

医学笔记系列丛书

考试不能没有智慧

学习不能没有方法

生活不能没有乐趣

青春不能没有梦想

药理学笔记

第2版

主编 魏保生

编写 傲视鼎考试与辅导高分研究组

【板书与教案栏=你的万能听诊器】如影随形配规划，听课时候手不忙

【词汇与解释栏=你的招牌手术刀】医学词汇全拿下，走遍世界处处狂

【测试与考研栏=你的诊断叩诊锤】毕业考研都通过，金榜题名在考场

【锦囊妙“记”框=你的速效救心丸】歌诀打油顺口溜，趣味轻松战遗忘

【轻松一刻框=你的笑气氧化亚氮】都说学医太枯燥，谁知也能笑得欢

【助记图表框=你的彩色多普勒】浓缩教材书变薄，模块自导不夸张

【随想心得框=你的必需维生素】边学边想效率高，迟早都能用得上



科学出版社
www.sciencepress.com

附赠20元网络学习卡

医学笔记系列丛书

内 容 简 介

药理学笔记

第2版

主 编 魏保生

北京大学医学和 Syracuse 大学(美国)信息管理双硕士

编 写 傲视鼎考试与辅导高分研究组

编 委

牛焕香 魏保生 白秀萍 蒋 锋
魏立强 贾竹清 齐 欢

其他参与编写人员

刘 颖 尤 蔚 洪 惠 魏 云
周 翠

科 学 出 版 社

北 京

版权所有 侵权必究

随书赠送医学教育网价值 20 元的网络学习卡(见封三),凡无此卡者为非法出版物。

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303

内 容 简 介

《医学笔记系列丛书》是傲视鼎考试与辅导高分研究组医学学习模式——“模块自导”和复习考试方法——“两点三步法”的延续和升华。本着“青春不能没有梦想,生活不能没有乐趣;学习不能没有方法,考试不能没有智慧”的宗旨,从枯燥中寻找趣味,在琐碎中提炼精华,于考试中练就高分,从零散中挖掘规律,在成长中迈向成功,于寂寞中造就出众,为您在成为名医的道路上助一臂之力!

本书作为《医学笔记系列丛书》之一,结构概括为“三栏四框”。①板书与教案栏:严格与国家级教材配套,省去记录时间,集中听课,从而效率倍增;②词汇与解释栏:采取各种记忆词汇的诀窍,掌握医学专业词汇,提高竞争实力;③测试与考研栏:众采著名医学院校和西医综合统考考研真题,高效指导考研方向;④锦囊妙“记”框:通过趣味歌诀、无厘头打油诗和顺口溜,巧妙和快速记忆枯燥知识;⑤轻松一刻框:精选中外幽默笑话,激活麻痹和沉闷的神经;⑥助记图表框:浓缩精华,使教材变薄但又不遗漏知识点,去粗取精、去繁就简;⑦随想心得框:留给您的私人空间,边学边想,真正地把书本知识变成自己的知识。

本书是各大、中专院校医学生专业知识学习、记忆及应考的必备书,同时也可作为医学院校老师备课和教学的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药理学笔记 / 魏保生主编. —2 版. —北京:科学出版社,2009

(医学笔记系列丛书)

ISBN 978-7-03-023223-6

I. 药… II. 魏… III. 药理学—医学院校—教学参考资料 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 162229 号

策划编辑:王 晖 / 责任编辑:农 芳 / 责任校对:陈玉凤

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>

丽 源 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 1 月第 二 版 印张:18

2009 年 1 月第四次印刷 字数:525 000

印数:13 001—19 000

定价:29.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

左手毕业, 右手考研

——向沉重的学习负担宣战: 用一个月的时间完成一个学期的课程!

人命关天, 选择了学医, 就注定了你人生的不平凡, 不管你有没有意识到, 你正在走上一条高尚、伟大但又风险重重的职业道路, 一条需要努力奉献同时更需要聪明才智的人生之旅。

然而, 三年或五年的时间并不能使你自然而然地成为一个妙手回春的杏林神医, 除了教材、老师, 你同时需要一套(本)帮助你轻松、高效地掌握医学知识的优秀辅导丛书, 傲视鼎本着“青春不能没有梦想, 生活不能没有乐趣; 学习不能没有方法, 考试不能没有智慧”的宗旨, 向你倾情奉献《医学笔记系列丛书》。

在介绍本套丛书之前, 先来看看学习医学的过程, 简单地讲, 可以概括为下面的公式:

理解 $\leftrightarrow$ 记忆 $\leftrightarrow$ 应试(或者应用)

具体地讲, 最初, 学习医学的第一步是对医学知识(课本、老师的讲授和参考书等)的理解, 其次是将记忆转化成为自己的东西, 然后是应试(各种考试)检验并在实践中应用(这便是一个应届毕业生成为一名医生所要走的路)。与此同时, 在应用中加深理解, 强化记忆, 循环往复, 使你的医学水平越来越高。

在这个循环过程中, 妨碍你学习的情况可能发生在任何一步: 没有很好地理解, 是很难记忆枯燥的医学知识的; 没有基本的对基础知识的记忆, 根本谈不上理解; 没有目的的死记硬背或者想记住所有的知识, 在考试或者临床中必然失败。正如我最初学习的时候, 一个绪论居然看了整整3天!

既然如此, 如何才能有效地做好以上各步, 是每一个学生首先要考虑的问题, 而不是盲目地以为只要下功夫就可以大功告成。结合我们的学习经验和本套笔记系列, 谈谈如何做好这每一步:

第一, 针对理解这一关, 要做到系统化和条理化。

首先我们看一看新版教材的厚度(见右表):

最厚的外科学是957页! 你不可能也没有必要把这957页的书全部背下来。本套笔记中的第一栏就是【板书与教案栏——浓缩教材精华, 打破听记矛盾】, 已经帮助你完成了这项庞大的任务。整套丛书采用挂线表的形式使得知识点一目了然, 层次结构清晰, 真正做到了医学知识的系统化和条理化。在阅读本套笔记的过程中, 你可以随时提纲挈领, 把握医学知识的脉络。由于在阅读叙述冗长的教材时, 我们往往看了后面, 忘了前面; 而老师的讲述或者多媒体都是一带而过, 不是太快就是太笼统, 不利于你的理解。为了克服这些缺点, 我们的这套笔记系列非常注意知识的“讲授性”, 换言之, 就是不像那些一般的辅导书只是把教

书名	最新版页数
病理学	392
生物化学	576
妇产科学	444
组织学与胚胎学	293
生理学	428
儿科学	477
病理生理学	299
医学免疫学	297
医学细胞生物学	405
医学分子生物学	334
解剖学	375
医学微生物学	357
诊断学	620
药理学	533
外科学	957
内科学	909

材的大小标题摘抄一遍,我们非常注重知识的细节,因此,可以代替课本。同时,在课堂上你可以省下宝贵的时间去集中精力听讲,达到事半功倍的效果。

第二,针对记忆这一关,要做到趣味化和简单化。

在全面把握章节的内容后,剩下的就是如何记忆了。这是学习的中心环节。尤其针对医学学科知识点分散、没有普遍规律和内容繁多等特点,养成良好的记忆习惯和形成良好的记忆方法就显得格外重要。

【助记图表框 = 你的彩色多普勒】浓缩精华使教材变薄但又不遗漏知识点,去粗取精、去繁就简,能够帮助你对比地记忆。例如四种心音的比较:

	第一心音(S_1)	第二心音(S_2)	第三心音(S_3)	第四心音(S_4)
时相	心室等容收缩期	心室等容舒张期	心室快速充盈期末	心室舒张末期
心电图位置	QRS 波群开始后 0.02 ~ 0.04s	T 波终末或稍后	T 波后 0.12 ~ 0.18s	QRS 波群前 0.06 ~ 0.08s
产生机制	二尖瓣和三尖瓣的 关闭	血流突然减速,主动 脉瓣和肺动脉瓣 关闭	血流冲击室壁(房室 瓣、腱索和乳头肌)	心房收缩,房室瓣及 相关结构突然紧张 振动
听 诊 特 点	音调	较低钝	较高而脆	低钝而重浊
	强度	较响	较 S_1 弱	弱
	历时	较长(0.1s)	较短(0.08s)	短(0.04s)
	最响部位	心尖部	心底部	仰卧位心尖部及其内上方
	临床意义	正常成分	正常成分	部分正常儿童和青少年 正常情况下听不到

【锦囊妙“记”框 = 你的速效救心丸】通过趣味歌诀、无厘头打油诗和顺口溜,巧妙和快速记忆枯燥知识。这样使枯燥的知识的编排变得有节律、有韵味,激发你的学习兴趣。下面是一些例子:

【锦囊妙“记”】面

解剖学有三断面,矢状纵切分左右,冠状分开前后,横断上下水平面。

【锦囊妙“记”】骨的数目

头颅躯干和四肢,二百零六人人有。脑面颅骨二十三,五十一块躯干留。

四肢一百二十六,耳里六块小骨头。

【锦囊妙“记”】肝炎病毒

甲乙丙丁戊五型,一般消毒不可行。丁无衣壳仅有核,与乙同在才发病。

【锦囊妙“记”】蛋白质分子结构

一级氨基酸葡串,二级折叠万螺旋。三级空间整条链,四级亚基抱成团。

当然,更多更好的记忆方法,请参考我们已经出版的《点石成金——医学知识记忆与考试一点通》系列。

同时,【轻松一刻框 = 你的笑气氧化亚氮】精选中外幽默笑话,激活麻痹和沉闷的神经,2000 多个笑话、幽默和讽刺可以使你暂时忘记学习的烦恼和沉闷,然后,你可以更加精神百倍地投入到学习当中。以下是两个例子,可以先领略一下笑的滋味:

【橘子、香蕉和葡萄】

一位外国旅游者参观果园,他边走边吹牛说:“在我国,橘子看上去就像足球,香蕉树就像铁塔……”

正当他一边吹牛,一边装腔作势仰头后退时,突然绊倒在一堆西瓜上。这时,果园的一位果农大声说道:“当心我们的葡萄!”

【神奇的机器】

美国人说:“我们美国人发明了一种机器,只要把一头猪推进机器的这一边,然后转动机器手柄,腊肠就从另一边源源而出。”

法国人说:“这种机器在法国早已改进。如果腊肠不合口味,只要倒转机器手柄,猪又会从原先那边退出来。”

第三,针对应试(应用)这一关,要做到精练化和目的化。

学习的最终目的就是为了应用(包括考试),记得我在学习英语的时候,背了那么多的单词和阅读了那么多的英文原版小说,可是,我连3级都考不过,原来自己的知识都是零散和泛泛的,就像一个练习了多年基本功的习武者,没有人指点,连对手一个简单的招式都不能破解。现在,对于一个应届生来说,一方面是应付期中和期末的考试,以便能够毕业;另一方面,还要准备毕业后考研,尽管不是你愿意的,但是就业的形式迫使你这么做。

【测试与考研栏 = 你的诊断叩诊锤】众采著名医学院校和西医综合统考考研真题,高效指导考研方向,名词解释部分全部用英语的形式给出,以适应考试对英语的日趋重视。

第四,提高综合素质,在不断总结中进步和成长。

【词汇与解释栏 = 你的招牌手术刀】采取各种记忆词汇的诀窍,掌握医学专业词汇。

【随想心得框 = 你的必需维生素】留给你的私人空间,边学边想,真正地把书本知识变成自己的知识。

总而言之,本套笔记系列丛书可以用下面的顺口溜概括:

【板书与教案栏 = 你的万能听诊器】如影随形配规划,听课时候手不忙

【词汇与解释栏 = 你的精致手术刀】医学词汇全拿下,走遍世界处处狂

【测试与考研栏 = 你的诊断叩诊锤】毕业考研都通过,金榜题名在考场

【锦囊妙“记”框 = 你的速效救心丸】歌诀打油顺口溜,趣味轻松战遗忘

【轻松一刻框 = 你的笑气氧化亚氮】都说学医太枯燥,谁知也能笑得欢

【助记图表框 = 你的彩色多普勒】浓缩教材书变薄,模块自导不夸张

【随想心得框 = 你的必需维生素】边学边想效率高,迟早都能用得上

《医学笔记系列丛书》从枯燥中寻找趣味,在琐碎中提炼精华,于考试中练就高分,从零散中挖掘规律,在成长中迈向成功,于寂寞中造就出众,在成为名医的道路上助你一臂之力!

魏保生

目 录

第一章 药理学总论——绪言	(1)
第二章 药物代谢动力学	(3)
第三章 药物效应动力学	(11)
第四章 影响药物效应的因素	(17)
第五章 传出神经系统药理概论	(20)
第六章 胆碱受体激动药	(25)
第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(28)
第八章 胆碱受体阻断药(Ⅰ)——M胆碱受体阻断药	(34)
第九章 胆碱受体阻断药(Ⅱ)——N胆碱受体阻断药	(40)
第十章 肾上腺素受体激动药	(42)
第十一章 肾上腺素受体阻断药	(50)
第十二章 中枢神经系统药理学概论	(56)
第十三章 全身麻醉药	(59)
第十四章 局部麻醉药	(64)
第十五章 镇静催眠药	(70)
第十六章 抗癫痫药和抗惊厥药	(73)
第十七章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	(80)
第十八章 抗精神失常药	(88)
第十九章 镇痛药	(96)
第二十章 解热镇痛抗炎药	(103)
第二十一章 离子通道概论及钙通道阻滞药	(109)
第二十二章 抗心律失常药	(114)
第二十三章 肾素-血管紧张素系统药理	(121)
第二十四章 利尿药和脱水药	(124)
第二十五章 抗高血压药	(130)
第二十六章 治疗充血性心力衰竭的药物	(138)
第二十七章 抗心绞痛药	(148)
第二十八章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	(154)
第二十九章 作用于血液及造血器官的药物	(160)
第三十章 影响自体活性物质的药物	(167)
第三十一章 作用于呼吸系统的药物	(176)
第三十二章 作用于消化系统的药物	(181)
第三十三章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(188)
第三十四章 性激素类药及避孕药	(191)

第三十五章 肾上腺皮质激素类药物	(196)
第三十六章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(204)
第三十七章 胰岛素及口服降血糖药	(208)
第三十八章 抗菌药物概论	(214)
第三十九章 β -内酰胺类抗生素	(219)
第四十章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(225)
第四十一章 氨基糖苷类抗生素	(230)
第四十二章 四环素类及氯霉素类抗生素	(234)
第四十三章 人工合成抗菌药	(239)
第四十四章 抗病毒药和抗真菌药	(247)
第四十五章 抗结核病药	(256)
第四十六章 抗寄生虫药	(261)
第四十七章 抗恶性肿瘤药物	(266)
第四十八章 影响免疫功能的药物	(273)
第四十九章 基因治疗药物	(277)

第一章 药理学总论——绪言

板书与教案栏——浓缩教材精华，打破听记矛盾

一、药理学的性质与任务

1. 药物的定义:指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态,可用以预防、诊断和治疗疾病的化学物质。
2. 毒物的定义:较小剂量即对机体产生毒害作用、损害人体健康的化学物质,任何药物剂量过大都可产生毒性反应。
3. 药理学的定义:是研究药物与机体(含病原体)相互作用及作用规律的学科,包括药效学和药动学。
 - (1) 阐明药物的作用及作用机制,为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据。
 - (2) 研究开发新药,发现药物的新用途。
 - (3) 为其他生命科学的研究探索提供重要的科学依据和研究方法。
4. 药理学的任务
 - (1) 实验药理学方法
 - 1) 以健康动物(包括清醒动物和麻醉动物)和正常器官、组织、细胞、亚细胞、受体分子和离子通道等为实验对象,进行药物效应动力学和药物代谢动力学的研究。
 - 2) 对分析药物作用、作用机制及药物代谢动力学过程具有重要意义。
 - (2) 实验治疗学方法
 - 1) 是以病理模型动物或组织器官为实验对象,观察药物治疗作用的一种方法。
 - 2) 既可在整体进行,也可用培养的细菌、寄生虫及肿瘤细胞等方法在体外进行。
 - (3) 临床药理学方法:以健康志愿者或病人为对象,研究药物的药效学、药动学和药物的不良反应,并对药物的疗效和安全性进行评价,促进新药开发,推动药物治疗学的发展,确保合理用药。
5. 药理学的实验方法

二、药物与药理学的发展

1. 药物学阶段:中国的《神农本草经》、《本草纲目》等为药物学的发展做出了重要的贡献。
2. 药理学的发展
 - (1) 英国 J. N. Langley 提出受体学说。



【不能换】 有一个特别爱读书的人,不管拿上什么书马上翻开就读。

因此,人家都称他为书迷。

长期下去,他妻子烦了,叹道:“你这个书迷,对书那么好,拿起来爱不释手,你对我有对书的感情就好了。”

书迷不慌不忙地说:“书我看完一本,再换一本,对你,我能像读书一样换吗?”

(2) 20 世纪药理学新领域及新药的发现如抗生素、抗精神病药、抗高血压药、镇痛药、基因工程药等。

(3) 药理学从实验药理学到器官药理学, 进一步发展到分子药理学, 并出现了许多药理学分支。

三、新药开发与研究

1. 新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。

2. 新药研究过程大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测三个阶段。

3. 临床前研究

(1) 主要由药物化学和药理学两部分内容组成。

(2) 药物化学包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等。

(3) 药理学包括以符合《实验动物管理条例》的实验动物为研究对象的药效学、药代动力学及毒理学研究。

(4) 由于人和动物对药物的反应性存在着明显的种属差异, 且一些难以量化的药物不良反应由于目前检测手段的限制, 最终必须依靠以人为研究对象的临床药理研究才能对药物做出准确的评估。

词汇与解释栏——扫荡医学词汇, 添加竞争虎翼

absorption[əb'sɔ:ʃən]n. 吸收; absorb 吸收(动词)→absorption; 再如: describe 描述→description(名词)

abuse[ə'bju:z]n. 滥用; ab 不 + use 用→不好好用→滥用

acetaminophen[ə'si'tæminəʃən]n. 对乙酰氨基酚; acet 酰基, 醋 + amino 氨基 + phen 酚

acid['æsid]n. 酸; 与 base(碱)相对

测试与考研栏——驰骋考研战场, 成就高分能手

一、名词解释

1. pharmacodynamics

(山西医科大学, 2001)

2. pharmacokinetics

(北京大学, 1998)

二、问答题

举例说明分子生物学技术用于药理学研究的优越性。

(北京医科大学, 1999)

第二章 药物代谢动力学

板书与教案栏——浓缩教材精华，打破听记矛盾

药物代谢动力学的定义：研究药物吸收、分布、代谢和排泄过程，并运用数学原理和方法阐述药物在体内的量变规律，又称为药动学。

第一节 药物分子的跨膜转运

一、药物通过细胞膜的方式

- (一) 滤过(水溶性扩散)
 - 1. 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，只允许分子量小的药物通过，而且只能是水溶性物质，可以是极性的，也可以是非极性的。
 - 2. 大多数毛细血管上皮细胞间的孔隙较大，故绝大多数药物均可经毛细血管上皮细胞间的孔隙滤过。
- (二) 简单扩散(脂溶性扩散)
 - 1. 绝大多数药物按此种方式通过生物膜。
 - 2. 分子状态(非解离型)的药物疏水而亲脂，易通过细胞膜。
 - 3. 离子状态的药物极性高，不易通过细胞膜的脂质层，这种现象称为离子障。
- (三) 载体转运(包括主动转运和易化扩散)
 - 1. 主动转运
 - (1) 主动转运需要耗能，能量可直接来源于 ATP 的水解或是间接来源于其他离子的电化学梯度。
 - (2) 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。
 - 2. 易化扩散
 - (1) 不需要能量，不能逆电化学差转运，为被动转运。
 - (2) 易化扩散可加快药物的转运速率。

二、影响药物通透细胞膜的因素

- 1. 药物通过细胞膜的速度与可利用的膜面积大小成正相关。
 - (1) 通透量(单位时间分子数) = $(C_1 - C_2) \times \text{面积} \times \text{通透系数} / \text{厚度}$ 。
- 2. Fick 定律
 - (2) 药物通过细胞膜的速率与膜两侧的药物浓度差($C_1 - C_2$)、膜面积、药物分子的通透系数(药物分子的脂溶度)和细胞膜的厚度有关。



【送桌子】妻子拿着扁担要打丈夫，丈夫连忙钻进桌子底下。丈夫的徒弟来找师傅，见此情景，忙问：“师傅，师娘，你们在干啥？”

师傅急中生智，背起桌子说：“借邻居的桌子，我要一个人背着送去，你师娘偏要两人抬着送去。”

第二节 药物的体内过程

一、吸 收

1. 是最常用的给药途径。
 2. 特点:给药方便,且大多数药物能充分吸收。
 3. 服药时的饮水量、是否空腹、胃肠蠕动度、胃肠道的 pH、药物颗粒的大小、与胃肠道内容的理化性相互作用等可影响胃肠道对药物的吸收。
- (一) 口服
4. 首过消除
 - (1) 也称首过代谢或首过效应。
 - (2) 从胃肠道吸收入门静脉系统的药物在到达全身血循环前必先通过肝脏,如果肝脏对其代谢能力很强或由胆汁排泄的量大,使得进入全身血液循环内的有效药物量明显减少,这种作用称为首过消除。
 - (3) 胃肠道外给药时,在到达作用部位或靶器官前,可在肺内排泄或代谢一部分药物,这也是一种首过消除,肺也因而成为一首过消除器官。
 - (4) 首过消除作用强时,生物利用度则低。舌下给药很大程度可避免首过消除。
- (二) 吸入
1. 除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。
 2. 有的药物难溶于一般溶剂,水溶液又不稳定,可制成极微细粉末以特制的吸入剂气雾吸入。
 3. 只要具有一定溶解度的气态药物即能经肺迅速吸收。气雾剂解除支气管痉挛为局部用药。
- (三) 局部用药
1. 目的是在皮肤、眼、鼻、咽喉和阴道等部位产生局部作用。
 2. 有时也经直肠给药以产生局部抗炎作用,但大部分直肠给药是为了产生吸收作用。
- (四) 舌下给药
1. 可避免口服后被肝脏迅速代谢。
 2. 若舌下给药,由血流丰富的颊黏膜吸收,可直接进入全身循环,故应用比口服小得多的剂量即可有效。
- (五) 注射给药
1. 作用发挥快。
 2. 最危险。
 3. 药物水溶液肌内注射时,既以简单扩散的方式通过毛细血管上皮细胞膜的脂质层,又以滤过的方式经很大的上皮细胞间隙进入血内,吸收快。
 4. 动脉内和鞘内注射均为特殊给药途径,用以在特定的靶器官产生较高的药物浓度。

二、分 布

1. $[DP]/[P_T] = D/(K_D + [D])$ (D 为游离型药物, DP 为结合型药物, P_T 为血浆蛋白总量)。
 2. 决定血浆蛋白结合率的因素为游离型药物浓度、血浆蛋白量和药物与血浆蛋白的亲合力,即解离常数 K_D 值的大小。
 3. 结合型药物 DP 不能跨膜转运,因为结合是可逆性的,当血浆中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药物(图 2-1)。
 4. 只有血浆蛋白结合率高、分布容积小、消除慢以及治疗指数低的药物,在临床上这种相互作用才有意义。
- (一) 血浆蛋白结合率

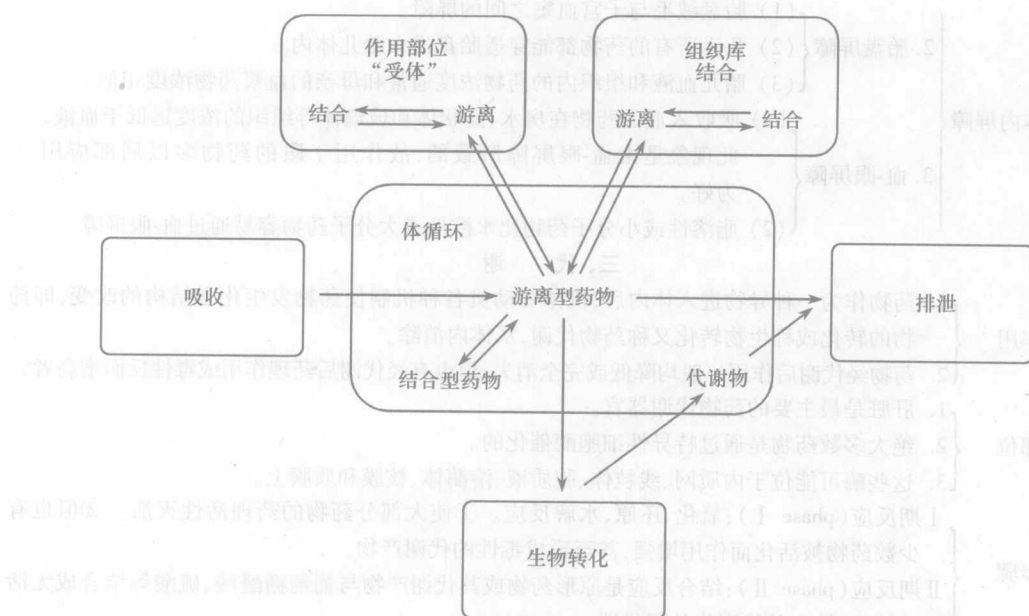


图 2-1 药物的体内过程及吸收、分布、血浆蛋白结合、代谢、排泄

- (二) 器官血流量
1. 药物由血液向器官组织的分布速度主要取决于该组织器官的血流量和膜的通透性。
 2. 首先分布到血流量大的脑组织发挥作用。
- (三) 组织细胞结合
1. 脂肪组织是脂溶性药物的巨大储存库。
 2. 有的药物与组织可发生不可逆结合而引起毒性反应,如四环素与钙形成络合物储于骨骼及牙齿中能导致小儿生长抑制与牙齿变黄或畸形。
- (四) 体液的 pH 和药物的解离度
1. 在生理情况下细胞内液 pH 为 7.0,细胞外液为 7.4。
 2. 由于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。
 3. 口服碳酸氢钠碱化血液可促进巴比妥类弱酸性药物由脑细胞向血浆转运。
 4. 碱化尿液可减少巴比妥类弱酸性药物在肾小管的重吸收,促进药物从尿中排出,为临床上抢救巴比妥类药物中毒的措施之一。
- (五) 体内屏障
1. 血-脑屏障
 - (1) 脑组织内的毛细血管内皮细胞紧密相连,内皮细胞之间无间隙,且毛细血管外表面几乎均被星形胶质细胞包围。
 - (2) 此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。



轻松一刻

【因果】甲：“今天你一个人出来的吗？”

乙：“内人歇斯底里发作了！”

甲：“为了何事？”

乙：“因为我一个人出来。”

- (五) 体内屏障
- 2. 胎盘屏障
 - (1) 胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障。
 - (2) 几乎所有的药物都能穿透胎盘进入胎儿体内。
 - (3) 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。
 - 3. 血-眼屏障
 - (1) 吸收入血的药物在房水、晶状体和玻璃体等组织的浓度远低于血液，此现象是由血-眼屏障所致的，故作用于眼的药物多以局部应用为好。
 - (2) 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。

三、代 谢

- (一) 作用
- 1. 药物作为一种异物进入体内后，机体要动员各种机制使药物发生化学结构的改变，即药物的转化或称生物转化又称药物代谢，从体内消除。
 - 2. 药物经代谢后作用一般均降低或完全消失，但也有经代谢后药理作用或毒性反而增高者。
- (二) 部位
- 1. 肝脏是最主要的药物代谢器官。
 - 2. 绝大多数药物是通过特异性细胞酶催化的。
 - 3. 这些酶可能位于内质网、线粒体、胞质液、溶酶体、核膜和质膜上。
- (三) 步骤
- I 期反应 (phase I): 氧化、还原、水解反应。①使大部分药物的药理活性灭活。②但也有少数药物被活化而作用增强，甚至形成毒性的代谢产物。
 - II 期反应 (phase II): 结合反应是原形药物或其代谢产物与葡萄糖醛酸、硫酸等结合成无活性的、极性高的代谢物从肾排泄。
- (四) 细胞色素 P-450 单氧化酶系: 细胞色素 P-450 (CYP) 是一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族。
- ① 专一性低，对多种药物能产生反应。
 - ② 活性受某些化学物质的影响而增强或减弱。
 - ③ 变异性大，有个体差异，受遗传、年龄及疾病等因素影响。
- (五) 诱导与抑制 (表 2-1)

药酶诱导药	药酶抑制药
如苯巴比妥等，连续用药后除能加速自身代谢，产生耐受性，还能使其他多种药物代谢加快，药效减弱	如氯霉素等，用药后可使经肝药酶转化的药物代谢减慢，药物浓度增高甚至产生毒性

四、排 泄

- (一) 肾脏排泄
- 1. 肾小球滤过
 - (1) 肾小球毛细血管膜孔较大，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。
 - (2) 滤过速度取决于药物分子量和血浆内药物的浓度。
 - 2. 肾小管分泌
 - (1) 近曲小管细胞能以主动方式将药物自血浆分泌入肾小管内。
 - (2) 除了特异性转运机制分泌葡萄糖、氨基酸外，肾小管细胞具有两种非特异性转运机制分别分泌阴离子 (酸性药物离子) 和阳离子 (碱性药物离子)。
 - 3. 肾小管重吸收
 - (1) 肾脏主要在远曲小管以被动扩散的方式对肾小管内药物进行重吸收。
 - (2) 当尿液酸性增高时，碱性药物解离程度随之增高，重吸收减少，酸性药物则相反。
 - (3) 当尿液碱性增高时，酸性药物解离程度随之增高，重吸收减少，碱性药物则相反。
- 注: 黄嘌呤氧化酶通过催化次黄嘌呤和黄嘌呤生成尿酸，黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤及其代谢产物别黄嘌呤通过抑制黄嘌呤氧化酶，减少尿酸生成而治疗痛风。

- (二) 消化道排泄
1. 药物可通过胃肠道壁脂质膜自血浆内以被动扩散的方式排入胃肠腔内,位于肠上皮细胞膜上的 P-糖蛋白也可直接将药物及其代谢产物直接从血液内分泌排入肠道。
 2. 当碱性药物在血内形成很高浓度时,消化道排泄途径十分重要。
 3. 被分泌到胆汁内的药物及其代谢产物经胆道及胆总管进入肠腔,然后随粪便排泄出去,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,这种肝脏、胆汁、小肠间的循环称肝肠循环。
- (三) 其他途径的排泄
1. 药物也可经汗液、唾液和泪液排泄,但量很少,不甚重要。
 2. 经这些途径的排泄主要依靠脂溶性分子型药物通过腺上皮细胞进行被动扩散,与 pH 有关。
 3. 药物也可经头发和皮肤排泄,但量很少,以高度敏感的方法测定这些组织内的有毒金属具有法医学意义。

第三节 药物消除动力学

一、一级消除动力学

- 一级消除动力学 (恒比消除)
1. 体内药物在单位时间内消除的药物百分率不变,也就是说,单位时间内消除的药物量与血浆药物浓度成正比。
 2. 一级动力学消除的药-时曲线,在坐标图上作图时呈曲线,在半对数坐标图上则为直线,呈指数衰减,故一级动力学过程也称线性动力学过程(图 2-2)。
 3. 反映药物在体内按一级动力学消除引起的血浆内药物浓度的衰减规律的方程式为: $dC/dt = -k_e C$ 。
 4. C 为体内可消除的药物; k_e 为消除速率常数,反映体内药物的代谢和排泄速率,负值表示药物经消除而减少; t 为时间。
 5. 在 t 时的药量 C_t 与初始药量($t=0$ 时) C_0 的关系: $\lg C_t = -k_e t/2.303 + \lg C_0$ 。
 6. 将实验所得给药后相应时间的药物浓度在半对数坐标图上作图,可目测到一条消除直线,以最小二乘法算出斜率,根据斜率 $= -k_e/2.303$ 求出 k_e 值,根据回归方程求出该直线的截距即为 $\lg C_0$ 。

二、零级消除动力学

- 零级消除动力学 (恒量消除)
1. 零级消除动力学是药物在体内以恒定的速率消除,即不论血浆药物浓度的高低,单位时间内消除的药物量不变(图 2-2)。
 2. 在半对数坐标图上的药-时曲线的下降部分呈曲线,又称非线性动力学。
 3. 通常是由药物在体内的消除能力达到饱和所致。
 4. 零级动力学的计算公式为: $dC/dt = -k_0$ 。



轻松一刻

【配】妻子在丈夫生日那天,送给他一条领带。

“怎么样,喜欢吗?你准备用什么来配这条领带呢?”

丈夫望着这条花里胡哨、俗不可耐的领带回答:“谢谢你,我准备留长胡子。”

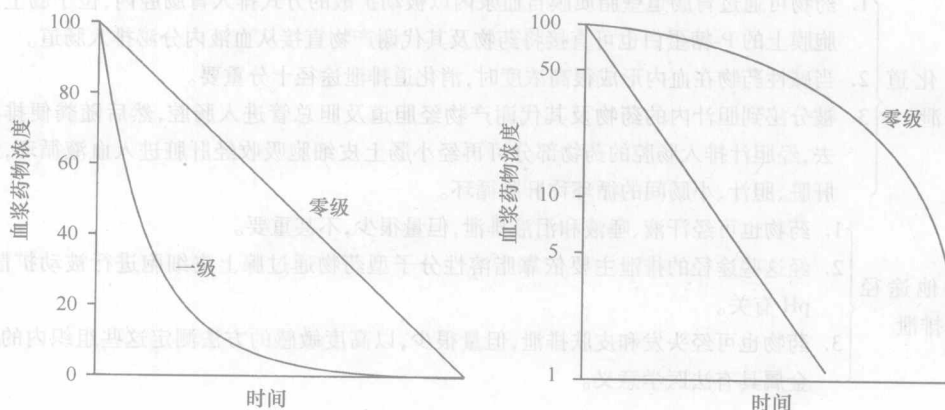


图 2-2 零级消除动力学和一级消除动力学的药-时曲线

左图为常规坐标图;右图为半对数坐标图

- 零级消除动力学 (恒量消除)
5. k_0 为零级消除速率常数, 经积分得: $C_t = k_0 t + C_0$, 为一直线方程, 表明体内药物消除速度与初始浓度无关。
 6. 一些药物在体内可表现为混合消除动力学, 即在低浓度或低剂量时, 按一级动力学消除, 达到一定高浓度或高剂量时, 因消除能力饱和, 单位时间内消除的药物量不再改变, 按零级动力学消除, 如苯妥英钠、水杨酸、乙醇。
- 混合消除动力学
1. 过程可用米-曼方程式表述: $dC/dt = V_{\max} \cdot C / (K_m + C)$
 2. $V_{\max}$ 为最大消除速率; K_m 为米氏常数, 是在 50% 最大消除速率时的药物浓度; C 为药物浓度。
 3. 当 $K_m \gg C$ 时, 即体内药物消除能力远大于药物量时, C 可以忽略不计, 此时等 $dC/dt = -V_{\max} \cdot C / K_m$, 即 $V_{\max} / K_m = k_e$, 而成为一级动力学消除。
 4. 当 $C \gg K_m$, 即体内药物量超过了机体的代谢能力, 则 K_m 可以忽略不计, 此时 $dC/dt = -V_{\max}$, 表明体内消除药物的能力达到饱和, 机体在以最大能力消除药物, 即为零级消除动力学过程。

第四节 药物代谢动力学重要参数

一、消除半衰期

1. 药物消除半衰期 ($t_{1/2}$) 是血浆药物浓度下降一半所需要的时间。
2. 反映体内药物的消除速度。
3. 按一级动力学消除的药物的 $t_{1/2}$ 计算: $t_{1/2} = \lg 2 \times 2.303 / k_e = 0.301 \times 2.303 / k_e = 0.693 / k_e$ 。
4. 按一级动力学消除的药物, $t_{1/2}$ 为一个常数, 不受药物初始浓度和给药剂量的影响, 仅取决于 k_e 的值大小 (k_e 为一级消除动力学的消除速率常数)。
5. 如将血药浓度的对数值对时间作图, 可得一下行直线, 即指数衰减曲线。



6. 根据 $t_{1/2}$ 可确定给药间隔时间
- (1) 一般来说, $t_{1/2}$ 长, 给药间隔时间长。
 - (2) $t_{1/2}$ 短, 给药间隔时间短。
 - (3) 通常给药间隔时间约为一个 $t_{1/2}$ 。
 - (4) $t_{1/2}$ 过短的药物, 若其毒性小, 可加大剂量并使给药间隔时间长于 $t_{1/2}$, 这样既可避免给药过频, 又可在两次给药间隔内仍保持较高的血药浓度。
 - (5) 若毒性大, 治疗指数小, 则可采用静脉滴注。
7. 若按固定剂量、固定间隔时间给药或恒速静脉滴注, 约经 4~5 个 $t_{1/2}$ 就基本达到稳态血药浓度。
8. 零级动力学的血浆消除半衰期和血浆药物初始浓度成正比, 即给药剂量越大, $t_{1/2}$ 越长。

二、血浆清除率 (plasma clearance, CL)

清除率是机体消除器官在单位时间内清除药物的血浆容积, 也就是单位时间内有多少毫升血浆中所含药物被机体清除。 $CL = \text{清除速率 (RE)} / C_p = V_d \times k_e (\text{L} \cdot \text{h}^{-1})$

三、表观分布容积 (apparent volume of distribution, V_d)

- 指静脉注射一定量药物待分布平衡后, 按测得的血浆浓度计算该药所占的血浆容积。
- V_d 大的药物与组织蛋白结合多, 主要分布于细胞内液和组织间液。
- V_d 小的药物与血浆蛋白结合多, 多集中于血浆。

四、生物利用度

- 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称生物利用度。
- 生物利用度 $= A/D \times 100\%$ (A 为体内药物总量, D 为用药剂量)。
- 生物利用度还有另外一个含义, 即药物进入全身循环的速度。
- 应用不同剂型的药物后, 在血内达到最高浓度的时间先后反映了生物利用度的速度差异。
 - (1) 如果药品含有同一有效成分, 而且剂量、剂型和给药途径相同, 则它们在药学方面应是等同的。
 - (2) 两个药学等同的药品, 若它们所含的有效成分的生物利用度无显著差别, 则称为生物等效。
- 生物等效性
 - (3) 因为生物利用度表示药物进入人体体循环内的速度和数量, 所以它是含量相同的不同制剂能否产生相同的治疗效应, 亦即是否具有生物等效性的依据。
 - (4) 不同药厂生产的同一种剂型的药物, 甚至同一个药厂生产的同一种药品的不同批产品, 生物利用度可以有很大的差别。
 - (5) 不同药物制品的生物不等效性是临床中值得注意的问题, 特别是治疗指数低或量-效曲线陡的药物, 如苯妥英、地高辛。



轻松一刻

【你也属于我】一对夫妻吵得不可开交, 互不相让。最后, 丈夫恼火了:

“你走吧, 把属于你的东西都带走, 不要再回来了。”

妻子无可奈何地收拾东西, 最后提着一只旅行袋, 把一只空麻包往丈夫身上一扔: “你钻进去。”

“干什么?” 丈夫吃了一惊。

“你也属于我, 我要把你带走。”