生物转化后, 其代谢物药理活性变化较为复杂, 概括起来大致有下列几种变化。

1. 代谢物活性或毒性降低 代谢是药物在体内消除的重要途径。一般药物可经代谢而转变为无活性或活性降低的代谢产物, 如双香豆素在肝细胞微粒体酶的作用下, 羟基化为无活性的化合物自尿中排出; 维拉帕米的代谢物去甲维拉帕米的活性小于母药; 也有些药物在体内不起变化, 而以原形从体内排出, 如庆大霉素、苏拉明等。

2. 形成活性代谢物 许多药物在体内可以形成活性代谢物, 如普鲁卡因在体内被代谢为乙酰普鲁卡因胺, 两者抗心律失常的活性相当, 只