

实用临床 药理学

李艳丽等◎主编

(上)

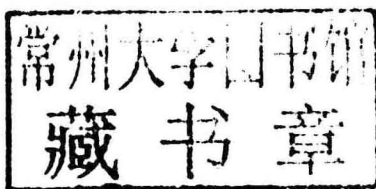


 吉林科学技术出版社

实用临床药理学

(上)

李艳丽等◎主编



图书在版编目 (C I P) 数据

实用临床药理学/ 李艳丽, 台磊, 杨景柯主编. --
长春: 吉林科学技术出版社, 2016. 8
ISBN 978-7-5578-1001-6

I. ①实… II. ①李… ②台…③杨…III. ①药理学
IV. ①R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2016) 第167796号

实用临床药理学

Shiyong linchuang yaowuxue

主 编 李艳丽 台磊 杨景柯
出 版 人 李 梁
责任编辑 许晶刚 陈绘新
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
字 数 830千字
印 张 34
版 次 2016年8月第1版
印 次 2017年6月第1版第2次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85635177 85651759 85651628
85652585 85635176

储运部电话 0431-86059116

编辑部电话 0431-86037565

网 址 www.jlstp.net

印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-1001-6

定 价 135.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多, 联系未果, 如作者看到此声明, 请尽快来电或来函与编辑部联系, 以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-86037565

编委会

主 编:李艳丽 台 磊 杨景柯

李文辉 贾 琳 杨 萍

副主编:孔珊珊 朱 伟 张 珍

谢 晶 闫淑萍 杨丽婷

缪 娟 杨 森 张 琳

编 委:(按照姓氏笔画)

孔珊珊 郑州大学附属洛阳中心医院

台 磊 青岛市第五人民医院

朱 伟 中国人民解放军第 148 医院

朱慧娟 开封市儿童医院

刘宇超 开封市儿童医院

闫淑萍 乌鲁木齐市头屯河区中心医院

孙 昕 山东省泰安市解放军第 88 医院

杨丽婷 新疆乌鲁木齐市友谊医院青年路医院

杨 萍 中国人民解放军 72433 部队薛成干休所

杨景柯 河南省肿瘤医院

杨 森 新疆医科大学第二附属医院

李文辉 滕州市中心人民医院

李艳丽 济南市第四人民医院

时艳平 开封市儿童医院

张 珍 山东省东营市胜利油田中心医院

张 琳 青岛阜外心血管病医院

郑 帅 牡丹江医学院红旗医院

郎 婧 开封市儿童医院

贾 琳 锦州医科大学附属第一医院

谢 晶 新疆医科大学第二附属医院

缪 娟 新疆医科大学第二附属医院



李艳丽,女,1972 年出生,本科,山东省济南市第四人民医院药学部,主管药师。2007 年毕业于山东大学药学院。从事药学工作 24 余年。社会兼职:山东省济南市药学会委员。发表本专业文章共 22 篇,其中一篇被 SCI 收录。参与完成省级科研课题 1 项。



台磊,1975 年出生,于 1994 年工作至今,毕业于中国医科大学,临床药学专业,现于青岛市第五人民医院临床药学室工作,现为主管药师,负责过药剂科多个部门工作,有丰富的的工作经验,曾发表论文三篇。



杨景柯,男,生于 1981 年 5 月,2010 年毕业于中南大学湘雅医学院,获内科学(血液病)博士学位。2010 年 7 月至今在河南省肿瘤医院血液科工作,任主治医师。曾在美国哈佛医学院麻省总医院做 1 年余访问学者。擅长白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等恶性血液病的诊治。目前主持省级科研项目 1 项,参与国家级科研项目 2 项。近年以第一或通讯作者发表研究论文 10 篇,其中 SCI 收录 3 篇。获厅级科技成果二等奖 1 项。兼任中国药理学会生化与分子药理学分会专业委员会青年委员,Cancer Transl Med 期刊编委。

前 言

随着医药科技的迅猛发展,新药品中不断涌现。药品数量急剧增加,用药的复杂性也越来越高,用药引起的社会问题也越来越多。近年来,药害事件和药源性疾病接连发生,对药师而言,要求不再满足于仅仅为患者提供安全有效的药物,而且要求提供安全有效的药物治疗。现代药学已经发展成以患者为中心,强调以改善患者生命质量的药学服务阶段。药学服务要求药师不仅要提供合格药物,更重要的是关注疾病的合理治疗,要对疾病治疗过程进行决策,包括药品的选择、计量的确定、给药方法的优化、治疗效果的评估等。这就要求药学工作者除了具备有很好的药学药理知识外,还必须具有一定医学知识、临床医学知识和药学交叉学科的知识。为了进一步提高药学工作者的水平,本编委会人员在多年经验基础上,参考诸多书籍资料,认真编写了此书,望谨以此书为广大药学工作者提供微薄帮助。

本书共分两篇,第一篇药物性概述共分为五章,内容包括:药理学概述、药物分析检测技术、药物不良反应概述、药物配伍禁忌与互相作用以及合理用药。第二篇药物临床应用共分为十一章,内容包括:药物治疗的原则和基本过程、药物治疗及效果评价、神经系统疾病及精神疾病的药物治疗、心血管系统疾病的药物治疗、呼吸系统疾病的药物治疗、消化系统疾病的药物治疗、内分泌代谢的药物治疗、血液病的药物治疗、小儿临床药物治疗、老年临床药物治疗以及外周血管介入治疗。

本书在编写过程中,借鉴了诸多药学相关书籍与资料文献,在此表示衷心的感谢。由于本编委会人员均身负一线工作,故编写时间仓促,难免有错误及不足之处,恳请广大读者见谅,并给予批评指正,以更好地总结经验,以起到共同进步、提高药学工作水平的目的。

《实用临床药理学》编委会

2016年8月

目 录

第一篇 药理学概述	(1)
第一章 药理学概述	(1)
第一节 药物体内过程	(1)
第二节 房室模型	(13)
第三节 药物消除动力学类型	(15)
第四节 重要药物代谢动力学参数	(17)
第五节 药物剂量与效应关系	(20)
第六节 药物作用的靶点	(22)
第七节 影响药物作用的因素	(23)
第二章 药物分析检测技术	(34)
第一节 药物分析的性质和任务	(34)
第二节 药品质量标准	(35)
第三节 药品检验工作的基本程序	(36)
第四节 药物分析专业术语与规定	(38)
第五节 药物分析的基本方法	(43)
第六节 药物的鉴别	(61)
第七节 药物的杂质检查	(67)
第三章 药物不良反应概述	(80)
第一节 概述	(80)
第二节 药物不良反应原因及特点	(82)
第三节 诊断中的注意事项及药代动力学指导	(87)
第四节 药物不良反应救治原则	(90)
第四章 药物配伍禁忌与互相作用	(103)
第一节 概述	(103)
第二节 药物配伍禁忌	(107)
第三节 药物相互作用的机制	(111)
第四节 药物相互作用引起的严重不良反应	(120)
第五节 有害药物相互作用的预测与临床对策	(121)
第五章 合理用药	(125)
第一节 概述	(125)
第二节 药物与机体的相互作用	(127)
第三节 影响药物作用的因素	(139)
第四节 药物相互作用	(141)
第五节 药物的选择及用药注意事项	(145)
第六节 药物治疗方案的合理制订	(147)
第七节 特殊人群的用药特点	(148)

第八节 药物监测与个体化给药	(169)
第九节 抗菌药物的合理应用	(171)
第二篇 药物临床应用	(187)
第一章 药物治疗的原则和基本过程	(187)
第一节 药物治疗的原则	(187)
第二节 药物治疗的基本过程	(190)
第三节 药物处方	(197)
第四节 患者的依从性和用药教育	(199)
第二章 药物治疗及效果评价	(203)
第一节 建立患者药历	(203)
第二节 患者药历组成	(205)
第三节 系统评估患者的治疗方案	(208)
第四节 药物治疗效果评价	(211)
第五节 药学会诊	(213)
第三章 神经系统疾病及精神疾病的药物治疗	(215)
第一节 脑血管病	(215)
第二节 癫痫	(219)
第三节 帕金森病	(221)
第四节 精神分裂症	(224)
第五节 心境障碍	(230)
第六节 焦虑症	(236)
第四章 心血管系统疾病的药物治疗	(240)
第一节 冠心病	(240)
第二节 高血压	(243)
第三节 高脂血症	(246)
第四节 心力衰竭	(249)
第五节 心律失常	(252)
第五章 呼吸系统疾病的药物治疗	(256)
第一节 急性上呼吸道感染	(256)
第二节 肺炎	(258)
第三节 支气管哮喘	(261)
第四节 肺结核	(263)
第六章 消化系统疾病的药物治疗	(266)
第一节 消化性溃疡	(266)
第二节 胃食管反流病	(270)
第三节 急性胃肠炎	(274)
第七章 内分泌代谢的药物治疗	(277)
第一节 甲状腺功能亢进症	(277)
第二节 糖尿病	(279)

第三节 骨质疏松症	(281)
第四节 痛风	(283)
第八章 血液病的药物治疗	(285)
第一节 红细胞疾病	(285)
第二节 红细胞疾病常用药物的安全应用	(298)
第三节 白细胞疾病	(314)
第四节 白细胞疾病常用药物的安全应用	(328)
第五节 白血病	(334)
第九章 小儿临床药物治疗	(357)
第一节 儿科疾病特点及安全用药	(357)
第二节 急性上呼吸道感染	(362)
第三节 急性感染性喉炎	(364)
第十章 老年临床药物治疗	(376)
第一节 老年临床药物治疗的原则与注意事项	(376)
第二节 老年个体化给药方案设计	(392)
第三节 老年药物不良反应的类型	(405)
第四节 老年常见的药物不良反应	(408)
第五节 药物不良反应的预防和治疗原则	(422)
第六节 老年质量药物监测的原则、依据和方法	(431)
第七节 老年呼吸系统疾病的药物治疗	(449)
第八节 老年脑血管病的药物治疗	(467)
第九节 老年神经、精神疾病的药物治疗	(481)
第十一章 外周血管介入治疗	(498)
第一节 主动脉夹层及夹层动脉瘤的介入治疗	(498)
第二节 腹主动脉瘤的介入治疗	(507)
第三节 主-髂动脉硬化闭塞症的介入治疗	(521)
参考文献	(531)

第一篇 药理学概述

第一章 药理学概述

第一节 药物体内过程

一、药物跨膜转运及其影响因素

药物的吸收、分布、代谢和排泄均涉及到跨膜转运问题。

生物膜主要由脂质、蛋白和寡糖组成。该脂膜呈液态骨架,脂质形成一列双分子层,蛋白质镶嵌在其中,蛋白质多为物质转运的载体(通道)、受体或酶,担负着物质转运或信息传递工作。此外,在膜中还存在一些孔道,使一些小分子化合物如水、尿素等通过。生物膜的脂质特性,使得一些药物可溶于脂膜中,借助于浓度差,从一侧向生物膜的另一侧转运。不同种属动物,甚至同一动物不同组织的生物膜组成往往是不同的,这可能是构成组织具有各自转运特性的物质基础。

常见药物跨膜转运有以下几种类型。

(一)被动转运(passive diffusion)

被动转运是指药物从高浓度一侧向低浓度一侧的转运。其转运的动力是膜两侧的浓度差。被动转运的特点是不消耗能量,无饱和现象。

1. 简单扩散(simple diffusion) 大多数药物的转运是通过这种方式转运的,即药物借助生物膜中脂溶性(lipid solubility),而进行顺浓度差的跨膜转运。这种转运速率与药物的浓度差、油水分配系数(oil/water partition coefficient)成正比。这种转运方式有以下特点。

(1)顺浓度梯度转运:即药物从膜高浓度一侧向低一侧转运,其转运速度与浓度差成正比,无需能量。当两侧浓度相等时,达到动态平衡。可用 Fick 定律描述药物的转运速率(dQ/dt)。

$$dQ/dt = -PA\Delta c/\Delta X$$

式中,A 为扩散膜的面积, ΔX 为膜厚度, Δc 为膜两侧药物浓度差,P(permeability)为通透性系数。可见药物透过膜的扩散速率(dQ/dt)与膜两侧的药物浓度差成正比。

(2)膜对通过的药物无选择性,只与其脂溶性大小及通透性系数(P)有关。

(3)膜对通过的药物量无饱和现象。

(4)无竞争性抑制作用。

药物的脂溶大小与其离子化程度(ionization)有关,大多数药物为有机酸或有机碱,一般认为非离子型的药物容易跨膜转运。膜两侧 pH 的大小和药物的 pK_a 决定药物的离子化程度,往往会决定药物的转运方向。可用 Henderson-Hasselbalch 方程计算其非离子型和离子型药物分数。

酸性药物: $AH = A^- + H^+ \log(c_m/c_i) = pK_a - pH$

碱性药物: $B + H^+ = BH^+ \log(c/c_m) = PK_a - pH$

式中 C_i 和 C_m 分别为离子型和非离子型药物浓度。

一些酸性很弱的药物如苯妥因及巴比妥类药物的 pK_a 大于 7.5, 在 pH 1~8 范围内, 主要呈非离子型, 这类药物的吸收不受 pH 的影响。对于 pK_a 在 2.5~7.5 之间的药物, 它的解离受到 pH 影响较大。pH 值的改变直接影响药物的吸收速度。当药物的 pK_a 小于 2.5 时, 在胃肠道中主要以解离形式存在。而吗啡等碱性药物刚好相反。

因膜两侧的 pH 值不同往往会改变药物的转运方向。如某弱酸性药物的 $pK_a = 4.4$, 利用 Henderson-Hasselbalch 方程算得在血浆 (pH 7.4) 中非离子型与离子型的比为 1 : 1000, 而在胃液 (pH 1.4) 中则为 1000 : 1, 达平衡时膜两侧总的药物浓度比为 1000 : 1, 这种类型药物在胃中主要从胃侧向血浆侧转运, 容易吸收。而对于弱碱性药物, 若 $pK_a = 4.4$, 则出现相反的结果, 即在血浆 (pH 7.4) 侧非离子型与离子型的比为 1000 : 1, 而在胃液 (pH 1.4) 侧则为 1 : 1000, 药物不但不易吸收, 而且有可能由血浆侧转向胃。

2. 孔道转运 (filtration through pores) 生物膜上有水通道或蛋白质分子孔道。在毛细血管壁上存在细胞间隙构成的孔道。某些物质包括水和一些电解质等通过这些孔道进行转运。这种转运通常与药物的分子结构和大小有关, 主要取决于相应组织的血流速率以及生物膜的性质, 而与脂溶性性和 pH 的梯度关系不大。但如脑等特殊组织, 毛细管内皮细胞紧密联接, 缺乏孔道。

(二) 载体介导的转运

药物通过膜的双分子脂质层以被动扩散为主, 但载体介导的转运也起着重要作用。特殊转运特点是载体介导的, 具有饱和性。根据能量消耗与否, 能否逆浓度梯度又分为特殊转运和易化扩散。

1. 特殊转运 (specialized diffusion) 葡萄糖, 氨基酸, 嘧啶碱、嘌呤碱等物质, 既非脂溶性, 也非小分子, 但仍能透过生物膜, 并且在转运过程中往往逆浓度差, 即从浓度低侧向高一侧转运。通常是借助主动转运 (active transport)、载体转运 (carrier transport)、受体介导的转运 (receptor modulated) 等特殊转运过程转运的。特殊转运过程主要包括载体及酶两种机制。与简单扩散相比, 具有以下特征: 能从低浓度侧向高浓度侧转运; 常需要能量; 转运速率有饱和性 (transport maximum); 对物质转运存在化学和立体选择性; 同类物质往往能竞争同一载体, 产生相互拮抗作用。在肠、肾小管、脉络丛等上皮细胞上都有主动转运过程。如在肾小管存在对有机酸 (如 β -内酰胺类抗生素) 及有机碱 (如吗啡) 等有特殊的转运机制。在脉络丛和脑毛细血管内皮细胞上也存在特殊的主动转运机制如有机酸转运系统、P-糖蛋白转运 (P-glycoprotein) 机制、某些多肽转运机制、类肽转运体 (oligopeptide)、氨基酸转运载体和葡萄糖转运体等。

2. 易化扩散 (facilitate diffusion) 也属于特殊转运过程, 它需要载体, 能增强被转运物质顺着电化学梯度, 但不能逆着浓度梯度转运, 对一些特殊的药物, 有高度选择性, 载体存在饱和性, 但不需要能量。近来发现在肝、肠和肾等组织均存在参与药物摄取的药物转运体如有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide, OATPs), 有机阴离子转运体 (organic anion transporters, OATs)、有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCTs) 和肽类转运体 (peptide transporters, PEPTs) 等, 多数属于摄取转运体。与主动转运比较, 易化扩散, 除不需要能量外, 也具有转运的饱和性, 对物质转运存在化学和立体选择性和竞争拮抗

性。胞饮(pinocytosis)也属于特殊转运,它是机体转运大分子化合物如多肽和蛋白质转运方式之一。

二、药物的吸收

药物的吸收指药物从给药部位进入血液循环的过程,除了血管内给药物外,其他给药途径都存在吸收过程。药物由给药部位进入血液循环通常用两个指标描述,即吸收速度和程度,后者通常指生物利用度(bioavailability),即药物由给药部位到达体循环的量。口服给药,因药物在到达体循环之前,经肠道、肠壁和肝脏的代谢分解,使进入体内的药量降低,称之为首过效应或首过代谢(first-pass effect)。影响药物吸收的因素有药物制剂和生理因素两大类型。药物制剂因素主要包括药物的理化性质(如粒径大小、溶解度、溶解速度和药物的晶型等)、赋型剂的性质与种类、制作工艺、药物的剂型以及处方中相关药物的性质等。生理病理因素主要包括患者的生理特点如胃肠的pH、胃肠的活动性、肝功能及肝肠血流灌注情况、胃肠结构和肠道菌群状况、年龄、性别、遗传因素及患者的饮食特点和空腹程度以及给药部位等。

(一)药物在胃肠道中吸收

口服给药是常用的给药方式,是最安全、方便和经济的。因消化道各部位组织结构以及相应的pH值不同,对药物的吸收能力与吸收速度也不同。药物的吸收通常要受到药物吸收部位的吸收表面积、血流速率、药物与吸收表面接触时间长短以及药物浓度有关。大多数在胃肠吸收的药物以被动形式转运,因此脂溶性的非离子化药物易吸收。

1. 在胃中吸收 胃是消化道中最膨大的部分,成人的容量一般约为1~2L,因而具有暂时贮存食物的功能。胃表面覆盖着一层黏膜组织,胃液的pH约为0.9~1.5,由于胃液呈强酸性,对于多数酸性药物而言,主要呈非离子型,是可以吸收的,但由于胃被一层厚厚的、高电阻、又有黏膜层覆盖,吸收表面积又小,仅1m²,血流速率小,只有150ml/min,停留的时间较短,因此,胃不是药物的主要吸收部位。需要注意的是由于胃液呈强酸性,某些酸不稳定的药物可能因分解而失活。在这种情况下,应考虑将药物制成肠溶片,以避免胃酸对药物的分解作用。

2. 在肠中吸收 小肠是营养成分以及药物的主要吸收部位。人的小肠长约4m,它的黏膜具有环形皱褶,并有大量绒毛。人的肠绒毛上,每一柱状上皮细胞顶端约有1700条微绒毛。由于环形皱褶、绒毛和微绒毛的存在,最终使小肠的吸收面积比同样长的简单圆筒面积增加约600倍,达200m²左右。小肠除了具有较大的吸收面积外,药物在小肠停留时间较长、血流速率大(1000ml/min)也是小肠吸收的主要有利条件。

小肠绒毛内有毛细血管、毛细淋巴管、平滑肌纤维和神经纤维网等结构。空腹时,绒毛不活动,进食则可引起绒毛产生节律性伸缩和摆动,这些运动可加速绒毛内血流和淋巴的流动,有助于物质的吸收。

通常糖、氨基酸和脂肪以及大部分药物在十二指肠和空肠吸收。回肠有其独特的机能,即主动吸收胆盐和维生素B₁₂。对于多数物质,当它们到达回肠时,基本上已吸收完毕。因此,小肠的内容物进入大肠时,基本上不再被吸收。大肠主要吸收水分和盐类。一般结肠可吸收进入其内的80%水和90%的Na⁺和Cl⁻。

物质在小肠内的转送时间约3~4h,在大肠中需要10~12h,多数药物在大肠不吸收。通

透性与吸收表面积从十二指肠到直肠逐渐下降。多数药物存在最佳吸收部位,即吸收窗(absorption window)。因此,当药物在胃肠中的释放时间大于 4h 或更长,肯定有一部分药物在大肠中释放。

通常认为弱酸性药物在胃中易吸收,而弱碱性药物在小肠中吸收。由于小肠有很大的吸收表面积,因此,药物的吸收以小肠为主。多数药物主要以简单扩散方式吸收。其吸收程度取决于药物的分子量、离子化程度以及脂溶性。但一些与营养成分相似的药物如氨基酸衍生物、糖衍生物、嘧啶碱衍生物、嘌呤碱衍生物等则通过相对应的载体主动转运吸收。三肽或二肽类则可通过相应的肽类载体转运而吸收。如 β -内酰胺类抗生素通过肠上皮上的二肽转运载体转运而吸收,左旋多巴通过氨基酸载体转运吸收。OATP 等药物摄取转运体也介导一些药物的肠吸收。

3. 影响药物吸收的因素 除了药物本身因素外,凡是影响胃肠功能的因素均会影响药物的吸收。

(1) 药物通过不流动的水层(unstirred water layer, UWL)与小肠上皮细胞交界处有一个不流动的水层,厚度大约 400nm,它成为药物吸收的一个重要屏障。药物透过此层的流动速率(flux rate, J)服从 Fick 定律,即 J 与肠腔内溶质浓度 c_1 与刷毛缘膜的水-脂质界面的药物浓度 c_2 差值及扩散系数呈正比,而与 UWL 的厚度 d 呈反比:

$$J = \frac{C_1 - C_2}{d} R$$

若药物通过刷毛缘膜的速度很快,则通过 UWL 的扩散成为药物吸收的主要限制因素。因此,UWL 限制了某些脂溶性药物如长链脂肪酸和胆固醇类药物的吸收。增加肠蠕动,特别是绒毛膜的收缩,可以降低 UWL 的厚度,从而加速药物透过 UWL。

(2) 胃肠排空:延缓胃排空时间,能增加碱性药物在胃中的溶解时间,因此会促进其在肠道的吸收;对于某些酸性药物则相反,如普鲁本辛延缓胃排空,使扑热息痛吸收减慢。食物对不同药物在胃肠道中吸收影响不一。食物可延缓利福平、异烟肼、左旋多巴等药物的吸收。食物纤维会与地高辛等药物结合,使其吸收减缓。沙星类药物等能与一些多价金属离子如 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} 等结合。若食物中含有上述离子,则会延缓药物的吸收。另一方面食物则促进硝基咪唑妥因的吸收。脂肪因抑制胃排空,因而增加灰黄霉素在胃中溶解时间,促进吸收。肠蠕动对药物吸收有影响,适当的肠蠕动可促进固体药物制剂的崩解和溶解,尤其是微绒毛的蠕动可使 UWL 厚度减少,有利于药物的吸收,但另一方面,蠕动加快又使一些溶解度小的药物或有特殊转运的药物,在肠内停留时间缩短,反而使其吸收不完全。

(3) 药物和剂型:口服药物制剂需经过释放、溶解和跨膜转运等过程。药物制剂的释放速率和溶解速率影响药物的吸收速率和程度。不同的制剂和药物释放速率因在胃肠中的溶解速率不同,吸收速率不同。如果药物的释放速率和溶解速率比跨膜转运速率快时,药物的跨膜转运速率是吸收快慢的限速因素,如新霉素在胃肠道中溶解快,但该药难于透过胃肠壁,吸收差。虽然各种新霉素制剂的释放溶解速度不同,但药物吸收过程没有多大变化。另一种情况是药物的释放溶解速度慢,释放溶解速度是药物吸收的限制因素。这种情况有的是药物本身决定的。如灰黄霉素在胃肠道溶液中很难溶解。当固体制剂给药时,由于没有足够的时间溶解,因而吸收不完全。延长胃肠排空的时间,可增加该类药的吸收。有的是人为增加一些赋形剂,延缓和控制制剂的释放,达到缓释的目的。

(4)首过效应:口服给药必须经胃肠道(壁)和肝脏后才进入体循环,对于首过效应大的药物,口服给药往往生物利用度很低,或个体差异大,难以获得满意的疗效。对于这种剂型的药物最好采取其他给药途径,避免首过效应。如硝酸甘油、利多卡因等药物由于有强大的首过效应,口服无效,需要其他途径给药。

(5)肠上皮存在的外排机制:近来研究发现在肠黏膜细胞上存在P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)等外排系统,将其他转运途径进入上皮细胞中的药物外排到肠腔,这也可能是多种药物生物利用度低的原因之一。

(6)疾病:有胃肠疾病的人对药物吸收变异较大,这种变异与病变的部位及严重程度有关。

(7)药物相互作用:当两个或以上的药物合用时,往往通过以下途径影响药物的吸收:①改变肠腔pH,使药物的解离度发生改变;②改变药物的溶解度;③影响胃肠蠕动或胃排空;④形成复合物;⑤吸附剂作用;⑥抑制前药活化;⑦竞争同一转运体。

(二)药物在其他部位吸收

1. 药物在口腔黏膜中吸收 口腔黏膜薄,面积大,较皮肤更易为物质通透,黏膜下有大量毛细血管汇总至颈内静脉,不经过肝脏而直接进入心脏,避免了肝脏的首过代谢。如硝酸甘油采用这种途径给药,可以避免肝的首过效应。口腔黏膜层扁平上皮是药物吸收的主要屏障,不同部位的角化度不同,一般认为药物的通透性,舌下>颊>硬腭。黏膜细胞间有一些间隙,一些药物可以通过。药物在口腔黏膜的吸收可以看成是简单扩散。

2. 药物在直肠黏膜中吸收与特点 直肠的吸收面积不大,但血流丰富,药物容易吸收。直肠给药主要通过痔上、痔中和痔下静脉进入血液循环,由于痔上静脉经肝脏后进入血液循环,因此,直肠给药仍然存在首过效应的可能性。此外,直肠给药吸收不规则,剂量难以控制。对于一些不能口服给药的患者如癌症患者或儿童,可采用直肠给药。

3. 药物透(经)皮吸收及特点 药物经皮吸收的主要屏障是角质层,药物在角质层中扩散有两种途径:①通过细胞间隙扩散;②通过细胞膜的扩散。一般认为,脂溶性强的药物,由于可以与角质层中脂质相溶,角质层屏障作用小,而分子量大、极性或水溶性的化合物难以通过。但当皮肤角质层受损,药物的吸收增加,如在湿疹、溃疡或烧伤等创面上,药物的渗透可增加数倍至数十倍。不同部位的角质层厚度不同,吸收的程度依次为:足底和手掌>腹部>前臂>背部>前额>耳后和阴囊。

有些药物利用皮肤吸收特点,可制成透皮吸收制剂,以达到缓释和控释目的。皮肤有较大的表面积,皮肤吸收往往也是毒物如农药吸收造成中毒的重要途径之一。

4. 药物在肺部中吸收与特点 气体或挥发性药物可以肺上皮细胞或气管黏膜吸收。通常肺吸收速度很快,因吸收面积大,某些吸入性麻醉剂或治疗性药物采用这种方式。有些药物可通过雾化吸收。这种方式的优点是药物吸收快,可避免肝肠分解,用于肺部治疗,达到局部用药的目的。如某些治疗哮喘的药物采用这种方式给药。这种方式的缺点是药物的剂量难以控制,药物会对肺上皮产生刺激。肺吸收也往往是毒品和环境污染毒物重要的吸收途径。

5. 药物在眼部吸收与特点 许多药物可以通过眼而被吸收。眼结膜囊内局部用药是常见的用药方式。药物在眼部吸收以下特点:①简单、经济;许多药物通过眼部吸收与注射同样

有效。②可以避免首过效应；③对免疫反应不敏感。适合于蛋白多肽类药物。但眼部给药存在以下缺点：眼部刺激性：眼睛感觉敏感，如药物有刺激性，不仅会损伤眼组织，而且会引起流泪，使药物稀释；剂量损失：眼部用药的流失量大，容量小，一般眼部仅有 7 : 1 容量；药物一般制剂在眼部的停留时间短，而停留长的制剂如眼药膏，又对视线有障碍；一般患者难以接受眼部给药。

6. 药物在鼻腔黏膜中吸收与特点 鼻腔给药对于许多分子量小于 1000 的药物吸收迅速有效，对于一些大分子药物，在吸收促进剂的作用下达到有效的生物利用度。鼻腔给药有以下特点：①鼻腔黏膜有众多的细微绒毛，可大大地增加药物吸收的有效表面积，鼻上皮细胞下有大量的毛细血管，能使药物快速通过血管壁进入血液循环。②药物直接进入血液循环，避免肝、胃肠的代谢，对于在胃、肠和肝分解代谢药物尤为适用。③鼻腔中黏液纤毛将药物从鼻甲部向鼻咽部清除，这样大大缩短了药物与吸收表面积的接触时间，影响药物的吸收和生物利用度。

7. 药物在肌内吸收与特点 肌内注射给药也是常用的给药途径之一，水溶性药物注入肌肉后，迅速吸收，吸收速率取决于注射部位的血流速率。例如在股部肌内注射胰岛素的降血糖的作用强于在臂部或臀部肌肉，因前者运动时使肌肉的血流速率显著增加，从而加速药物的吸收。一般来说，水溶液性成分股外肌比臀大肌的吸收快。注射在臀大肌女性的吸收比男性慢，主要由于皮下脂肪的差异所致，脂肪组织的血流贫乏。如注射剂为油剂或混悬液，则会使吸收减慢。有些药物因溶解度低，在注射部位形成沉淀，再次溶解的成为限制因素，造成难以吸收或吸收缓慢，如盐酸利眠宁的肌内注射吸收很慢，甚至无效。

8. 药物在皮下部位吸收与特点 一般来说，皮下注射给药吸收缓慢，可以维持稳定的效应。例如，胰岛素混悬剂的吸收速率比水溶性制剂慢。血管收缩剂的使用可延缓药物的吸收。因此皮下植入给予药往往可维持数周或数月的疗效。

三、药物的分布

(一)药物的分布及其影响因素

药物进入血液后，再随血液运送到机体各组织中，称之为药物的分布(distribution)。药物首先分布于血流速率快的组织，然后分布到肌肉、皮肤或脂肪等血流速率慢的组织。药物的分布类型取决于生理因素和药物的理化性质。组织血流速率、生理性屏障、药物与组织的亲和力、药物的脂溶性、药物与血浆蛋白结合情况等均影响药物分布。

1. 组织的血流速率 组织血流速率又称灌注速率(perfusion rate)。药物从血液向组织分布的速率受到血流灌注速率和药物经膜扩散的两个因素的影响。若药物是脂溶性小分子，则很容易通过组织细胞膜而扩散，或通过结构疏松的毛细血管壁，此时扩散因素在药物分布中不是限制因素，而组织血流灌注速率则是药物分布的限制因素。相应的组织称之为血流灌注限制模型(limited perfusion rate model)。组织的血流速率通常用单位容积组织的每分钟血流量表示，定义达到分布平衡时间 T 为：

$$T = \frac{K_p}{(Q/V_T)}$$

式中 K_p 为平衡时组织/血液药物浓度比值， Q 和 V_T 分别为组织血流速率和相对应的组织大小。由式中可见，分布平衡时间 T 与 K_p 为组织/血液药物浓度比值呈正比，与组织血流速率呈反比。

2. 膜扩散速率(diffusion rate) 许多药物进入血流后,快速分布到各组织,但往往难于进入到脑等具有生理性屏障组织。机体内主要的生理性屏障有血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、胎盘屏障(placental barrier)和血睾屏障(blood testis barrier)等。药物透过这些屏障多以被动转运为主,往往取决于药物的脂溶性和解离度,膜扩散速率是主要限速因素。如水杨酸和戊巴比妥的油/水分配系数相近,但后者为弱酸,在血浆中大部分呈非离子型,进入脑脊液达分布平衡时间仅 4min,而水杨酸大部分以离子形式存在,入脑脊液达分布平衡时间达 115min。

3. 药物与血浆蛋白、红细胞及组织成分结合作用 药物进入血液后,通常与血浆中蛋白质结合,只有游离的药物才能透过生物膜进入到相应组织或靶器官,产生效应或进行代谢与排泄,因此结合型药物起着类似的药库作用。药物进入到相应组织后也往往与组织中蛋白发生结合,也起到药库作用。这种库对于药物作用和维持时间长短有重要意义。

血浆蛋白是体内药物的转运载体,许多难溶于水的药物,与血浆蛋白结合后,在血液中被转运,结合型与游离型药物快速达到动态平衡,游离药物不断透过生物膜。通常酸性药物通常与白蛋白结合,而碱性药物与 α_1 -糖蛋白结合。这种结合天多是可逆的,只有极少数是共价结合,如抗肿瘤药物烷化剂。通常用血浆中结合药物与总药物浓度比值表示血浆蛋白结合力大小,一般在 0 与 1 之间,比值大于 0.9 时,表示高度血浆蛋白结合,小于 0.2 表示与血浆蛋白结合率很低。在一定的范围内,血浆中药物的蛋白结合率是常数(即线性结合),但当达到一定浓度以上时,则出现非线性结合,血药浓度的增加,游离药物浓度剧增。

药物与血浆蛋白结合的选择性差,几种理化性质相近的药物间可产生相互作用。例如磺胺等有机阴离子药物可置换胆红素,增加其进入脑内的量,引起毒性。非甾体抗炎药物与香豆素类抗凝血药物或磺酰脲类降血糖药物合用,因增加后者的游离浓度,导致药物效应或毒性增加。实际上药物间的血浆蛋白结合相互作用而增加毒性的作用往往被过份夸大,因为血浆蛋白结合率的改变往往伴随药物的分布改变,结合血浆药物游离分数并不显著变化。但是对于治疗窗窄的药物如香豆素类抗凝血药物,应考虑药物相互作用造成的短暂浓度变化的作用。

有些药物可与红细胞结合,如水杨酸、苯巴比妥、苯妥因、奎尼丁等,不过达到平衡时间很慢。有些药物可能与细胞磷脂结合,另一些药物可能与细胞内的血红蛋白结合。

药物与组织中的特异蛋白结合也可以影响药物的分布。如肝细胞、肾小管细胞和小肠黏膜细胞存在与阴离子结合的蛋白,称为 Y 蛋白(ligandin)。磺溴酞钠和其他有机阴离子与 Y 蛋白可逆结合。在肝脏中 Z 蛋白也与某些药物如甲状腺素有高度的亲和力。氯丙嗪等可与眼或皮肤的色素颗粒结合。药物与组织的亲和力大小可用组织与血浆中药物浓度比表示。

4. 再分布(redistribution) 药物先向血流量多的组织器官分布,然后向血流量少的组织器官转移,这种现象称为再分布。如硫喷妥等药物因高度的脂溶性,先向血流量大的脑组织分布,因脂溶性高,然后快速进入脂肪组织,导致血药浓度与效应部位浓度快速降低。

(二)药物在特殊屏障中转运

1. 药物在血脑屏障中转运 血脑屏障(BBB)指血—脑(blood—to—brain)及血—脑脊液(blood—to—cerebrospinal fluid)构成的屏障,主要由脑毛细血管内皮细胞构成。与其他组织不同的是脑毛细血管内皮细胞紧密联接,缺乏孔道和胞饮转运,此外在内皮细胞周围存在大量的胶质细胞,构成的脑微血管具有如下特性:①低水溶性物质的扩散通透性;②低导水性(hydraulic conductivity);③高反射系数(reflection coefficients);④高电阻性(high electrical resistance)。由于这些特性存在,限制一些极性大、电荷性高和大分子化合物通过。脂溶性药物多通过被动转运进入脑内,其难易程度往往取决于脂溶性大小和分子大小。一些营养物质

如糖、氨基酸、单羧脂肪酸、胆碱、核苷酸及其相应碱基等通过载体转运系统,而一些活性肽则通过不同转运类型进行转运,如被动扩散、受体介导转运系统、载体介导的转运系统、入胞一出胞(endocytosis-exocytosis)转运系统、液相入胞(fluid-phase endocytosis)和吸附入胞(adsorptive endocytosis)等转运系统。在内皮细胞上还存在将药物外排转运系统如 P-GP、MRPs 和 BCRP 等,其功能是将脑内一些药物外排到血液,以保持脑内环境的稳定性。此外在血脑屏障上还存在多种药物代谢酶(如单胺氧化酶、儿茶酚胺-O-甲基转移酶、酚磺酸基转移酶等),进一步对药物起着分解代谢作用。可见血脑屏障不仅是一个简单的机械屏障,而且还是一个主动屏障。

有许多因素可以影响药物透过血脑屏障。

(1)药物因素:药物的脂溶性影响药物在血脑屏障上转运。通常脂溶性大药物容易透过血脑屏障。药物在血脑屏障上转运通常用药物脑摄取指数(brain uptake index, BUI)表示。通常药物的 BUI 与正丁醇/水分配系数间呈 Sigma 型关系曲线,即药物通过血脑屏障上转运与脂溶性存在一阈值。在一定的范围,随脂溶性增加,药物通透性线性增加,最后通透性达极值,即不再随脂溶性增加而增加。除了脂溶性外,分子量大小也是影响药物通过血脑屏障的主要因素。

(2)生理和病理因素:许多生理和病理因素均会影响药物的通透性。①甘露醇、阿拉伯糖、尿素和蔗糖等高渗透性溶液可显著开放血脑屏障,促进药物进入脑内。高渗透性溶液通过使血管内皮皱缩破坏紧密联结,而开放血脑屏障,这种作用是短暂的。某些疾病如中风、惊厥、脑水肿等也会引起血脑屏障渗透性开放。②各种作用于中枢神经系统的药物或毒物通过各方式影响 BBB 的功能。如慢性安非他明中毒可引起血脑屏障开放,促进多种物质进入脑内。化学致惊剂可引起不可逆的 BBB 开放。金属离子铝和铅等也可引起血脑屏障的通透性增加。③鱼精蛋白等带正电荷的物质,通过中和 BBB 上的电荷,也可促进血浆蛋白等大分子物质进入脑内。④各种原因引起的脑损伤如脑缺血、缺氧,脑外伤等均可不同程度地影响血脑屏障的通透性。

(3)药物相互作用:某些药物可能通过作用于同一载体,而影响药物的转运。如 P-糖蛋白抑制剂环孢素 A 通过抑制 BBB 上的 P-糖蛋白功能,促进多种药物或毒物如柔红霉素、罗丹明-123、尼莫地平进入脑内。

2. 药物在胎盘屏障转运 胎盘(placenta)是将母体与胎儿血液循环隔开的一种膜性结构。胎儿成长分两个主要的阶级:早期 2 个月的胚胎期和以后 7 个月的胎儿期。在妊娠头 3 个月,胎盘还没有完全形成,故无屏障可言。因此,在头 3 个月药物是非常容易时入胎儿的。在胎儿期,胎盘在胎儿的营养供应和维持妊娠分泌功能调节方面起着十分重要的作用。胎盘中存在药物氧化、还原、水解和结合的代谢酶,可参与药物的代谢。某些药物可以通过胎盘影响胎儿的发育。也有一些药物在胎盘中代谢成毒性物质。因此,胎盘也是药物或毒性作用的靶器官。药物透过胎盘转运主要是被动扩散或主动载体转运。主动转运系统主要位于母体侧的合体滋养层膜上。非极性的药物容易透过胎盘进入胎儿,而极性药物则较难。因此,胎盘也可认为是一个屏障,它的作用是使胎儿尽可能少地接触母体的药物或毒物。

四、药物代谢

(一)药物代谢过程

药物有两种方式从体内消除。一种是以原型药物从尿、粪等途径排出体外;另一种方式