

适于应用心理学、临床医学心理医师方向本科生及神经精神医学专科医师培训使用

◎徐江平 主 编

◎杨迎暴 副主编

Fundamental Neuropsychopharmacology

# 基础神经精神

# 药理学



湖北科学技术出版社

# 基础神经精神 药理学

Fundamental Neuropsychopharmacology

主 编 徐江平  
副 主 编 杨迎暴  
编 委 金 宏 李 琳 程玉芳 王 闯  
编写秘书 李 琳(兼)  
单 位 南方医科大学药学院药理学系



适于应用心理学、临床医学心理医学方向本科生及神经精神医学专科医师培训使用

湖北科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

基础神经精神药理学 / 徐江平主编. — 武汉: 湖北科学技术出版社, 2008.9  
ISBN 978-7-5352-4245-7

I. 基… II. 徐… III. 神经系统疾病—药理学 IV.R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 148809 号

责任编辑: 谢俊波

封面设计: 喻 杨

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 027-87679468

地 址: 武汉市雄楚大街 268 号

邮编: 430070

(湖北出版文化城 B 座 12-13 层)

网 址: <http://www.hbstp.com.cn>

印 刷: 武汉科利德印务有限公司

邮编: 430071

787 × 1092

1/16

12 印张

280 千字

2008 年 9 月第 1 版

2008 年 9 月第 1 次印刷

定价: 22.00 元

本书如有印装质量问题 可找本社市场部更换

## 内 容 简 介

本书以《基础神经精神药理学》教学大纲、国家执业医师考试大纲和临床心理学工作规范为依据,按药理学基础理论、中枢神经系统疾病机制与影响药物、神经精神系统药物实验三个模块进行编写,注重基础理论与临床实践结合、经典知识与新近进展并举,重点明确,内容实用。

本书可作为四年制医学心理学专业本科生、心理学专业研究生教材,亦可作为神经精神科专科医师培训基础教材及其他相关专业人员教学指导书。

## 前 言

近年来,神经科学取得了突飞猛进的发展,神经精神药理学在神经科学中的作用与地位日益突出,成为医学心理学专业人员和神经精神医学专科医师的必备知识。为了顺应新知识、新技术发展和教学、科研以及社会服务的需要,我们组织一线富有经验的、知识面广泛的教师,按照应用心理学专业培养目标,以近年的教学实践总结为基础,面向基础与临床,编撰而成兼顾教学、医疗、科研等诸多方面的《基础神经精神药理学》一书。

本书在结构上分为三个模块:第一模块系统论述基础药理学的基本理论,包括绪论、药物代谢动力学及药物效应动力学等,让初学药理学的读者对药理学的基本知识有所了解;第二模块详细叙述精神药物的种类、药理特性和临床应用,其中第四章涉及神经精神系统药物的药理学概论,使读者系统了解作用于中枢神经系统药物的神经生物学基础,第五至十四章以神经系统重要疾病的病变机制和治疗药物为主线,系统介绍了作用于神经精神系统的各类药物,包括抗焦虑药和镇静催眠药、抗癫痫药和抗惊厥药、抗精神病药、抗抑郁症药和抗躁狂症药、中枢兴奋药、阿片类镇痛药及拮抗药、抗偏头痛药、治疗中枢神经系统退行性疾病的药物、尼古丁、咖啡因和乙醇依赖的药物治疗以及药物成瘾及其治疗等,同时各章末列出了药物的制剂和用法,使读者能了解各类药物作用特点的同时,更好地了解临床用药特点;第三模块简述了治疗相应精神疾病的动物模型及药物实验方法,使读者在学习神经精神药物的同时,初步了解神经精神药物实验过程。本书以“思想性、科学性、适用性、先进性、启发性和前瞻性”为指导原则,以“特定的对象、特定的要求和特定的限制”为方针,从临床用药、医药科研及药品市场的实际出发,在重点阐述神经精神药理学基本理论、基本知识和基本技能的同时,尽可能地充实新理论、新药物和新知识,且在篇幅上力求精简,努力做到易教、易学,使基础研究发展顺其自然地过渡到临床用药实际,从而有利于提高学生对精神药物基础理论的理解和实际应用的把握,有利于学生逐步形成独立学习、善于思考、发现问题、分析问题、解决问题的综合能力,而且对指导临床医师更新及完善精神药理学药物知识有一定参考价值。

本书重点突出,涉及面广,可读性强,既可作为教材使用,又可以作为参考书使用,有助于扩大知识面,掌握专业知识的同时,了解本学科前沿及可能的发展方向。

本书在编写过程中,除参考和综述大量文献外,还主要参考了以下药理学书籍,包括库宝善主编的《神经精神药理学》,杨藻宸主编的《药理学和临床治疗学》,Goodman、Gilman的《The Pharmacological Basis of Therapeutics》(11th edition),Katzung的《Basic and Clinical Pharmacology》(8th edition),Nelson、Berchou、Lewitt的《Parkinson's Disease》等,在此一并表示感谢。

由于我们的学识和水平有限,加之时间仓促,不足之处在所难免,万望各位读者指出并给予新的建议。

徐江平,杨迎暴

2008年7月18日于广州

# 目 录

第一章 绪论	1
第一节 药理学的性质和任务	1
第二节 药理学发展简史	1
第三节 神经精神药理学研究对象	2
第四节 神经精神药理学在神经科学中的作用	3
第五节 学习药理学的基本方法	3
第二章 药物代谢动力学	4
第一节 药物体内过程	4
一、药物的吸收	4
二、药物的分布	6
三、药物的代谢	7
四、药物的排泄	8
第二节 药代动力学的定量规律	9
第三章 药物效应动力学	15
第一节 药物作用与药理效应	15
一、药物作用与基本表现概述	15
二、药物作用的主要类型	15
第二节 药物剂量-效应关系	17
一、量-效关系	17
二、量-效曲线类型	19
第三节 构效关系	19
第四节 药物作用机制	20
第五节 药物与受体	21
一、受体研究的实验、假说与发展	21
二、受体的性质和特性	22
三、受体类型	22
四、药物与受体相互作用	22
五、受体功能表达	23
六、受体调节	24
第四章 神经精神药理学概论	25
第一节 神经精神药理学的神经生物学基础	25
一、突触	25
二、神经化学性传递的“三维”特性	25

三、神经递质的多样性	27
四、神经递质受体	29
五、突触可塑性	30
第二节 与精神药物作用有关的神经递质及其受体	30
一、乙酰胆碱及其受体	30
二、去甲肾上腺素及其受体	31
三、多巴胺及其受体	32
四、5-羟色胺及其受体	32
五、 $\gamma$ -氨基丁酸及其受体	33
六、谷氨酸及其受体	34
第三节 作用于神经精神系统药物的药理学特点	35
第五章 抗焦虑药和镇静催眠药	36
第一节 苯二氮革类药物	36
一、苯二氮革受体激动药	36
二、苯二氮革受体拮抗剂	42
第二节 巴比妥类	43
第三节 新型抗焦虑药与镇静催眠药	45
第六章 抗癫痫药和抗惊厥药	52
第一节 抗癫痫药	52
一、常用抗癫痫药物	53
二、抗癫痫药的用药原则	63
第二节 抗惊厥药	63
第七章 抗精神病药	65
第一节 概述	65
第二节 经典抗精神病药	65
一、吩噻嗪类	66
二、硫杂蒯类	71
三、丁酰苯类	72
第三节 非经典抗精神病药	73
一、二苯二氮革类	74
二、苯甲酰胺类	75
三、二苯丁基哌啶类	76
四、苯并异噁唑衍生物	76
五、其他新型的非典型抗精神病药物	77
第八章 抗抑郁症药和抗躁狂症药	79
第一节 抗抑郁症药	79
一、抑郁症发病机制	79
二、抗抑郁药物的主要类别和作用环节	81
第二节 抗躁狂症药	90

<b>第九章 中枢兴奋药</b> .....	93
第一节 主要兴奋大脑皮层的药物 .....	93
第二节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物 .....	99
第三节 中枢兴奋药的合理应用 .....	103
<b>第十章 阿片类镇痛药及拮抗药</b> .....	104
第一节 阿片生物碱类镇痛药 .....	104
一、来源及构效关系 .....	104
二、阿片肽及阿片受体 .....	105
第二节 人工合成的阿片类镇痛药 .....	109
第三节 其他镇痛药 .....	112
第四节 阿片受体拮抗剂 .....	112
第五节 恶性肿瘤所致疼痛的阶梯治疗 .....	113
<b>第十一章 抗偏头痛药</b> .....	115
第一节 偏头痛的临床分型与机制 .....	115
一、偏头痛的分类及诊断标准 .....	115
二、偏头痛的发生机制 .....	116
三、偏头痛的治疗 .....	116
第二节 缓解偏头痛发作的治疗药物 .....	116
一、麦角胺类药物 .....	116
二、5-羟色胺受体激动剂 .....	118
三、缓解偏头痛发作的其他治疗药物 .....	122
第三节 预防偏头痛复发的治疗药物 .....	123
一、抗5-羟色胺药物 .....	123
二、钙通道阻滞药 .....	125
三、 $\beta$ 受体阻断剂 .....	126
四、抗抑郁药 .....	126
五、抗癫痫药 .....	127
<b>第十二章 治疗中枢神经系统退行性疾病的药物</b> .....	129
第一节 治疗帕金森病药 .....	129
一、拟多巴胺药 .....	130
二、中枢抗胆碱药 .....	132
三、其他 .....	133
第二节 治疗阿尔茨海默病药 .....	133
一、乙酰胆碱酯酶抑制剂 .....	134
二、NMDA受体拮抗剂 .....	136
三、毒蕈碱受体激动剂 .....	136
四、神经细胞生长因子增强剂 .....	137
五、代谢激活剂 .....	137



<b>第十三章 尼古丁、咖啡因和乙醇依赖的药物治疗</b> .....	140
<b>第一节 尼古丁依赖的药物治疗</b> .....	140
一、尼古丁依赖的神经生物学机制 .....	140
二、尼古丁依赖的治疗药物 .....	141
<b>第二节 乙醇依赖的药物治疗</b> .....	145
一、乙醇依赖的神经生物学机制 .....	145
二、乙醇依赖的治疗药物 .....	146
<b>第三节 咖啡因的依赖性及其中枢机制</b> .....	149
<b>第十四章 药物成瘾及其治疗</b> .....	152
<b>第一节 概述</b> .....	152
<b>第二节 致依赖性药物的分类</b> .....	153
<b>第三节 药物依赖性的精神药理学</b> .....	154
一、依赖性药物急性效应的分子靶位 .....	154
二、依赖性药物奖赏效应的脑神经环路 .....	154
三、依赖性药物长期使用的细胞适应性变化 .....	155
四、腹侧被盖区——伏隔核通路的结构改变 .....	156
五、药物依赖性的遗传基础 .....	156
<b>第四节 药物依赖或滥用的治疗</b> .....	157
<b>第十五章 精神药理学实验动物模型简介</b> .....	167
<b>第一节 精神分裂症动物模型</b> .....	167
一、中枢神经递质传导失调模型 .....	167
二、心理生理结构模型 .....	168
<b>第二节 抑郁动物模型</b> .....	169
一、应激模型 .....	169
二、脑损伤模型:大鼠嗅球切除模型 .....	170
三、操作行为模型 .....	170
四、分离模型 .....	170
五、药物相互作用模型 .....	170
<b>第三节 焦虑动物模型</b> .....	171
一、迷宫提升试验 .....	171
二、足部电击所致僵滞试验 .....	172
三、恐惧诱导性惊愕试验 .....	172
四、空旷场地试验 .....	173
五、社会交往试验 .....	173
六、灯光、黑暗探寻试验 .....	173
七、探头埋藏试验 .....	173
八、冲突实验 .....	174
九、电击所致尖叫试验 .....	174
<b>中英文名词索引</b> .....	175

# 第一章 绪 论

## 第一节 药理学的性质和任务

药理学(pharmacology)是研究药物和机体相互作用的科学。研究药物有哪些作用(即作用谱, pharmacological profiles)以及作用原理的理论称为药效动力学(pharmacodynamics)。研究机体对药物的影响,如吸收、分布、结构转化和排泄的称为药物处置(drug disposition)。在药物代谢研究的基础上定量研究其动态变化规律的理论称为药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药代动力学。

药物(drug)是指能影响机体生理、生化过程,主要用于预防、治疗和诊断疾病以及调节生殖的化学物质。根据来源不同可分为三类:①天然药物,即从植物、动物和矿物中提取的活性物质;②合成药物,即人工合成的化学物质;③基因工程药,即利用DNA重组技术生产的药物。

药理学是生物医学和药学的桥梁。它是一门基础医学,和生理学、生物化学、生物物理学、营养学等组成生理科学(pharmacological sciences)。药理学、药物化学(medicinal chemistry)和药剂学(pharmacy)又组成药学(materia media 或 pharmaceutical sciences)。药理学生命力旺盛,发展十分迅速,分支学科也越来越多,如生化药理学、分子药理学、细胞药理学、药物代谢和药代动力学、遗传药理学、神经药理学、心血管药理学、内分泌药理学、生殖药理学、免疫药理学,肿瘤药理学、临床药理学和化学治疗学等。

药理学的学科任务是:①阐明药物作用机制;②为临床合理用药提供科学依据;③研究开发新药;④探索生命现象的本质和揭示疾病发生、发展的规律。

## 第二节 药理学发展简史

早期医药学知识起始于远古时代。五六千年以前,人类已懂得应用药物。人类在自然界谋求生存的经历中逐步积累了经验,认识到环境中的某些动物、植物和矿物质可以治疗疾病,因而形成了早期医药学知识。据研究,药物的发现是古代人们在食用各种有毒物质发生中毒反应后,为寻找解毒物质而开始的。

人类在几千年的探索过程中认识、应用天然药物,取得了丰富的实践经验并不断对经验进行总结提高。早在公元1世纪前后,我国的《神农本草经》就分类收载药物365种,书中所描述的一些药物目前仍在使用。在公元8世纪,我国第一部政府颁布的药典《新修本草》收载药物884种。16世纪末,我国明代医药学家李时珍汇集800余种先贤典籍,并用27年时间亲身考察印证,终于写成《本草纲目》这一辉煌药学巨著。《本草纲目》全书约190万字,共52卷,系统分类收载药物1892种,方剂11000余条,插图1160幅。这部传统医药学的经典著作被译成英、日、朝、德、法、俄及拉丁七种文字,影响遍及欧亚大陆,在古代药物发展史上做出了巨大贡献,至今仍是某些领域医药工作者的重要参考书。

现代药理学产生于19世纪初期的欧洲。随着有机化学和实验生理学的发展,药物研究进入了一个崭新的时代。突出的成就是从具有治疗作用的植物中分离提纯有效成分。1806年从鸦片中提取得到吗啡(morphine);1823年从金鸡纳树皮中分离得到奎宁(quinine);1833年从颠茄及洋金花中提取得到阿托品(atropine)。这一时期,在化学和实验生理学方法的基础

上,建立了实验药理学整体动物和离体器官研究方法。1878年 Langley 根据阿托品与毛果芸香碱(pilocarpine)对猫唾液分泌的拮抗作用,提出了受体(receptor)概念,为受体学说的建立奠定了基础。

20世纪初,化学制药技术的发展和药物结构与效应关系(构效关系,structure-activity relationship, SAR)的阐明,使发展新的、更有效的药物成为研究的突出特点。人工化学合成的化合物和化学修饰天然有效成分的产物被视为发展新药的重要来源。大量人工合成的化合物在实验动物模型上进行生物活性筛选,导致了新药的发明。20世纪30年代到50年代是新药发展的鼎盛时期:磺胺类(sulfonamides)抗菌药和青霉素等抗生素(antibiotics)的发现是药理学发展史上里程碑式的事件,从而创立了化学疗法(chemotherapy)的新概念,在很大程度上第一次将人类从细菌性传染病的威胁中解放出来,为人类社会的文明进步做出了不可估量的贡献。同时,这一时期发明或发现的镇痛药、抗精神失常药、抗高血压药、抗组胺药、抗疟药、抗癌药、激素类药物以及维生素类等,许多仍是目前临床使用的基本药物。

1953年 Waston 和 Crick 发现了 DNA 双螺旋结构,随后总结出的分子生物学的中心法则,揭示了生命遗传信息复制、传递的通路和方式,奠定了分子生物学大厦的决定性的基石,也给药理学研究提供了全新的视野和方法。Numa 于1986年应用分子克隆技术首先成功克隆了乙酰胆碱受体,阐明了其 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 亚基的基因和氨基酸序列,使“受体”这一百年假设成为严格的科学概念。自此以后,各种与药物相互作用的受体分子、离子通道、药物结合蛋白及药物作用的靶酶被一一克隆出来,而且系统、精确地描述了这些生物大分子的结构与功能。短短20余年的研究成就,不仅把19世纪 Langley 的受体学说的物质基础,在基因、蛋白质、功能结构域各个层次上刻画得淋漓尽致,而且直接推动了对许多疾病(如重症肌无力,一种与 AChR 基因突变相关的疾病)的深入研究。与此同时,随着生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学的发展,以及结构生物学的兴起和现代高新技术的应用,药理学十分迅速地产生和分化出许多各具特色的分支学科,如神经药理学、心血管药理学、免疫药理学、分子药理学和基因药理学等。

20世纪90年代初启动的人类基因组计划(human genome project)的研究成果提供了许多关于基因变异与药物个体效应之间存在相互关系的证据。许多与药物作用有关的基因已被克隆和鉴定,其临床意义也逐渐被阐明。目前,国际合作的人类基因组计划的测序工作完成之后,后基因组(post genome)的研究为基因与疾病关系的阐明以及基因药物与基因治疗(gene-therapy)奠定基础。从研究结果粗略估算,人类大约有4万个基因,其编码的蛋白质许多是潜在的药物作用的靶点。基因多态性与药物作用的个体差异的关系的研究,正在形成一门新的药理学分支学科,即基因组药理学(genomic pharmacology)。另一方面,应用 DNA 重组技术生产的基因工程药物(genetic engineering drugs)和生物治疗的靶向药物正以极快的速度推向临床,已经上市的产品有重组链激酶、人胰岛素、人生长素、干扰素类、白介素类和多种治疗恶性肿瘤的靶向药物等。完全可以预期,随着先进研究技术的不断出现以及不同学科、不同层次研究方法的综合应用,药理学将在进一步揭示药理作用机制和研发新药方面取得长足的发展。展望未来,药理学将面临前所未有的机遇,为人类的健康事业做出前所未有的贡献。

### 第三节 神经精神药理学的研究对象

神经精神药理学(neuropsychopharmacology)是研究药物和内源性活性物质对神经系统作用的科学,是药理学中一个十分活跃的分支。在药理学教科书中,神经精神药理学的内容几乎

占了一半篇幅。神经系统控制着整个机体,全身所有器官的活动都会反映到神经系统来,作用于神经系统的药物往往影响面广。作为机体的一部分,神经系统也比其他任何一个器官或系统远为复杂,因此作用于神经系统的药物作用原理也十分复杂。

通常神经药理学教科书分为全身麻醉药、镇静催眠药、抗癫痫药和抗惊厥药、抗精神失常药、中枢神经兴奋药、镇痛药和解热镇痛药等章节。研究药物对自主神经系统作用的部分称为自主神经药理学(autonomic pharmacology)。研究药物对动物行为影响的称为行为药理学(behavioral pharmacology)。研究药物对人类精神活动影响的称为精神药理学(psychopharmacology)。以前精神病人需要长期住院并只能接受电休克或胰岛素休克的治疗,1952年氯丙嗪被成功用于治疗精神病患者,从此开创了精神疾病的药物治疗新纪元,精神药理学也随之迅速发展起来。事实上,神经药物和精神药物之间也没有截然的分界线。例如吗啡是一个经典的镇痛药,但它也有十分强烈的精神效应。从作用原理上看,精神药物(psychotropic drugs)几乎无例外地也是作用于突触传递过程。但无论行为还是精神活动都是神经系统功能的表现,行为药理学或精神药理学理应属广义的神经药理学范畴。因此,我们通常将作用于神经精神行为系统药物的药理学研究统称为神经精神药理学的范畴。

#### 第四节 神经精神药理学在神经科学中的作用

神经精神药理学是一门基础科学,和神经解剖学、神经化学、神经生理学等共同形成了综合性的神经科学(Neuroscience)。神经精神药理学不仅提供了大量有关神经递质和突触传递的知识,而且神经药物也可作为分析神经系统功能的工具。另一方面,神经精神药理研究也大量采用其他神经科学的理论和技术,因此与其他神经科学有着极为紧密的联系。目前神经科学又更进一步地综合,按层次和对象分为分子神经科学、细胞神经科学、发育神经科学、系统神经科学和行为神经科学,传统的分支界线已经打破,因此神经精神药理学已经与其他神经科学更紧密地融合在一起,在神经科学中发挥日益重要的作用。

#### 第五节 学习药理学的基本方法

##### 1. 把握药物的特性

根据药物分类及代表药,掌握每类药物作用的共同规律,运用比较法找出每个药物的个性特点加以记忆,并正确选用药物。

##### 2. 联系基础医学理论

有针对性地复习和联系相关生理学、生物化学等基础医学知识,有助于理解和掌握药理作用和作用机制。

##### 3. 注意药物两重性

全面掌握药物的治疗作用和不良反应,理解安全、有效地应用药物和减少药源性疾病发生的重要性。

##### 4. 重视药理学实践性

药理学是一门实验科学,进行药理实验,不仅可以验证药理学理论,加深对理论知识的理解,而且能够加强动手能力的训练。既有利于提高实验操作技能,同时也能够培养观察事物和分析事物的能力,有助于提高科学发现和发明的兴趣。

(徐江平)

## 第二章 药物代谢动力学

药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 是应用动力学原理, 研究药物在体内转运和变化的动态规律, 研究药物吸收入血、分布和自血中消除的速率, 并按其规律将机体模拟为数学模型等, 然后计算出一系列反映药物体内过程的药代动力学参数, 利用这些参数设计或调整给药方案。

### 第一节 药物体内过程

药物体内过程包括吸收、分布、生物转化(代谢)和排泄四个过程(图 2-1)。药物从用药部位进入体循环的过程称为吸收; 吸收后的药物随着血液循环进入各器官、组织及细胞内的过程称为分布; 药物在体内经药酶作用发生结构变化, 生成多种代谢物的过程称为代谢或生物转化; 药物以原形或代谢物的形式排出体外的过程为排泄。生物转化和排泄统称为消除。

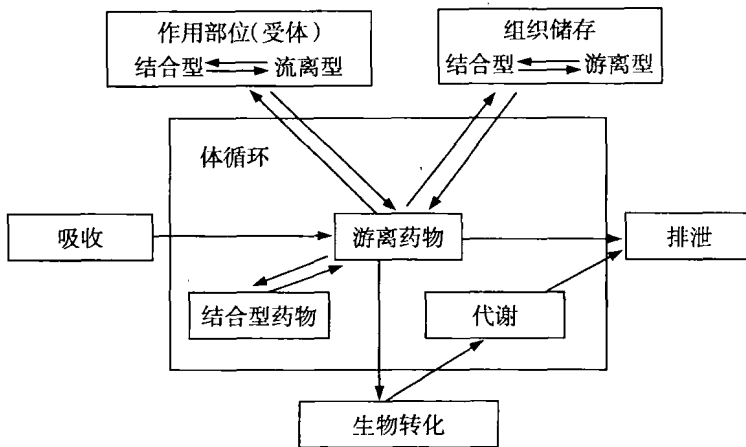


图 2-1 机体对药物的处置

### 一、药物的吸收

药物的吸收是指药物从给药部位跨膜转运进入血液循环的过程。临床大多数药物都是通过被动转运方式吸收入血, 药物的吸收速度和程度直接影响到作用起始时间和作用强弱, 影响药物吸收的因素有多种, 如药物理化性质、给药途径和药物剂型等。

#### (一) 药物理化性质对吸收的影响

药物的理化性质, 如药物的脂溶性、解离度和分子大小等决定药物的吸收速度和程度。药物的脂溶性越高越容易吸收, 也越容易透过血脑屏障进入中枢神经系统发挥治疗作用。最容易影响药物脂溶性的方法是调节用药部位的 pH 值, 这样就可以影响到药物的解离度, 解离度越低脂溶性越高, 反之亦然。

大多数药物不是弱酸性就是弱碱性药物, 真正属于中性的药物(如氯化钠)很少, 因此, 适当调整用药部位的 pH 值就可以明显改变药物的脂溶性和吸收度, 从而影响吸收效果。

#### (二) 给药途径对药物吸收的影响

常用的给药途径有口服、舌下、直肠、吸入、皮肤、眼睛、阴道和鼻等黏膜给药, 肌肉注射、皮

下注射、静脉注射、椎管注射等,除静脉与椎管注射外,其他给药途径均存在不同程度吸收过程,通常情况下,吸入、舌下、黏膜给药、肌肉和皮下注射时,药物均可通过不同部位毛细血管进入血液循环,药物吸收较快且完全,口服次之,皮肤吸收较差。

### 1. 口服给药

口服药物主要在小肠吸收。因胃黏膜吸收面积小,故吸收药量少;而小肠黏膜吸收面积大且血流丰富,故吸收药量多。药物口服吸收最慢,且受多因素影响,包括药物崩解度、胃肠 pH、胃排空速度、食物、首过消除(first pass elimination)等。

一般来讲,崩解快的药物易于吸收;胃液 pH 值高有利于弱碱性药物吸收,pH 值低有利于弱酸性药吸收;加速胃排空可使药物较快进入小肠,加快药物的吸收;食物与药物同时服用,可降低药物的吸收程度和速度。

首过消除是指药物经胃肠吸收时,被胃肠和肝细胞代谢酶部分灭活,使进入体循环的有效药量减少。首过消除明显的药物,吸收少,血药浓度低。

### 2. 舌下给药

舌下给药具有吸收快、无首过消除的优点,但是吸收面积小、药物溶出难、吸收不规则的缺点,适用于用量小、脂溶性高的药,如抗偏头痛药氢麦角碱常采用舌下给药。

### 3. 直肠给药

直肠给药具有影响因素较少、耐受刺激性好的优点,但是又有吸收面积小、吸收速度慢而不规则的缺点。特别适用于刺激性强、不能口服的药物或者不能配合用药的患者,如镇静催眠药水合氯醛对胃黏膜有强烈刺激性及辛辣难闻的恶臭,易引起恶心、呕吐等强烈反应,一般用 10% 溶液以水稀释 1~2 倍,灌肠给药。

### 4. 注射给药

静脉注射没有吸收过程,可使所给的药物 100% 进入体循环,药物剂量准确,起效迅速,适用于药物容积大、不易吸收或刺激性强的药物的给药,用于急症、重症和麻醉等患者,如癫痫持续状态时,必须选用地西洋静脉注射给药,才能及时控制症状。

肌肉注射一般较口服快,无首过消除,且能准确掌握给药量。如果药物水溶性高,则药物易于在注射部位扩散,有利于增加吸收面积,有利于吸收。而混悬剂吸收慢、持久,一些药物(如地西洋、苯妥英钠等)肌肉注射时吸收不比口服吸收快。此外,血流丰富的注射部位,药物吸收速度较快。

皮下注射时药物吸收均匀而较慢,且可根据需要进行调整而改变药物吸收率。

### 5. 经皮给药

对于脂溶性高、透皮力强的药物可以采用经皮给药的方法,产生局部或全身疗效,由于皮肤结构的特殊性,可以使药物吸收缓慢而平稳。

### 6. 吸入给药

吸入给药是指经口鼻吸入药物。由于肺泡表面积大、血流量大,药物极为迅速地在肺泡吸收,特别适用于气体药和挥发性药,如全麻药物。

吸入给药时,药物雾化的微粒大小非常重要,微粒在 2~5  $\mu\text{m}$  直径以下吸入后可重被呼出,10  $\mu\text{m}$  以上可在小支气管沉淀,用于局部治疗。

### (三) 药物剂型对药物吸收的影响

常用的药物剂型有片剂、胶囊剂、注射剂等;外用剂型有软膏剂、霜剂、滴眼剂等;特殊剂型有速释、缓释、控释和脂质体等。不同剂型均可在不同程度上改变药物的吸收速度和吸收程

度,如控释制剂可按一定比例在消化道释放出药物,使血药的有效浓度维持时间延长,减少服药次数,降低不良反应的发生率。

## 二、药物的分布

药物一旦被吸收进入血循环,便可能分布到机体的各个部位和组织。药物分布是指药物从血液循环中通过跨膜转运到组织器官的过程。多数药物呈不均匀分布,受很多因素影响,包括药物的脂溶性、毛细血管通透性、器官和组织的血流量、与血浆蛋白的结合能力、药物的酸碱性、局部 pH 值、药物转运载体的数量和功能状态、特殊组织膜的屏障作用等。

### (一) 药物与血浆蛋白结合

进入血液的药物常以一定比例可逆性地与血浆蛋白结合,与蛋白结合的药物称结合型药物,未结合的药物称游离型药物,结合型与游离型是一个动态平衡过程。结合型药物的特点是:①不能跨膜转运,暂时失去药理活性,不被代谢和排泄;②易使药物在体内储存,导致药物作用减弱,但作用维持时间延长;③存在竞争现象,两种蛋白结合率高的药物同时应用时,可发生竞争置换现象。如某药蛋白结合率为 99%,当被另一药置换而使其结合率下降至 1%时,则游离型药物浓度将增加近 100%,易导致中毒。如抗凝血药华法令 99% 与血浆蛋白结合,当与解热镇痛药保泰松合用时,结合型的华法令被置换出来,使血浆中游离药物浓度明显增加,抗凝作用增强,可造成严重出血,甚至危及生命。

### (二) 体液 pH

在生理情况下,细胞外液 pH 值为 7.4,细胞内液 pH 值为 7.0。弱酸性药在细胞外液中易解离不易进入细胞内液,改变血液 pH 则能改变药物的分布方向,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。如弱酸性药巴比妥类中毒,可通过碱化血液,促使药物从脑细胞向血液中转移,同时碱化尿液,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,从而达到解毒的目的。

### (三) 器官血流量

人体各组织血流量是不均一的,药物由血液向组织分布速度主要决定于该组织器官的血流量和膜的通透性,因此,药物进入血液后首先趋向血流大的器官,高灌注量的心、肝、肺、肾和脑组织分布速度快而量多,低灌注量的肌肉、皮肤、脂肪和其他内脏分布速度慢而量少。譬如,静脉注射麻醉药硫喷妥钠,首先分布到血流量大的脑组织发挥作用,随后由于其脂溶性高又向血流量少的脂肪组织转移,以致病人迅速苏醒,这种现象称为药物在体内的再分布。

### (四) 组织细胞的亲和力

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,使这些组织中的药物浓度高于血浆游离药物浓度,使药物分布具有一定的选择性,也是药物作用选择性形成的重要原因。多数情况下,药物与某些组织结合是药物在体内的一种贮存形式,脂溶性高的药物易于分布在含脂质高的组织中,包括脑和脂肪组织,譬如,硫喷妥钠再分布到脂肪组织,因此,脂肪组织是脂溶性药物的巨大储存库。

有些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沉积于骨骼及牙齿中能导致小儿生长抑制与牙齿变黄或畸形。

### (五) 体内屏障

大多数药物在血液内通过细胞外液迅速分布,但对脑组织和胎儿,则还要取决于药物能否通过特定的屏障。

血脑屏障是血浆与脑脊液之间的屏障,包括血-脑、血-脑脊液、脑脊液-脑三种屏障,其中以前两种屏障尤为重要。大分子、高解离度、高蛋白结合率、非脂溶性药物不易透过此屏障。故脑脊液中的药物浓度总是低于血浆中浓度,这是脑组织的自我保护。因此,凡期待发挥中枢药效的药,应选择易通过血脑屏障的药物。炎症能增加血脑屏障的通透性,所以患脑膜炎时,透过率低的青霉素亦能在脑脊液中达到有效治疗浓度。

胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,但事实上,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毛细血管无明显差别,几乎母体循环中的所有药物都能不同程度地跨越此屏障进入胎儿体内,药物进入胎儿体内循环,并很快在胎盘和胎儿之间达到平衡,此时,胎儿血液和组织中的药物浓度和母亲的血浆药物浓度相似,因此,孕妇用药应谨慎,尤其是妊娠第三周至第三个月末,许多药物都有潜在的致畸作用。

### 三、药物的代谢

药物代谢又称药物的生物转化,是指进入机体的药物在药酶影响下所发生的化学变化,是药物在体内消除的主要环节。肝脏是生物转化的主要器官,其次是肠、肾、肺和血浆等。

#### (一) 生物转化方式

药物在体内的代谢分为两个时相,第一时相(I相)为氧化、还原或水解代谢,产生相应的代谢产物,第二时相(II相)为药物或代谢产物在结合酶的催化下与体内某些化合物进行结合反应,使药物的极性增高,有利于排出体外。

##### 1. I相反应

药物在一些酶的作用下,药物结构上加入或去除某个基团的反应。该反应使大部分药物的药理活性灭活,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,因此,经过第一时相代谢可使大多数原形药物的活性丧失、毒性减弱,但也能使少数药物活性或毒性增加。

##### 2. II相反应

原形药物或代谢产物与内源性物质如葡萄糖醛酸、硫酸等结合成无活性的、极性高的最终代谢物从肾排泄。

#### (二) 生物转化酶系

药物代谢依赖于各种药物代谢酶的催化,肝脏微粒体中细胞色素 P450 酶系统是机体催化药物代谢的主要酶系统,又称为肝药酶。

根据存在部位不同,分为微粒体酶和非微粒体酶,其又可分为特异性酶和非特异性酶。

##### 1. 微粒体酶

微粒体酶是指存在于肝细胞微粒体的细胞色素 P450 酶系,约有一百多种同工酶,是药物代谢的主要酶系,其特点有:①专一性低,对多种药物能产生反应;②活性可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。

##### 2. 非微粒体酶

非微粒体酶是存在于肝、肠、肺、肾、神经组织或血浆中的一些酶,如线粒体中的单胺氧化酶、细胞浆中的乙酰化酶、血浆中的酯解酶等。其活性与遗传有关,专一性强。如胆碱酯酶能水解乙酰胆碱。

P450 酶是一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族,其参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。根据氨基酸序列的同源程度,P450 的成员依次分为家族、亚家族和酶个体三级。P450 酶可缩写成 CYP,其中家族以阿拉伯数字表示,亚家族以大写英



文字母表示,酶个体仍以阿拉伯数字表示,如 CYP2D6 可代谢可待因、美托洛尔和抗抑郁药等。

遗传多态性可造成药酶活性和水平呈现明显的个体差异,从而在药动学及药效学上出现明显的差别,例如,CYP2D6 基因突变,可造成被该酶催化的几十种药物代谢障碍。

### (三) 药物代谢酶的诱导与抑制

参与 I 相反应的 CYP450 氧化酶和 II 相反应的结合酶的活性可被乙醇、卡马西平等的反复用药而被诱导,导致酶活性增高。事实上,许多药物可使肝药酶活性增强或减弱,这种现象称为药酶的诱导与抑制,是药物相互作用的重要机制之一。

#### 1. 药酶诱导药

药酶诱导药能使药酶的量及活性增高,如苯巴比妥、格鲁米特、甲丙氨酯、水合氯醛、苯妥英钠、咖啡因等,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。

#### 2. 药酶抑制药

药酶抑制药能使药酶的量及活性降低,如氟伏沙明、氟西汀、双硫仑、保泰松、咪拉茶碱等,用药后抑制了药酶,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、药物的排泄

药物及其代谢产物经排泄或分泌器官排出体外的过程称药物排泄(excretion),肾是排泄的主要器官,肝、乳腺、唾液腺、肠、肺和汗腺也有一定排泄药物的功能。

### (一) 肾排泄

大多数游离药物及其代谢产物能通过肾小球滤过,进入肾小管而排泄,少数药物从近球小管主动分泌到肾小管而排泄,肾小管重吸收是对已经进入尿内药物的回收再利用过程。

#### 1. 肾小球滤过

肾小球滤过膜呈筛状,筛孔较大,除与血浆蛋白结合外的药物外,游离型药物或代谢物都能从肾小球滤过,影响速度取决于药物分子量和血浆中药物浓度,血浆蛋白结合可延缓滤过速度,肾小球滤过率和药物滤过速度有密切关系。

#### 2. 肾小管分泌

肾小管分泌主要在近端肾小管进行,属主动转运过程,需载体参与,有饱和现象,一般不受蛋白结合影响,肾小管细胞的转运载体有有机酸转运载体和有机碱转运载体,两类转运系统分别分泌有机酸类药物和有机碱类药物,分泌机制相同的两药合用时,可发生竞争性抑制,从而使某些药物血药浓度增加甚至产生毒性反应。

#### 3. 肾小管重吸收

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。重吸收药物的程度取决于药物本身的理化性质,如极性、解离度、相对分子质量等,也决定于机体生理学的改变如尿量及尿液 pH 等;水溶性药物重吸收少,易从尿中排出。增加尿量可降低肾小管细胞两侧的药物浓度梯度,减少其重吸收,因而增加某些药物的排泄,例如脱水药甘露醇可增加锂盐、苯巴比妥以及水杨酸从肾脏排出。尿液 pH 决定药物的解离度,影响药物在远端肾小管的再吸收,从而影响其排泄。酸化尿液,则弱碱性药物在肾小管中大部分解离,重吸收减少,排泄增加,但弱酸性药物排泄减少。反之,碱化尿液,则弱酸性药物在肾小管中大部分解离,重吸收少,排泄增加。临床上可用调节尿液 pH 值的方法作为解救药物中毒的措施之一,例如巴比妥类或水杨酸类(salicylates)等酸性药物中毒,给予碳酸氢钠可加速排泄。