



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

案例版TM

药理学

主 编 张树平 高允生



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

药 理 学

主 编 张树平 高允生
主 审 杜冠华 张岫美
副主编 高卫真 王金红 王传功 杨美子 崔红霞
编 委 (以姓氏笔画为序)

王立祥 山东大学医学院
王传功 济宁医学院
王金红 潍坊医学院
王春波 青岛大学医学院
王超云 滨州医学院
白建平 山西大同大学医学院
成建华 同济大学医学院
曲显俊 山东大学药学院
曲梅花 潍坊医学院
刘明远 佳木斯大学基础医学院
许 勇 滨州医学院
杨 茗 滨州医学院
杨美子 滨州医学院
李建恒 河北大学药学院
李清漪 山西职工医学院

吴 红 天津医科大学
辛 勤 济宁医学院
张树平 滨州医学院
张雷明 烟台大学药学院
陈雪红 青岛大学医学院
林 军 广西医科大学
赵晓民 泰山医学院
高卫真 天津医科大学
高允生 泰山医学院
郭春花 长治医学院
崔红霞 齐齐哈尔医学院
焦 杨 广西医科大学
戴 功 潍坊医学院
戴贵东 宁夏医科大学

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

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,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,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。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

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 / 张树平,高允生主编. —北京:科学出版社,2012.8
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-035326-9

I. 药… II. ①张… ②高… III. 药理学-医学院校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 191478 号

责任编辑:胡治国 / 责任校对:林青梅

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

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>

天时彩色印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年8月第一版 开本:850×1168 1/16

2012年8月第一次印刷 印张:24 1/2

字数:868 000

定价:69.90元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

为认真贯彻落实《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010—2020年)》，全面提升本科教材质量，充分发挥教材在提高人才培养质量中的基础性作用，高等教育教材建设必须更好地适应经济建设、科技进步和社会发展的需要。为顺应教育教学改革，科学出版社独创首套案例版系列教材，更新内容，丰富形式，改革教学模式。本教材主要采用案例与教学内容相结合的编写模式，仍然体现教材三基(基本理论、基本知识、基本技能)和五性(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)，并注重体现素质教育，创新能力与实践能力的培养，为学生知识、能力、素质协调发展创造条件。其特点是：①增加“案例”，案例描述后，提出相关的问题，用案例引导教学，丰富教学内容，加强基础学科与临床学科的联系和结合，启发学生思维，激发学生的学习兴趣；②增加“知识拓展”，介绍药理学新知识、新理论，药物临床应用的新观点，反映学科研究前沿和发展动态，培养学生的创新性思维、分析问题与解决问题的能力；③每章结束时增加“要点提示”，使学生能够系统地、有重点地掌握所学章节的内容。

本教材分为8篇49章，涵盖药理学本科教学大纲的全部内容，同时兼顾国家执业医师、执业药师资格考试的要求和硕士研究生入学考试的需要。本教材可供本科高等医药院校临床、预防、基础、口腔、影像医学，麻醉、护理、药学等专业使用，也可作为广大医务工作者、从事药物研究及服务人员的参考书。本教材在编写过程中吸收国内外其他药理学教材的精华，还将以下著作作为共同参考书：《中华人民共和国药典2010版》、《中国药品通用名称》、杨宝峰主编《药理学》第7版(2008)、杨世杰主编《药理学》第2版(2010)、Bertram G. Katzung. *Basic & Clinical Pharmacology*、Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics* 等。在此向本教材的参考文献原作者表示感谢。

本教材编写得到了编者和编者所在单位的大力支持，各位编者秉承了严谨求实的精神和对教学高度负责的态度，为编好本书不辞辛苦，倾注了大量心血，滨州医学院药理教研室的老师对全书稿件的整理做了大量的工作，在此一并表示诚挚谢意。

限于我们的学识和水平，加之时间仓促，书中难免存在缺点和错误，恳请同行专家及广大读者批评指正。

张树平 高允生

2012年8月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪言 INTRODUCTION	(1)	第三章 药物效应动力学 PHARMACODYNAMICS	(19)
第二章 药物代谢动力学 PHARMACOKINETICS	(4)	第一节 药物作用	(19)
第一节 药物分子的跨膜转运	(4)	第二节 药物剂量与效应关系	(20)
第二节 药物的体内过程	(6)	第三节 药物作用机制	(22)
第三节 房室模型	(13)	第四节 药物与受体	(22)
第四节 药物消除动力学	(13)	第四章 影响药物作用的因素 THE FACTOR OF INFLUENCE ON DRUG ACTION	(27)
第五节 体内药物的药量-时间关系	(15)	第一节 药物因素	(27)
第六节 药物代谢动力学的重要参数	(16)	第二节 机体方面的因素	(29)
第七节 给药方案的设计	(18)	第三节 其他因素	(31)

第二篇 作用于外周神经系统的药物

第五章 传出神经药理学概论 INTRODUCTION TO EFFERENT NERVOUS SYSTEM PHARMACOLOGY	(33)	第八章 胆碱受体阻断药 CHOLINOCEPTOR BLOCKING DRUGS	(52)
第一节 传出神经系统的分类	(33)	第一节 M胆碱受体阻断药	(52)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(34)	第二节 N胆碱受体阻断药	(57)
第三节 传出神经系统的生理功能	(37)	第九章 肾上腺素受体激动药 ADRENOCEPTOR AGONISTS	(60)
第四节 传出神经系统药物的基本作用及药物分类	(39)	第一节 α 、 β 肾上腺素受体激动药	(61)
第六章 胆碱受体激动药 CHOLINOCEPTOR AGONISTS	(40)	第二节 α 肾上腺素受体激动药	(63)
第一节 M胆碱受体激动药	(40)	第三节 β 肾上腺素受体激动药	(64)
第二节 N胆碱受体激动药	(42)	第十章 肾上腺素受体阻断药 ADRENOCEPTOR BLOCKING DRUGS	(66)
第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药 ANTICHOLINESTERASE DRUGS AND CHOLINESTERASE REACTIVATORS	(44)	第一节 α 肾上腺素受体阻断药	(66)
第一节 胆碱酯酶	(44)	第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(68)
第二节 抗胆碱酯酶药	(44)	第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻断药	(71)
第三节 胆碱酯酶复活药	(50)	第十一章 局部麻醉药 LOCAL ANESTHETICS	(73)
		第一节 局部麻醉药的基本药理作用	(73)
		第二节 常用局麻药	(75)

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第十二章 全身麻醉药 GENERAL ANESTHETICS	(77)	第三节 复合麻醉	(81)
第一节 吸入麻醉药	(77)	第十三章 镇静催眠药 SEDATIVE-HYPNOTICS	(82)
第二节 静脉麻醉药	(79)	第一节 苯二氮草类	(82)

第二节	巴比妥类	(84)	第四节	抗焦虑症药	(109)
第三节	其他镇静催眠药	(85)	第十七章	镇痛药 ANALGESICS	(110)
第十四章	抗癫痫药与抗惊厥药 ANTI-EPILEPTIC DRUGS AND ANTICONVULSION DRUGS	(88)	第一节	阿片生物碱类	(110)
第一节	抗癫痫药	(88)	第二节	人工合成的阿片类镇痛药	(113)
第二节	抗惊厥药	(92)	第三节	其他镇痛药	(114)
第十五章	治疗中枢退行性疾病药 DRUGS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASE IN THE CENTRAL SYSTEM	(94)	第四节	阿片受体拮抗药	(114)
第一节	抗帕金森病药	(94)	第十八章	解热镇痛抗炎药 ANTIPYRETIC-ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS	(116)
第二节	治疗阿尔茨海默病药	(99)	第一节	概述	(116)
第十六章	抗精神失常药 ANTIPSYCHIATRIC DISORDER DRUGS	(103)	第二节	非选择性环氧酶抑制药	(117)
第一节	抗精神病药	(103)	第三节	选择性环氧酶-2 抑制药	(121)
第二节	抗躁狂症药	(106)	第十九章	中枢兴奋药 CENTRAL STIMULANTS	(124)
第三节	抗抑郁症药	(107)	第一节	主要兴奋大脑皮层药	(124)
			第二节	呼吸兴奋药	(125)
			第三节	脑功能改善药	(126)

第四篇 作用于心血管系统的药物

第二十章	钙通道阻滞药 CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	(127)	第四节	抗高血压药物的合理应用	(166)
第一节	概述	(127)	第二十四章	抗慢性心功能不全药 DRUGS TREATING CONGESTIVE HEART FAILURE	(169)
第二节	钙通道阻滞药	(130)	第一节	概述	(169)
第二十一章	抗心律失常药 ANTIARRHYTHMIC AGENTS	(135)	第二节	作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物	(172)
第一节	心脏的电生理学和心律失常的发生机制	(135)	第三节	强心苷类	(173)
第二节	抗心律失常药的基本作用机制及分类	(139)	第四节	利尿药	(178)
第三节	常用抗心律失常药	(140)	第五节	β 受体阻断药	(178)
第四节	抗心律失常药的合理应用	(147)	第六节	扩血管药	(179)
第五节	抗心律失常药的回顾与展望	(148)	第七节	非苷类正性肌力药	(179)
第二十二章	肾素-血管紧张素-醛固酮系统药理 PHARMACOLOGY OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM	(149)	第八节	钙通道阻滞药	(181)
第一节	肾素-血管紧张素-醛固酮系统	(149)	第二十五章	抗心绞痛药 ANTI-ANGINAL DRUGS	(182)
第二节	血管紧张素转化酶抑制药	(151)	第一节	概述	(182)
第三节	血管紧张素 II 受体阻断药	(154)	第二节	硝酸酯类	(183)
第四节	醛固酮受体阻断药	(156)	第三节	β 肾上腺素受体阻断药	(184)
第二十三章	抗高血压药 ANTIHYPERTENSIVE DRUGS	(157)	第四节	钙通道阻滞药	(185)
第一节	抗高血压药的分类	(157)	第五节	其他抗心绞痛药	(185)
第二节	常用抗高血压药物	(158)	第二十六章	抗动脉粥样硬化药 ANTIATHEROSCLEROSIS DRUGS	(187)
第三节	其他抗高血压药物	(162)	第一节	调血脂药	(187)
			第二节	抗氧化剂	(191)
			第三节	多烯脂肪酸	(192)
			第四节	黏多糖和多糖类	(192)

第五篇 作用于血液系统和内脏的药物

- 第二十七章 作用于血液系统的药物 DRUGS ACTING ON THE BLOOD SYSTEM** (194)
- 第一节 抗凝血药 (195)
- 第二节 抗血小板药 (197)
- 第三节 纤维蛋白溶解药 (198)
- 第四节 止血药 (199)
- 第五节 抗贫血药 (200)
- 第六节 造血细胞生长因子 (202)
- 第七节 血容量扩充剂 (203)
- 第二十八章 利尿药和脱水药 DIURETICS AND DEHYDRANTS** (204)
- 第一节 利尿药 (204)
- 第二节 脱水药 (212)
- 第二十九章 作用于呼吸系统的药物 DRUGS ACTING ON THE RESPIRATORY SYSTEM** (214)
- 第一节 平喘药 (214)
- 第二节 镇咳药 (216)
- 第三节 祛痰药 (217)
- 第三十章 作用于消化系统的药物 DRUGS USED IN THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISEASES** (218)
- 第一节 抗消化性溃疡药物 (218)
- 第二节 消化功能调节药 (223)
- 第三十一章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药 OXYTOCICS AND INHIBITORY DRUGS OF UTERINE SMOOTH MUSCLES** (227)
- 第一节 子宫平滑肌兴奋药 (227)
- 第二节 子宫平滑肌抑制药 (229)

第六篇 作用于内分泌系统和代谢疾病的药物

- 第三十二章 肾上腺皮质激素类药物 ADRENOCORTICAL HORMONES** (231)
- 第一节 糖皮质激素 (232)
- 第二节 盐皮质激素类药物 (237)
- 第三节 促皮质激素和皮质激素抑制药 (237)
- 第三十三章 甲状腺激素及抗甲状腺药 THYROID HORMONE AND ANTITHYROID DRUGS** (239)
- 第一节 甲状腺激素 (239)
- 第二节 抗甲状腺药 (241)
- 第三十四章 胰岛素和其他降血糖药 INSULIN AND OTHER HYPOGLYCEMIC AGENTS** (245)
- 第一节 胰岛素 (245)
- 第二节 口服降血糖药 (247)
- 第三节 新型降血糖药 (250)
- 第三十五章 性激素类药物和避孕药 SEX HORMONE MEDICINE AND CONTRACEPTIVES** (252)
- 第一节 雌激素类药物和雌激素拮抗药 (252)
- 第二节 孕激素类药物和孕激素拮抗药 (254)
- 第三节 雄激素类药物、同化激素类药物和雄激素拮抗药 (255)
- 第四节 避孕药 (256)
- 第三十六章 治疗骨质疏松症药 DRUGS FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS** (260)
- 第一节 概述 (260)
- 第二节 骨吸收抑制药物 (261)
- 第三节 骨形成促进药物 (263)
- 第四节 骨矿化促进药物 (264)

第七篇 化学治疗药物

- 第三十七章 抗菌药物概论 ANTIMICROBIAL AGENTS GENERAL CONSIDERATION** (266)
- 第一节 抗菌药物的常用术语 (266)
- 第二节 抗菌药物的作用机制 (267)
- 第三节 细菌耐药性 (268)
- 第四节 抗菌药物的合理应用 (269)
- 第三十八章 人工合成抗菌药 SYNTHETIC ANTIMICROBIAL DRUGS** (272)
- 第一节 喹诺酮类抗菌药 (272)
- 第二节 磺胺类抗菌药 (278)
- 第三节 其他合成的抗菌药 (281)
- 第三十九章 β -内酰胺类抗生素 β -LACTAM ANTIBIOTICS** (284)
- 第一节 抗菌机制、耐药性和药物分类 (284)
- 第二节 青霉素类 (285)
- 第三节 头孢菌素类 (289)
- 第四节 其他 β -内酰胺类抗生素 (292)

第五节 β -内酰胺酶抑制药	(293)	第一节 第一线抗结核病药	(312)
第四十章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类 抗生素 MACROLIDES, LINCOM- YCINS AND POLYPEPTIDE ANT- IBIOTICS	(295)	第二节 其他抗结核病药	(315)
第一节 大环内酯类	(295)	第三节 抗结核病药的应用原则	(315)
第二节 林可霉素类	(297)	第四十四章 抗真菌药和抗病毒药 ANTIFU- NGAL AGENTS AND ANTIIVI- RAL DRUGS	(317)
第三节 多肽类	(298)	第一节 抗真菌药	(317)
第四十一章 氨基糖苷类抗生素 AMINOG- LYCOSIDES	(301)	第二节 抗病毒药	(321)
第一节 氨基糖苷类抗生素的共性	(301)	第四十五章 抗寄生虫药 ANTIPARASITE DRUGS	(326)
第二节 常用的氨基糖苷类抗生素	(303)	第一节 抗疟药	(326)
第四十二章 四环素类及氯霉素类抗生素 TETRACYCLINES AND CHLORA- MPHENICOLS	(307)	第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(329)
第一节 四环素类	(307)	第三节 抗肠道蠕虫病药	(331)
第二节 氯霉素类	(309)	第四节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(333)
第四十三章 抗结核病药 ANTITUBERCU- LOSIS DRUGS	(312)	第四十六章 抗恶性肿瘤药 ANTINEOPLAS- TIC AGENTS	(335)
		第一节 概述	(335)
		第二节 常用抗肿瘤药物	(338)
		第三节 抗恶性肿瘤药物的应用原则	(347)
第八篇 其他药物			
第四十七章 影响免疫功能的药物 DRUGS EFFE- CT ON IMMUNE FUNCTION	(349)	第二节 膜磷脂代谢产物类药物及拮抗药	(358)
第一节 免疫系统概述	(349)	第三节 5-羟色胺类药物及拮抗药	(259)
第二节 免疫抑制剂	(349)	第四十九章 解毒药物 ANTIDOTES	(362)
第三节 免疫增强剂	(353)	第一节 有机磷酸酯类中毒的解毒药	(362)
第四十八章 影响自体活性物质的药物 DRUGS EFFECT ON AUTO ACTIVE SUBSTANCES	(356)	第二节 氰化物中毒的解毒药	(362)
第一节 组胺和抗组胺药	(356)	第三节 金属与类金属中毒的解毒药	(363)
		第四节 灭鼠药中毒的解救药	(365)
参考文献	(366)		
中英文名词对照索引	(368)		
中英文药名索引	(375)		

第一篇 总 论

第一章 绪 言 INTRODUCTION

一、药理学的性质和任务

药物(drug)是指能影响和调节机体的生化过程、生理功能及病理状态,用于预防、诊断、治疗疾病和调节生育的物质。药物可来源于自然界的天然产物(植物、动物、矿物)或其有效成分,也可用化学方法合成或用生物工程技术获得。无论何种来源的药物,都必须符合临床用药安全有效的基本要求。药物具有明确的药理作用、适应证、用法和用量。一般认为,药物的安全范围较大,大多数患者在一定剂量范围内正确使用是安全的;当药物大剂量使用或非正确应用时,则表现出毒物(toxicant)的作用,造成药物中毒甚至危及生命。毒物是指安全范围较小,在较小剂量就能明显损害人体健康的物质。药物与毒物之间并没有本质的区别和严格的界限,随着用药物剂量的变化可导致药物作用性质的改变。一种物质在被确认成为药物之前,必须经过大量、严格的临床前药理学和临床药理学的评价。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括病原体、肿瘤细胞)间相互作用及作用规律的一门科学,其研究内容包括药物效应动力学(pharmacodynamics, 简称为药效学)和药物代谢动力学(pharmacokinetics, 简称为药动学)。药效学研究药物对机体的作用及其规律,包括药物作用(drug action)、药理效应(pharmacological effect)、作用机制(mechanism of action)、临床应用(therapeutic uses)、不良反应(adverse drug reaction, ADR)及其防治等;药动学研究机体对药物的处置(drug disposition)及其动态变化规律,包括药物在体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)过程以及血药浓度随时间而变化的规律。药效学和药动学是同时进行的药物与机体间相互作用的两个方面,并受很多因素影响,故药理学还要研究影响药物疗效的各种因素。

药理学是生命科学领域中一门重要的综合学科,是基础医学与临床医学、医学与药学以及中西医结合的桥梁科学,与生命科学各学科间有着密切联系。药理学以化学、生理学、生物化学、病理学、病理生理学、微生物学、免疫学、分子生物学等为研究基础,其主要研究任务是:①阐明药物与机体之间相互作用的机制和规律,为临床合理用药防治疾病提供理论依据,以充分发挥药物治疗效果,避免或减少不良反应;②研究开发新药和药物新剂型,发现药物的新用途,为医药学的发展做出贡献;③与其他生命科学研究相互促进,为探讨生物机体的生理、生化及病理过程提供试验资料和研究方法,促进生命科学的进步。

二、药理学的研究方法

药理学是一门实验性科学,人类对药理学知识和规律的认识无不来源于实验研究、生活实践和临床治疗实践。用于药理学研究的实验技术涉及现代科学技术的许多领域,包括整体与离体功能测定法、行为学方法、形态学方法、生物检定法、电生理学方法、生物化学与分子生物学方法、免疫学方法、化学分析方法等。但按照研究的对象分类,药理学的研究方法可分为以下三类。

1. 实验药理学方法 用健康动物(包括清醒动物和麻醉动物)或其器官、组织、细胞、亚细胞、受体分子等为实验对象,进行药效学和药动学的研究。实验药理学方法对于研究药物作用、作用机制及药物代谢动力学的过程具有重要意义。

2. 实验治疗学方法 用病理模型动物或组织器官为实验对象,研究药物的实验治疗作用,也包括药物在体外对培养细胞、细菌、寄生虫及肿瘤细胞等作用的研究。

3. 临床药理学方法 以健康志愿者或病人为对象,进行药物的药理学研究,并对药物的疗效和安全性进行评价,一方面进行新药临床试验,促进新药开

发,另一方面推动药物治疗学发展,确保临床合理用药。

无论采用何种研究方法和实验技术,都必须严格控制实验条件和各种影响因素,通过合理设置阴性对照、阳性对照和各实验剂量组,对药物的药理作用、不良反应和药动学规律进行定量或定性比较和评价。

三、药理学的发展简史

从远古时代起,人类在自然界谋求生存的经历中逐渐积累了对药物的认识,在有文字以后,这些经验被记录下来,形成了中国、古埃及、巴比伦、印度等一些文明古国最早的药理学著作。早在公元1世纪前后,我国就出现了药理学书籍《神农本草经》,全书收载药物365种和疾病疗法120种,其中不少药物沿用至今。公元7世纪(659年),唐朝政府出版了《新修本草》,成为我国、也是世界上第一部由政府颁布的药典,收载天然药物884种,比西方最早的纽伦堡药典约早883年。明朝伟大的医药学家李时珍,历时27载,汇集16世纪以前800余种典籍之精华,经亲身采集实践,于1596年完成巨著《本草纲目》。全书共52卷,收载药物1892种、插图1160幅,附方11000余条,约190万字,并提出了药物科学分类法。该书不仅是传统医药经典著作,也是世界闻名的药理学巨著,已译成英、日、朝、法、德、俄、拉丁语七种文字的译本,在世界范围内广为流传,对促进祖国医药学及世界医药学的发展做出了杰出贡献,至今仍是有重要参考价值的药理学巨著。

随着科学技术的进步和发展,对药物的研究和认识不断深入和丰富,逐渐形成了生药学、药物化学、药剂学、药理学、药物毒理学等分支学科,构成了现代药理学科学体系。药理学的建立和发展与现代科学技术的发展紧密相关。19世纪初,有机化学和实验生理学的兴起,为药理学的建立奠定了理论和实验基础。纯化合物的出现,使药物能精确定量、重复给药的进行动物实验。这一时期有影响的事件包括:1803年,德国化学家F. W. Serturmer首先从鸦片中分离提纯出吗啡,并用犬进行实验证明其镇痛作用;1819年,法国Magendie用青蛙经典实验确定了士的宁的作用部位在脊髓;以后相继从植物药中不断提纯多种有效成分,如依米丁、奎宁、阿托品等,并利用整体动物及离体器官开展药理学实验。在此基础上,德国Buchheim(1820—1879年)建立了世界上第一个药理实验室,开创了实验药理学,并写出第一本药理学教科书,使药理学正式成为一门独立学科。英国生理学家Langley(1852—1925年),根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的拮抗作用研究,提出受体概念,为受体学说的建立奠定了基础。20世纪初,德国Ehrlich用自制的砷凡钠明治疗梅毒,Domagk发现磺胺药能

治疗细菌感染,从此开创了化学合成药物的新纪元。英国Fleming及Florey对青霉素的发现和成功用于临床,使人类步入伟大的抗生素时代。20世纪30年代到50年代是新药发展的黄金时期,现在临床上常用的药物,如磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物以及维生素类中许多药物均是在这一时期研制开发的。Waston和Crick于1953年发现DNA双螺旋结构,对蛋白质和酶等大分子化合物的结构和功能有了深入的了解,推动了药理学的发展。Numa应用克隆技术成功克隆乙酰胆碱受体亚单位,为百年受体理论得到实验证实。20世纪80年代以来,随着单克隆抗体、基因克隆、离子通道电流测定、磁共振、X线衍射、配体构象计算机测算等技术的发展,各种与药物作用的受体分子、药物结合蛋白、靶酶被成功克隆,使药理学的研究从系统、器官水平深入到细胞、亚细胞和分子水平,特别是基因工程药物问世,大大促进了新药的研究与开发。

随着自然科学技术及生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学等学科以及单克隆、基因重组及基因敲除等技术的发展,药理学已发展成为与生物物理学、生物化学以及分子生物学等多学科密切联系的一门综合学科,从而促使药理学出现了许多分支学科,如生化药理学、细胞药理学、分子药理学、遗传药理学、受体药理学、神经药理学、时辰药理学、生殖药理学、临床药理学等。随着现代科学技术的不断发展和在药理学研究中的应用,将推动现代药理学向更高层次发展,为提高临床药物治疗水平提供新的理论依据。

四、新药研发与药品管理

药品是指加工成某种剂型,规定有适应证、用法、用量及不良反应等的药物。药品是人类用于防治疾病的特殊商品,用药的后果关系到用药者的健康甚至生命安全。世界各国均制订了相应的法律法规,用于规范和管理药品的研制、审批、生产、流通及临床应用。我国于1985年首次颁布了《新药审批办法》,2007年7月又制订了新的《药品注册管理办法》。

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,其来源包括化学药品、中药、天然药物和生物制品。我国药品注册管理办法规定:①化学药品新药是指“未曾在中国境内上市销售的药品”;“改变给药途径且尚未在国内外上市销售的药品”;“已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品”等;②中药、天然药物的新药一般指“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂”等;③新药亦包括未在国内上市的用于治疗及预防疾病的生物制品。改变剂型、改变给药途径或

增加新的适应证,亦按新药注册管理。我国的新药研究按照《药品注册管理办法》的申报程序,并根据新药类型提供相应的新药研究申报资料。

新药研究与开发是一个非常严格而复杂的过程,具有科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高等特点。不断发现和提供安全、高效、适应疾病谱及质量可控的新药,对于保护人类健康和发展国民经济具有重要意义。

新药可通过实践经验或在理论指导下合成、筛选而发现。新药的研究大致可分为临床前研究(pre-clinical study)、临床研究(clinical study)和售后调研(postmarketing surveillance)三个阶段,总的目标是证明其安全性和有效性。

临床前研究主要由药学研究和药理学研究两部分内容组成。药学研究包括药物制备工艺路线、理化性质、质量控制标准等;药理学研究则以实验动物为研究对象,进行药效学、药动学及药物毒理学研究。临床研究分为四期:Ⅰ期临床试验是对20~30例正常成年健康志愿者进行的初步药理学及人体安全性试验,观察其耐受情况和药动学,为后期研究提供科学依据;Ⅱ期临床试验为随机、双盲、对照试验,观察病例不少于100例,对新药的安全性和有效性做出初步评价,推荐临床用量;Ⅲ期临床试验是在新药批准上市前进行的多中心临床试验,观察病例数不少于300例,对新药的安全性和有效性进行社会考察。通过前3期的临床研究,通过相应的审批程序,经SFDA批准后才能生产、上市。Ⅳ期临床试验是在药品上市后在社会人群较大范围内继续进行安全性和有效性评价,又称售后调研,是为了考察广泛、长期使用后的疗效和不良反应。

要点提示

药理学是研究药物与机体(包括病原体、肿瘤细胞)间相互作用及作用规律的一门科学,其研究内容包括药物效应动力学和药物代谢动力学。

药效学是研究药物对机体的作用及其规律,包括药理作用、作用机制、临床应用、不良反应及其防治等;药动学是研究机体对药物的作用及其作用规律,包括药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的过程,以及血药浓度随时间而变化的规律。

药物是指能影响和调节机体的生化过程、生理功能及病理状态,用于预防、诊断、治疗疾病和调节生育的物质。毒物是指损害人体健康的物质。药物和毒物之间没有绝对的界限,药物用量过大都可产生毒性反应。

药理学研究的主要任务是:①阐明药物与机体之间相互作用的机制和规律,为临床合理用药防治疾病提供理论依据;②研究开发新药和药物新剂型,发现药物的新用途;③促进生命科学的进步。

药理学研究的方法根据研究的对象分为:实验药理学方法、实验治疗学方法和临床药理学方法。

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,其来源包括化学药品、中药、天然药物和生物制品。新药的研究大致可分为临床前研究、临床研究(包括Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期)和售后调研(Ⅳ期)3个阶段。

(高允生)

第二章 药物代谢动力学 PHARMACOKINETICS

问题

1. 药物跨膜转运的方式有几种? 药物在体内主要转运方式是哪一种?
2. 首过消除的定义和意义是什么?
3. 影响药物分布的因素有哪些?
4. 何为药物代谢酶? 何为代谢酶诱导剂和抑制剂?
5. 一级消除动力学和零级消除动力学的定义和特点是什么?
6. 稳态血药浓度、维持量、负荷量定义和意义是什么?
7. 药物代谢动力学的重要参数: 消除半衰期、清除率、表观分布容积、生物利用度的定义和意义是什么?

药物代谢动力学(pharmacokinetics)是研究机体对药物的作用 and 作用规律。机体对药物的作用是指药物的体内过程包括: 吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion), 简称为药物的 ADME 系统; 机体对药物的作用规律是指体内药物随时间的变化规律, 通常运用数学原理和方法阐述血浆药物浓度随时间的变化规律, 表达药物在体内的动态规律。药物效应与作用部位的药物浓度密切相关, 药物作用部位的浓度每时每刻都因药物的吸收、分布、代谢和排泄的影响而不断变化(图 2-1), 血浆药物浓度可以间接反映作用部位的药物浓度, 为了发挥并维持药物的作用, 形成和维持一定的血浆药物浓度就显得十分重要。为此, 就必须按照药物的体内

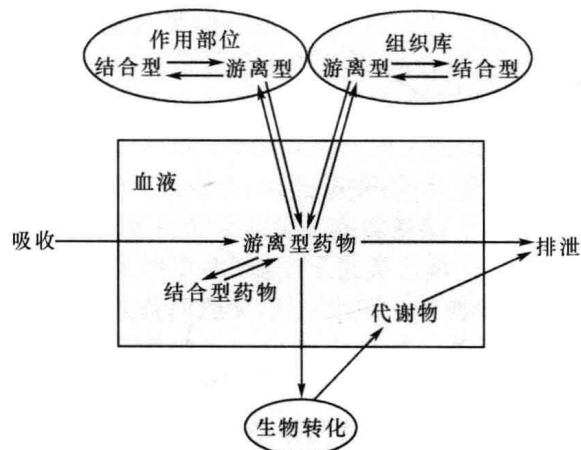


图 2-1 药物的体内过程与作用部位药物浓度的变化

处置规律和药物动力学特点, 制订给药方案, 包括给药途径、给药剂量、给药间隔时间及疗程等, 以确保药物能够在体内发挥最佳的药理效应。

第一节 药物分子的跨膜转运

药物在体内的吸收、分布和排泄等过程, 都要通过体内的各种生物膜, 药物通过生物膜的过程称为药物的跨膜转运(trans-membrane transport)或药物转运(drug transport)。生物膜主要由类脂质、蛋白质、脂蛋白及低聚糖等组成。膜的结构是以脂质双分子层为基本骨架, 其极性部分向外, 非极性部分向内, 球蛋白镶嵌在脂质双分子层内, 生物膜上布满细孔, 称为膜孔, 水和一些小分子水溶性物质可以通过。

一、药物跨膜转运的方式

药物分子通过细胞膜的方式主要有滤过(filtration)、简单扩散(simple diffusion)和载体转运(carrier mediated-transport)(包括主动转运和易化扩散)(图 2-2)。另外尚有胞吞(endocytosis)或胞饮(pinocytosis)、离子对转运(ion pair transport)等方式。

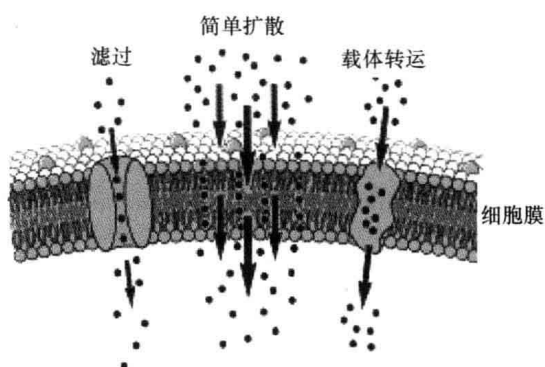


图 2-2 药物跨膜转运的方式

(一) 滤过

小分子水溶性药物通过细胞膜上的水性通道(aqueous channel)在流体静压和渗透压的作用下, 由膜的一侧转运到另一侧称为滤过, 属于被动转运(passive transport), 如药物经肾小球滤过。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, 只允许分子量小于 100~150Da 的药物通过,

如锂离子、甲醇和尿素等。而体内大多数毛细血管上皮细胞间的孔隙较大,分子量大到 20 000~30 000Da 的药物也能通过,故大多数药物均可经毛细血管上皮细胞间的孔隙滤过。但是脑组织大部分毛细血管内皮细胞连接紧密,管壁无孔隙,药物不能以滤过的方式进入脑组织。而无机离子(如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等)通过细胞膜的过程还由跨膜电位差或主动转运机制控制。

(二) 简单扩散

绝大多数药物按此种方式转运。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,顺药物浓度差通过细胞膜称简单扩散,也属于被动转运,又称下山转运,不消耗能量,不需要载体参与,故无饱和现象与竞争抑制现象,转运速率与膜两侧浓度差成正比,还与药物的理化性质、分子量、脂溶性、极性、解离度等密切相关。分子量小、非解离型、极性小、脂溶性大的药物易通过细胞膜。

大多数药物为弱电解质,它们的跨膜转运速度可用 pH 分配假说(pH partition hypothesis)来说明。该理论为弱电解质药物在体液中发生解离,以分子型(非解离型)和离子型(解离型)两种形式存在,二者处于平衡状态。分子型药物可以自由透过细胞膜,而离子型药物不能透过细胞膜,被限制在膜的一侧,这一现象称为离子障(ion trapping)(图 2-3)。一般来说,具有较强极性基团(季胺基、硫酸基)的药物的跨膜转运极差,具有两个以上弱极性基团(氨基、羟基、酚羟基、羧基)的药物的跨膜转运也较差。大多数碱性药物通常以伯胺、仲胺、叔胺或季胺的形式存在,从伯胺到季胺解离度越来越高。

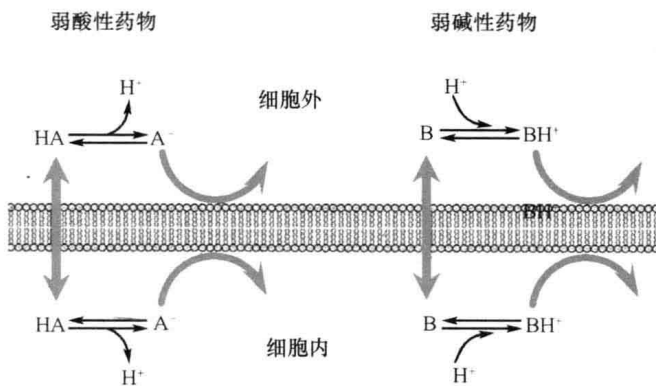
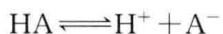


图 2-3 药物的解离与离子障现象

药物的解离程度与药物本身的解离常数 K_a 和体液的 pH 有关,依据 Henderson-Hasselbalch 公式:

对于弱酸性药物



HA 为分子型药物, A^- 为离子型药物

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

将上式两边取负对数,经推导换算得:

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{\text{pH} - \text{p}K_a}$$

对于弱碱性药物



B 为分子型药物, BH^+ 为离子型药物

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

将上式两边取负对数,经推导换算得:

$$\frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = 10^{\text{p}K_a - \text{pH}}$$

每个药物有其固定的 $\text{p}K_a$,是指弱酸性或弱碱性药物 50%解离时溶液的 pH。从上述公式中可见弱酸性药物在碱性体液中易于解离,弱碱性药物则在酸性体液中易于解离。同一药物所处体液的 pH 有微小变化时,其解离程度可发生显著变化,从而影响药物的转运,如口服弱酸性药物丙磺舒($\text{p}K_a = 3.4$)后,在胃液($\text{pH} = 1.4$)中分子型与离子型之比为 100 : 1,即 99% 为分子型,离子型约 1%;而在血液中($\text{pH} = 7.4$),分子型和离子型之比为 1 : 10000,即 0.01% 为分子型,离子型约 99.99%。当细胞膜两侧的 pH 不同时,弱酸性药物在碱性侧以离子型相对多,这样就不容易通过细胞膜而转运。因此,在弱酸性药(如巴比妥类)中毒时,碱化血液降低脑细胞内的药物浓度,碱化尿液减少肾小管药物重吸收,可加速药物的排泄。

药物以简单扩散方式通过细胞膜时,除受药物的解离度和体液的 pH 影响外,药物分子跨膜转运的速度还符合 Fick 定律:

$$\text{通透量(单位时间分子数)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{面积} \times \text{通透系数}}{\text{厚度}}$$

上式表明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(脂溶性)成正比,与膜的厚度成反比。此外血流量的改变也可影响膜两侧药物浓度差,药物被血流带走的速度决定了膜一侧的药物浓度,血流量丰富,血流速度快时,不含药物的血液能迅速取代含有较高药物浓度的血液,从而以维持很大的浓度差,使药物跨膜转运速率加快。扩血管药物吸收快,缩血管药物吸收慢,因为他们改变了用药部位的血流量。

(三) 载体转运

载体转运是指药物跨膜转运需要依靠细胞膜上特殊的跨膜蛋白(trans-membrane protein)协助。跨膜蛋白是体内原本存在的用来转运营养物质或生理活性物质的,它们也可以识别并转运多种药物。跨膜蛋白在细胞膜的一侧与药物结合后,发生构型改变,在细胞膜的另一侧将药物释出,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特异性(specificity)、饱和性(saturation)、竞争性(competi-

tion),并存在竞争抑制现象。临床可利用丙磺舒竞争性抑制青霉素的分泌而提高青霉素的血药浓度;而依他尼酸(利尿酸)竞争性抑制尿酸的排泄,则成为利尿酸诱发痛风不良反应的原因。载体转运主要发生在肾小管、胆小管、脑微血管和胃肠道的药物转运,与某些药物的吸收、分布和排泄有关。

载体转运主要有主动转运和易化扩散两种方式。

1. 主动转运(active transport) 又称上山转运,内源性物质和药物是从低浓度一侧向高浓度一侧转运,消耗能量,载体的结合达到饱和时,单位时间内的转运达最大速率。主动转运根据能量来源分为原发性主动转运(primary active transport)和继发性主动转运(secondary active transport)。原发性主动转运是直接利用高能磷酸化合物 ATP 分解所产生的能量,非对称性地将特定的物质或药物向膜的另一侧转运。继发性主动转运能量间接来源于其他离子如 Na^+ 、 H^+ 等的电化学梯度,将其他物质或药物逆浓度梯度转运。继发性主动转运是营养物质细胞内摄取的常见方式,少数药物由于结构上与体内代谢物质相似,可经该机制转运。代表药物有 β -内酰胺类抗生素(图 2-4)。

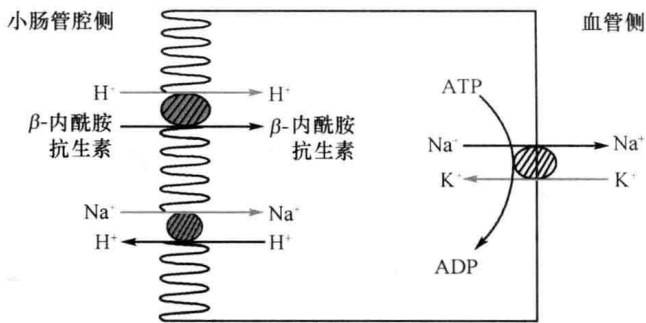


图 2-4 β -内酰胺类抗生素经小肠上皮细胞的继发性主动转运机制

主动转运对神经递质和体内代谢物质的转运,以及通过干扰这些物质的药物有重要意义。某些药物通过神经细胞、肾小管细胞和肝细胞是以主动转运方式进行的。

2. 易化扩散(facilitated diffusion) 它与主动转运不同的是药物从高浓度一侧向低浓度一侧转运,不消耗能量,属于被动转运。维生素 B_{12} 经胃肠道的吸收,氨基酸、葡萄糖和嘌呤等营养成分均以易化扩散方式转运。

二、药物的转运体

细胞膜上有众多的被称为转运体的膜蛋白,它们能够转运特定的物质,控制营养物质、离子的摄取以及药物和代谢产物的排泄,对维持细胞内环境的稳定起着重要作用。与药物的转运相关的转运体可分为

两大类:ATP 结合的盒式膜转运蛋白(ATP-binding cassette transporters, ABC 转运体)和溶质转运体(solute carriers)。

(一) ABC 转运体

ABC 转运体利用 ATP 水解所产生的能量转运底物,为原发性主动转运的转运体(primary active transporters)。它们可表达在正常细胞,与内源性物质和外来物质的转运有关。例如在小肠黏膜细胞,它们的存在限制了许多药物的吸收;在肾小管细胞和肝细胞,它们存在于管腔膜侧,将经肝药酶代谢产生的水溶性结合物排到胆汁内或尿液内,作为将外来物质排出体外的途径之一。

大多数转运体可将结构差异较大的不同药物排出细胞外,与众多药物特别是抗生素和抗癌药的多药耐药性(multi drug resistance, MDR)的产生有关,因此这些转运体又被称作多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRP)。例如在癌细胞膜上高度表达的 P-糖蛋白(P-glycoprotein, 又称 ABC-C1/MDR1),这是一种 ABC 转运蛋白,该蛋白主要转运阳离子或电中性的底物,以及众多两亲性的底物,可将众多的抗癌药物排出细胞外,是癌细胞对抗癌药物产生耐药性的机制之一。

(二) 溶质转运体

溶质转运体包括易化扩散的转运体和继发性主动转运的转运体,后者又分为单转运体、共转运体和逆转运体。其底物非常广泛,包括带电荷的和不带电荷的有机分子和无机离子。在肾小管细胞和肝细胞,它们存在于基底膜侧,主要与药物摄入细胞内有关。分子量 1000Da 以下的极性药物及其代谢产物,在肝脏和肾脏可被溶质转运体家族,包括有机阴离子转运体(organic anion transporters)、有机阳离子转运体(organic cation transporters)及有机两性离子转运体(organic zwitterion transporters)从血液中摄入细胞内后再排泄出去。

第二节 药物的体内过程

药物由给药部位进入机体产生药效,然后再由机体排出,其间经历吸收、分布、代谢和排泄四个基本过程。了解药物的体内过程对于把握药物的体内动态变化规律有着重要的意义。

一、吸 收

药物自用药部位进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。静脉内给药没有吸收过程,经血管外给药后如口服、舌下、直肠、吸入、肌内注射、皮下注射等均有药物的吸收过程。药物吸收的速度与药物作

用起效的快慢有关,吸收的量与药物作用的强度有关。

影响药物吸收的因素主要有以下几方面:

(一) 药物的理化性质

分子量小、脂溶性高、极性低以及非解离型药物易被吸收,强酸、强碱和极性强的季铵盐,如骨骼肌松弛剂筒箭毒碱,均不易吸收。

(二) 药物的制剂

同一药物制成不同剂型,可影响吸收的速度和程度,溶液剂比固体制剂容易吸收,固体制剂的崩解、溶解速度是吸收的限速因素,油剂、混悬剂或植入片可在局部滞留,形成储存库,吸收慢但作用持久。

(三) 给药途径

不同给药途径影响药物的吸收速度和程度,吸收速度快慢的顺序为:吸入、肌内注射、舌下、直肠、皮下注射、口服、皮肤。吸收程度以吸入、肌内注射、舌下、直肠、皮下注射较完全,口服次之。多数药物均不易穿透完整的皮肤,少数脂溶性极高的药物及新型药膜能经皮吸收。给药途径不同不仅影响药物吸收的速度和量,导致药物作用的快慢和强弱不同,甚至改变药物的作用性质,如硫酸镁口服产生导泻和利胆作用,注射给药产生中枢抑制、肌肉松弛和降压作用。不同给药途径有不同的吸收过程和特点。

1. 口服 口服药物经胃肠道吸收,大多数药物在胃肠道内是以简单扩散的方式吸收。由于胃内容物有较强的酸性($\text{pH}=0.9\sim 1.5$),一般来说,对酸性

药物的吸收较好,而对碱性药物的吸收较差;肠内容物偏碱性($\text{pH}=7.6$),弱碱性药物容易在肠中吸收。但多数药物吸收的主要部位在小肠,因药物在小肠的停留时间长,溶解好,血流丰富,小肠黏膜层有发达的微绒毛构造,吸收面积较大,因此小肠对酸性药物的吸收的绝对量也远远大于胃。对于 pK_a 大于 7.5 的弱酸性药物(如异戊巴比妥 $\text{pK}_a=7.9$), pK_a 小于 4 的弱碱性药物(如安定 $\text{pK}_a=3.3$) 在胃肠的 pH 范围内基本都是分子型,吸收快而完全。

进入胃内的食物和药物经过一定时间后通过幽门排入小肠内的速度称为胃排空速度(gastric emptying rate),胃排空速度受食物的种类、机体的状态的影响较大,从而影响药物的吸收过程。例如,胃内多种食物的存在、胃内 pH 或渗透压的升高、副交感神经功能的降低,以及一些药物(抗胆碱药、铝制剂、吗啡类药物等)的使用等均可减慢胃的排空速度,从而延缓药物的吸收。

对于大多数药物而言,饭后服药与空腹服药相比药物经消化道的吸收延缓,血药浓度上升速度减慢,达峰时间(t_{max})延长、峰值浓度(C_{max})降低,但血药浓度曲线下面积(AUC)的变化不大是其主要特征(图 2-5A);但也有少数药物如地高辛饭后服用时血药浓度显著降低(图 2-5B),极性高的药物的吸收受食物的影响较大;相反,有少数脂溶性较高的药物饭后服用时,由于胃内容物中脂质成分的存在以及胆汁分泌的亢进,吸收大大增强,服药时间对药物吸收的影响(图 2-5C)。

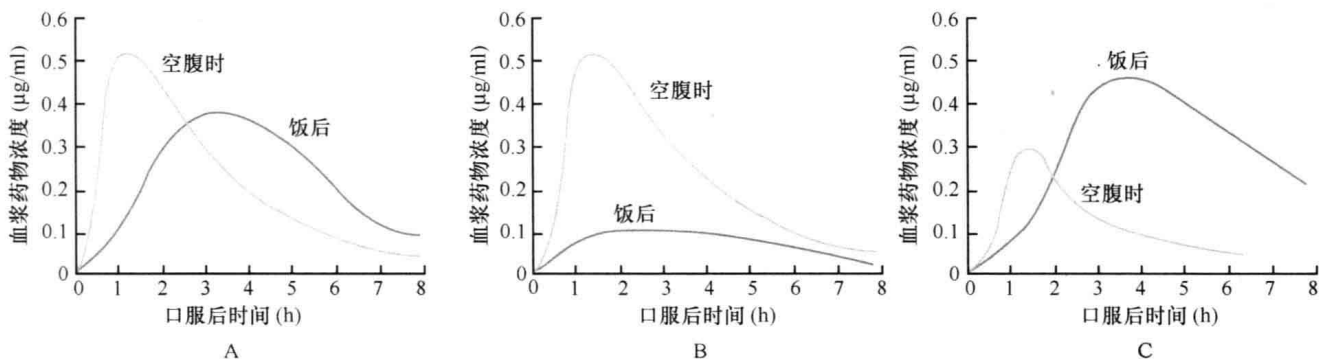


图 2-5 服药时间对药物吸收的影响

静脉内给药时,药物可以完全被机体所利用。而肺静脉给药机体对药物的利用的量一般低于静脉内给药时。其原因除了与局部的吸收较差有关外,药物在进入全身血液循环前所经受的代谢即首过代谢(first pass metabolism)也是导致药物的利用减少的重要原因。口服药物经胃肠道吸收,先经门静脉进入肝脏,在进入体循环前被肠黏膜及肝脏酶代谢灭活或结合储存,使进入体循环的药量明显减少,这种现象称首过消除(first pass elimination)或称首过效应(first pass effect)。有明显首过消除的药物,口服给

药时生物利用度(bioavailability)低,必须加大用药剂量才能达到有效的治疗浓度,而代谢物增多又可产生毒性反应,因此应改变给药途径,采用舌下给药可在很大程度上避免首过消除,如硝酸甘油(nitroglycerin),直肠给药也可一定程度避免。

2. 局部给药 局部给药的目的是在皮肤、眼睛、鼻腔、咽喉和阴道等部位产生局部作用。直肠给药大部分是为了产生吸收作用,有时也为了产生局部抗炎作用。为了使某些药物血浆浓度维持较长时间,如硝酸甘油软膏,皮肤用药时药物透过皮肤角质层的速度

较低。鼻黏膜的柱状上皮有微绒毛,黏膜下血管丰富,药物吸收迅速,其他生物膜较难吸收的亲水性药物、多肽类高分子药物也可吸收。

3. 吸入给药 气体药物和吸入性麻醉药物可以采用吸入途径给药,由于肺泡表面积很大,肺血流量丰富,吸收迅速且完全。容易气化的药物也可以采用吸入给药,如沙丁胺醇和布地奈德吸入剂用于治疗哮喘。

4. 注射给药 药物水溶液肌内注射时,可迅速扩散到血管周围,然后以简单扩散方式通过毛细血管上皮细胞膜的脂质层,又以滤过方式经上皮细胞间隙迅速进入到血液中,故吸收快。药物油剂和混悬剂注射时,吸收减慢,一次注射后药物作用可维持较长时间。皮下注射吸收较慢,有刺激性的药物可引起剧痛,透明质酸酶可促进药物通过组织进行扩散。心室内注射、鞘内注射和脑室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。

(四) 机体状态

机体病理生理状态可影响药物的吸收,如年龄、性别、疾病等。口服给药受胃排空速度、胃内容物及胃肠蠕动快慢的影响。给药部位血流状态,如上臂三角肌比臀部肌肉血流丰富,注射药物吸收迅速而完全。处于休克、微循环障碍患者,肌内或皮下注射吸收缓慢而不完全,一旦纠正休克后全身血液循环改善,药物吸收明显增加,此时必须注意调整药物剂量,避免因血药浓度增高而引起毒性作用。

二、分 布

分布(distribution)是指药物从血循环向各组织脏器、细胞间液和细胞内转运的过程。药物在体内的分布是不均匀的,随着药物的吸收和消除不断变化,药物的作用强度取决于药物分布到靶器官的浓度。药物分子透过毛细血管壁的方式有两条,经毛细血管内皮细胞间隙的细胞间通路,从内皮细胞中央透过的细胞内途径。由于血管内皮细胞间有小孔存在,分子量 1000~1500Da 以下的水溶性药物很容易通过小孔进入组织。药物在体内的分布受很多因素影响,包括药物的理化性质、与血浆蛋白的结合率、毛细血管通透性、药物的 pK_a 和组织的 pH、器官组织的血流量、药物与组织的亲和力、药物转运载体的数量和功能状态、特殊组织的屏障作用等。

(一) 药物和血浆蛋白结合

药物进入血液循环后可不同程度地与血浆蛋白(主要是白蛋白,少量 β -球蛋白和酸性糖蛋白)结合,成为结合型药物。因而,药物在血液循环中以结合型和游离型(活性型)两种形式存在。结合型药物的特点是:①暂时失去药理活性;②结合型药物分子量变

大,不易透过毛细血管壁,影响到药物代谢、排泄;③药物与血浆蛋白以离子键、疏水键、氢键等物理化学的形式结合,二者的结合是可逆的,当游离型药物浓度下降时,结合型药物即可释放药物,成为游离型药物,恢复其原有的药理活性;④药物与血浆蛋白结合具有饱和性(saturation),一旦达到饱和时,若继续增加用药剂量,则可使血中游离型药物浓度明显增加,而引起药理效应增强甚至产生毒性作用;⑤药物与血浆蛋白结合的特异性低,结合率高的多种药物同时服用,药物间可发生竞争性置换(competitive displacement)现象,使其中某一药物游离型浓度增高,药物作用增强或产生毒性反应。如抗凝血药双香豆素口服,血浆蛋白结合率为 99%,若同时服用结合率为 98%的保泰松,由于保泰松与血浆蛋白的亲和力大,使双香豆素游离型浓度成倍增加,抗凝活性增强甚至引起出血。

某些因素可影响药物与血浆蛋白结合率。肝脏疾病(特别是肝硬化)、营养不良、大手术后等情况下,血浆白蛋白的含量下降,血浆结合型药物减少;肝脏疾病时血浆胆红素的增加,心力衰竭或交感神经张力增加时,血浆游离脂肪酸增加,尿毒症时血浆中某种未知物质的增加,均可导致血浆白蛋白与药物亲和力的下降,血浆游离型药物增加,从而导致药效的增强和毒性的增加。例如,由于肾上腺素或运动负荷导致血浆游离脂肪酸的浓度增加时,血浆中游离型华法林的浓度增加,抗凝血作用增强。而在炎症性疾病、外伤、手术等应激状态下,血浆 α_1 酸性糖蛋白的含量显著增加,导致碱性药物游离型的比例下降。

(二) 药物的理化性质和组织的 pH

脂溶性药物容易分布,水溶性大分子药物或解离型药物则难以分布,如静脉注射右旋糖酐后,因分子大,不易透出血管壁,故可扩充血容量。血液和细胞间液的 pH 约为 7.4,细胞内 pH 较低为 7.0。故弱酸性药物在细胞外解离型多,不易进入细胞内,弱碱性药物较易分布到细胞内。这一原理可用于巴比妥类药物中毒的治疗,使用碳酸氢钠碱化血液,有利于药物自脑细胞向血浆转运,碱化尿液不利于肾小管重吸收,促进药物自肾排泄。

(三) 药物与组织的亲和力

某些药物对某些组织器官有较高的亲和力,如碘在甲状腺中的浓度比在血浆中高约 25 倍,提供合成甲状腺激素的原料。氯喹在肝中浓度比血浆高 700 倍,可用于治疗阿米巴肝脓肿。药物与生物大分子的结合的程度也会影响药物在组织中的分布。例如,许多碱性药物在肺内的浓度较高,这是由于碱性药物与肺泡的酸性高分子、肺表面活性物质、酸性磷脂等结合所致。能与某种组织强烈结合且难以解离的药物即使在血浆药物浓度下降以后仍可长期滞留在组

织内。

(四) 器官和组织的血流量

一般来说,血浆中的药物很快分布到血流量大的器官组织内,较快地达到分布平衡,而在血流量较小的器官药物的分布需要一定的时间,因此较晚达到平衡。血管丰富、血流量大的器官如肾、脑、心、肝等,药物分布较多。人体脂肪组织的血流量不丰富,但总量很大,是脂溶性药物的储存库。经吸收(或静脉内给药)进入血液循环迅速向全身组织输送,首先向血流量大的器官分布,然后再向血流量小的组织转移,这种现象称为再分布(redistribution)。如静脉注射硫喷妥钠后,首先分布到血流量大的脑组织中,迅速产生麻醉作用,随后又转移到脂肪组织,此时体内总药量并未明显减少,但脑组织中的药物已降至有效浓度以下,麻醉效应很快消失。

(五) 体内屏障

1. 血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB) 是血液与脑细胞、血液与脑脊液、脑脊液与脑细胞间三种隔膜的总称,脑部毛细血管上皮细胞连接紧密,并被星状胶质细胞所包围,这些结构构成了血-脑屏障的结构基础。分子量大、极性高、脂溶性低的药物难以透过 BBB,而脂溶性高的药物(如硫喷妥钠)可以透过 BBB。药物与血浆蛋白结合后分子量变大,不易透过 BBB,治疗流行性脑脊髓膜炎时宜选用蛋白结合率低的磺胺嘧啶,脑膜有炎症时,血-脑屏障的通透性增加。对于成年人来说,由于血-脑屏障的存在,即使血浆胆红素浓度上升也不会对中枢神经系统造成损害。新生儿血-脑屏障发育不完善,中枢神经系统易受药物的影响,应慎用药物。新生儿血浆胆红素浓度上升时易进入脑组织造成核黄疸。

除了血-脑屏障的存在限制了药物的被动转运,脑毛细血管细胞膜上还存在能够将脑侧的药物向血液侧排泄的运送蛋白,使得药物向脑组织的分布变得更加困难。这些运送蛋白主要是 P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白(MRP),它们的底物范围广泛,特别是 P-糖蛋白,可以将抗癌药、抗 HIV 药、心血管系统疾病治疗药(例如维拉帕米、奎尼丁、地高辛等)等多种药物排出。

2. 胎盘屏障(placental barrier) 胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,是将母体与胎儿血液隔开的屏障,事实上药物穿透胎盘的能力与一般细胞膜无明显差别,除了水溶性的极性较高的药物较难通过外,几乎母体所用药物都能程度不等地进入胎儿体内,只不过胎儿的血浆药物浓度低于母亲,峰浓度的出现晚 30~60min。应注意某些药物通过胎盘影响胎儿,甚至引起畸胎或胎儿中毒,故孕妇用药须慎重。

此外,胎盘屏障上还存在能够将各种营养物质运

向胎儿,将胎儿的代谢废物运向母亲的多种运送蛋白。许多药物由于结构与这些载体的底物类似,可被载体识别、转运。因此,孕妇用药后,药物不仅可以向胎儿分布,还可通过拮抗营养物质等的输送影响胎儿的生长发育。

3. 血-眼屏障(blood-eye barrier) 分子量大、极性高、脂溶性低的药物,吸收入血的药物在房水、晶状体和玻璃体内的浓度远低于血浆,此现象是由血-眼屏障所致。故眼睛疾病应用药物治疗时,采用全身用药联合局部用药。

4. 血-辜屏障(blood-testis barrier) 该屏障是由精细管支持细胞即塞尔托利氏细胞(Sertoli cell)之间的紧密连接形成。该屏障的严密程度介于血-脑屏障与胎盘屏障之间,具有中等程度的脂溶性的药物可通过该屏障,而极性高的药物则较难通过。

三、代 谢

代谢(metabolism)是指药物在体内发生化学结构的变化,又称生物转化(biotransformation)。

(一) 药物代谢的结果

1. 生物活性的变化 药物在体内经过代谢,大部分药物药理活性减弱或消失即灭活(inactivation)。但也有少数原本没有药理活性的药物被称为前药,经过代谢被激活(activation),如环磷酰胺转化为磷酰胺氮芥,才具有抗癌活性;少数代谢物保持原有的药物活性而作用强度增加,如镇静催眠药水合氯醛(chloral hydrate)在肝中代谢为作用更强的三氯乙醇。大多数药物经代谢后毒性减弱或消失即解毒(detoxication),少数药物生成毒性代谢产物,有的产生少量化学性质活泼的毒性反应性中间体(reactive intermediate),后者可与体内的生物大分子(如蛋白质、核酸)以共价键结合,与蛋白结合后具有抗原性,与药物过敏性细胞毒性作用(例如过敏性肝炎、肾炎、皮疹、粒细胞减少等)有关;与核酸结合后可损害核酸的功能,与致畸、致突变和致癌作用有关。药物经代谢所产生的结果(图 2-6)。

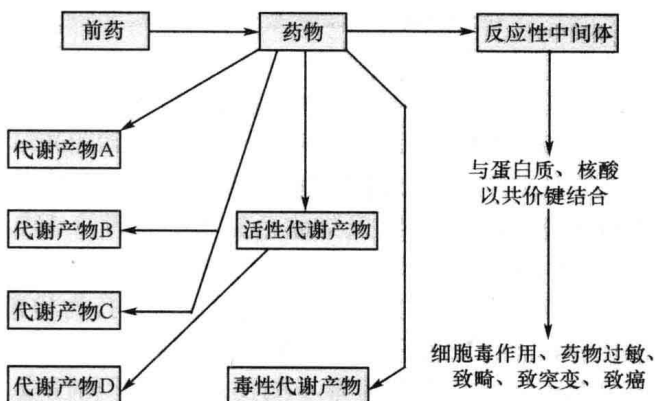


图 2-6 药物代谢的结果