

精编药理学

JINGBIAN YAOWUXUE

◎ 孙金山 等主编



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

精编药理学

JINGBIAN YAOWUXUE

◎孙金山 等主编



上海交通大学出版社

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

全书主要介绍了临床药学的的基础知识和基本知识,包括药物代谢动力学、群体药物动力学、中药药理学、医院中药制剂的管理、药品质量与药品检验、抗病毒药、抗真菌药、抗生素、抗肿瘤药物、呼吸系统药物、消化系统药物、心血管系统药物、血液系统药物等内容。全面系统地介绍了药物的结构式、性状、剂量、规格、临床应用、毒副作用、注意事项等内容。其内容的深度、广度适宜,力求达到科学性、先进性、系统性、思想性和实用性的原则。坚持理论“必需、够用”的同时,有效整合药学与医学知识。

图书在版编目(CIP)数据

精编药理学 / 孙金山等主编. —上海: 上海交通大学出版社, 2017

ISBN 978-7-313-18001-8

I. ①精… II. ①孙… III. ①药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第226720号

精编药理学

主 编: 孙金山 等

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

出 版 人: 谈 毅

印 制: 北京虎彩文化传播有限公司

开 本: 889mm × 1194mm 1/16

字 数: 1008千字

版 次: 2018年6月第1版

书 号: ISBN 978-7-313-18001-8/R

定 价: 198.00元

地 址: 上海市番禺路951号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

印 张: 31.25

印 次: 2018年6月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 0796-85252189

主 编

孙金山 管章兰 曼尔丹·尼牙孜

赵 燕

副主编（按姓氏笔画排序）

尹叶全 孙国华 李万江 张中华

张季昕 秦金霞 韩 毅

编 委（按姓氏笔画排序）

王 红（湖北省荆州市妇幼保健院）

尹叶全（湖北鄂东医养集团医药有限公司）

孙国华（山东省淄博市临淄区人民医院）

孙金山（甘肃省武威市天祝县人民医院）

李万江（湖北省荆州市食品药品检验所）

何广宏（河南省洛阳正骨医院〈河南省骨科医院〉）

张士奇（甘肃省平凉市第二人民医院〈甘肃医学院第二附属医院〉）

张中华（甘肃省中医院）

张季昕（山东省菏泽开发区中心医院）

赵 燕（山东省菏泽市单县东大医院）

胡久丽（承德医学院附属医院）

秦金霞（湖北省荆门市第二人民医院〈荆楚理工学院附属中心医院〉）

徐亚南（新乡医学院第二附属医院）

曼尔丹·尼牙孜（新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所）

韩 毅（辽宁中医药大学附属医院）

管章兰（山东省郯城县杨集中心卫生院）



孙金山

男，汉族，生于1969年12月，执业药师，甘肃省武威市天祝县人民医院西药房负责人，从事药剂工作二十六年，具有丰富的药理工作经验和专业知识，并利用药学专业知识指导临床合理用药。对药事咨询，处方点评，不良反应的上报以及抗生素的合理用药具有丰富的经验。发表论文多篇，参与编写了《精编实用临床药理学》一书。多次被武威市食品药品监督管理局和医院评为“优秀工作者”“先进个人”。



管章兰

女，汉族，主管药师，毕业于潍坊医学院，药学专业，大学本科学历，现任山东省郯城县杨集中心卫生院药剂科主任，从事药剂科工作二十多年，发表省级论文数篇，工作期间对待工作兢兢业业，勤勤恳恳，获得了同事们的一致好评。



曼尔丹·尼牙孜

男，生于1981年7月，现任国家三级实验室维吾尔药剂学实验室副主任，毕业于新疆医科大学中药学专业，从事维吾尔药物研究研究方向。作为主要负责人完成及在研课题六项。作为主要研究人员参与完成及在研课题三项。国家“十一五”科技支撑计划课题一项：维吾尔药地锦草等特色植物前期成药性研究，2007BAI30B03；国家科技支撑项目一项：维药膏剂传统制备工艺研究（2007BAI48B06-01）；国家药典委员会项目“国家药品标准提高研究”项目一项：“白蜡树子药材的质量标准研究”。并取得维药夏塔热的基础研究与应用，新疆维吾尔自治区人民政府，新疆维吾尔自治区科技进步奖、一等奖，2014年排名第六。新疆药学会、新疆药学科学技术奖、三等奖，2013年度，排名第二。

P 前言

Preface

药物是防治疾病的主要武器,在现代医疗中占有重要的地位。由于科学技术的迅速发展,新药和新制剂不断出现,尤其在近年来更是以惊人的速度发展,许多新药被批准临床应用。在临床应用中,一些老药也开拓出了新用途。与此同时,也有相当多的药物经临床应用因性能不佳而被淘汰。药物库处在不断的更新之中。为了适应医药领域的飞速发展,方便广大医药人员临床应用,我们参阅了大量的国内外最新、最权威的文献资料,特编撰了《精编药理学》一书。

全书主要介绍了临床药学的的基础知识和基本知识,包括药物代谢动力学、群体药物动力学、中药药理学、医院中药制剂的管理、药品质量与药品检验、抗病毒药、抗真菌药、抗生素、抗肿瘤药物、呼吸系统药物、消化系统药物、心血管系统药物、血液系统药物等内容。全面系统地介绍了药物的结构式、性状、剂量、规格、临床应用、毒副作用、注意事项等内容。其内容的深度、广度适宜,力求达到科学性、先进性、系统性、思想性和实用性的原则。坚持理论“必需、够用”的同时,有效整合药学与医学知识。

本书编写的目的主要是在专业知识领域,提供系统分类、观念整合、浅显易懂,使读者能融会贯通,有效学习,了解正确的用药知识,避免药物滥用、误用等情形产生,并使读者具备专业能力,了解药物发展的趋势,并符合教学与临床需求。

由于我们的知识水平有限,加之对新药的搜集还不够广,存在的缺点在所难免,请读者阅读后不吝批评指正。

《精编药理学》编委会

2017年7月

C 目录 Contents

第一章 药物代谢动力学.....	(1)
第一节 药物的体内过程.....	(1)
第二节 体内药量变化的时间过程.....	(7)
第三节 影响药物作用的因素	(12)
第二章 群体药物动力学	(16)
第一节 概 述	(16)
第二节 群体药物动力学参数的估计方法	(17)
第三节 NONMEM 法求算 PPK 参数.....	(19)
第四节 PPK 的优点及应用	(20)
第三章 中药药理学	(22)
第一节 绪 论	(22)
第二节 中药药效学	(25)
第三节 中药毒理学	(36)
第四节 中药药动学研究	(47)
第五节 影响中药药理作用的因素	(60)
第四章 医院中药制剂的管理	(64)
第一节 中药制剂室的建设与布局	(64)
第二节 中药制剂生产工艺及技术	(65)
第三节 传统中药制剂剂型的配制要求	(69)
第四节 现代中药制剂的剂型和制备	(73)
第五节 中药有效部位的制剂	(79)
第六节 医院中药制剂室的工作制度	(81)
第五章 药品质量与药品检验	(83)
第一节 概 述	(83)
第二节 药品检验的类型	(86)
第三节 药品抽样	(91)
第四节 收样登记与分检	(94)
第五节 检品的留样和处理	(99)
第六节 药品检验	(99)

第六章 抗病毒药	(108)
第七章 抗结核药	(126)
第八章 抗真菌药	(137)
第九章 抗生素	(148)
第一节 概 论	(148)
第二节 青霉素类	(149)
第三节 头孢菌素类	(158)
第四节 大环内酯类	(172)
第五节 氨基糖苷类	(176)
第六节 四环素类	(180)
第七节 酰胺醇类	(183)
第八节 喹诺酮类	(184)
第九节 林可霉素类	(191)
第十节 糖肽类	(193)
第十一节 硝咪唑类	(194)
第十二节 磺胺类及甲胺苄啉类	(196)
第十三节 人工合成抗菌药	(198)
第十章 抗肿瘤药物	(208)
第一节 烷化剂	(208)
第二节 抗代谢药	(211)
第三节 植物类抗肿瘤药	(215)
第四节 肿瘤的生物治疗	(219)
第五节 其他类	(220)
第十一章 呼吸系统药物	(221)
第一节 平喘药	(221)
第二节 祛痰药	(229)
第三节 镇咳药	(231)
第十二章 消化系统药物	(233)
第一节 助消化药	(233)
第二节 胃肠解痉药	(234)
第三节 止吐药、催吐药及促胃肠动力药	(236)
第四节 抗酸药及治疗消化性溃疡药	(238)
第五节 泻药和止泻药	(247)
第十三章 心血管系统药物	(252)
第一节 抗心绞痛药	(252)
第二节 降血压药	(258)
第三节 抗动脉粥样硬化药	(266)

第四节	调节血脂药	(268)
第五节	强心药	(270)
第六节	抗心律失常药	(273)
第十四章	血液系统药物	(279)
第一节	促凝血药	(279)
第二节	抗贫血药	(282)
第三节	促白细胞增生药	(286)
第十五章	泌尿系统药物	(289)
第十六章	传出神经系统药物	(301)
第一节	概 述	(301)
第二节	胆碱受体阻断药	(304)
第三节	拟胆碱药	(306)
第四节	拟肾上腺素药	(309)
第五节	肾上腺素受体阻断药	(313)
第十七章	中枢神经系统药物	(318)
第一节	催眠、镇静、抗惊厥药	(318)
第二节	抗精神病药	(321)
第三节	抗焦虑药	(333)
第四节	抗抑郁药	(336)
第五节	抗癫痫、抗震颤麻痹药	(346)
第六节	中枢兴奋药	(349)
第七节	解热、镇痛、抗感染、抗痛风药	(353)
第十八章	激素类药物	(365)
第一节	肾上腺皮质激素类药物	(365)
第二节	垂体激素类药物	(368)
第三节	甲状腺激素和抗甲状腺药	(369)
第四节	胰岛素及口服降糖药	(372)
第五节	性激素类药物及抗生育药	(377)
第十九章	维生素类药物	(382)
第二十章	临床常用中药	(391)
第一节	清热凉血药	(391)
第二节	清热燥湿药	(397)
第三节	活血疗伤药	(403)
第四节	活血止痛药	(408)
第五节	重镇安神药	(414)
第六节	祛风寒湿药	(417)
第七节	清退虚热药	(426)

第八节	清热解毒药·····	(431)
第九节	清热泻火药·····	(446)
第二十一章	中药分析·····	(453)
第一节	中药分析的意义与发展·····	(453)
第二节	中药分析工作的基本程序·····	(456)
第三节	中药的定性鉴别·····	(462)
第四节	生物碱类成分分析·····	(467)
第五节	黄酮类成分分析·····	(474)
第六节	皂苷类成分分析·····	(477)
第七节	醌类成分分析·····	(480)
第八节	有机酸类成分分析·····	(484)
第九节	萜类成分分析·····	(485)
第十节	矿物药分析·····	(487)
参考文献·····		(492)

第一章 药物代谢动力学

第一节 药物的体内过程

药物的体内过程是指药物经各种途径进入机体到排出体外的过程,包括吸收、分布、代谢和排泄统称为药物转运,药物在体内的吸收、分布、排泄过程中,不发生化学结构的改变而仅是空间位置的改变。代谢变化过程也称为生物转化,药物代谢和排泄合称消除。药物的体内过程见图 1-1。

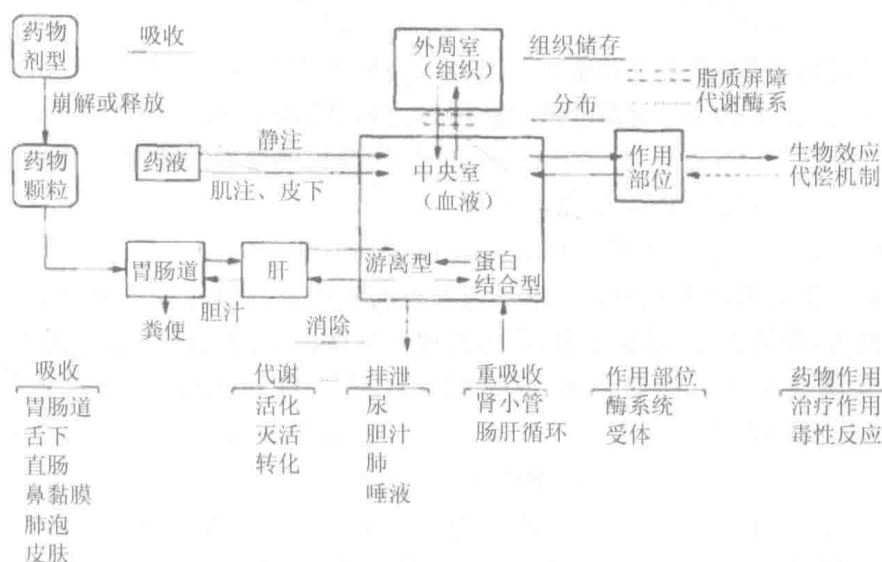


图 1-1 药物在体内的转运与转化

药动学研究反映的药物在动物或人体内动态变化规律,除可作为药效学和毒理学研究借鉴外,同时也是新药研究开发、先导化合物设计与筛选以及申报临床研究或药品生产所必须提交的重要资料。研究结果还可以为确定适应证,选择给药途径、剂型,优化给药方案(如调整剂量与给药间隔时间)等临床应用提供参考依据。

一、药物的跨膜转运

药物在体内的转运与转化或从用药部位到引起药理效应,均需要通过各种生物膜。生物膜是细胞外表的质膜和细胞内的各种细胞器膜如核膜、线粒体膜、内质网膜、溶菌酶膜等的总称,它由脂质双分子层构成,其间镶嵌着外在蛋白,可伸缩活动,具有吞噬、胞饮作用;另一类为内在蛋白,贯穿整个质膜,组成生物膜的受体、酶、载体和离子通道等。药物的吸收、分布、排泄及代谢与物质的跨膜转运密切相关。

跨膜转运的方式主要有被动转运、主动转运和膜动转运,见图 1-2。

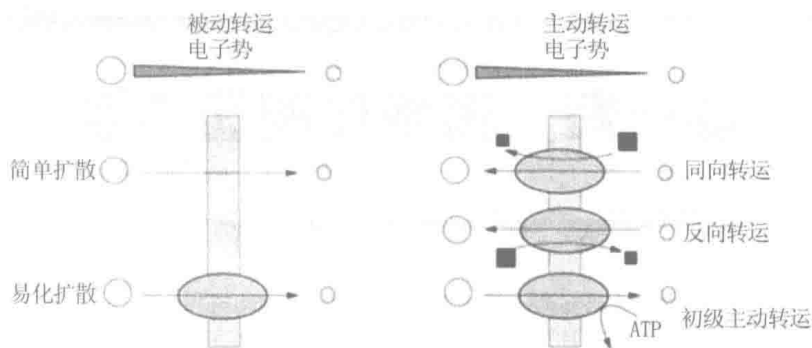


图 1-2 药物的跨膜转运

(一) 被动转运

被动转运是指药物分子顺着生物膜两侧的浓度梯度,由高浓度的一侧扩散到低浓度的一侧而不需要消耗 ATP,转运速度与膜两侧的浓度差成正比。浓度梯度越大,扩散越容易,当膜两侧浓度达到平衡时转运停止。生物膜脂双层分子内部为疏水性,带电荷的物质如离子很难通过。药物跨膜转运的扩散率主要取决于分子量的大小、在脂质中的相对可溶性和膜的通透性。它包括简单扩散、滤过和易化扩散。

1. 简单扩散

简单扩散又称为脂溶扩散,脂溶性药物可溶于脂质而通过细胞膜。药物的脂/水分配系数愈大,在脂质层浓度愈高,跨膜转运速度愈快。大多数的药物转运方式属简单扩散。其扩散速率 R 与药物的扩散常数 D 、膜的面积 A 以及药物的浓度梯度 $(c_1 - c_2)$ 成正比,与膜的厚度 X 成反比。其中,最主要的因素是浓度梯度。一般而言,扩散速率符合 Fick 定律:

$$R = DA(c_1 - c_2)/X$$

药物解离度对简单扩散有很大的影响。多数药物是弱酸性或弱碱性有机化合物,在体液中可部分解离。解离型药物极性大、脂溶性小,难以扩散;非解离型药物极性小、脂溶性大而容易跨膜扩散。非解离型药物离子化程度受其解离常数 pK_a 及体液 pH 的影响,可用 Handerson-Hasselbalch 公式表示。式中 pK_a 是药物解离常数的负对数值:



$$K_a = [H^+][A^-]/[HA]$$

$$pK_a = pH + \lg([HA]/[A^-])$$

$$[HA]/[A^-] = \lg^{-1}(pK_a - pH)$$



$$K_a = [H^+][B^-]/[BH^+]$$

$$pK_a = pH + \lg([BH^+]/[B^-])$$

$$[BH^+]/[B^-] = \lg^{-1}(pK_a - pH)$$

pK_a 是弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时溶液的 pH ,各药均有其固定的 pK_a 。当 pK_a 与 pH 的差值以数学值增减时,药物的离子型与非离子型浓度比值相应以指数值变化, pH 的改变则可明显影响弱酸性或弱碱性药物的解离度。非离子型药物可以自由穿透,而离子型药物不易跨膜转运,这种现象称为离子障。利用这个原理可以改变药物吸收或排泄的速度,对于促进药物吸收、加速体内毒物排泄具有重要的临床意义。例如,弱酸性药物在胃液中非离子型多,在胃中即可被吸收;弱碱性药物在酸性胃液中离子型多,主要在小肠吸收;碱性较强的药物如胍乙啶($pK_a = 11.4$)及酸性较强的药物如色甘酸钠($pK_a = 2$)在胃肠道基本都已离子化,由于离子障原因,吸收均较难。 pK_a 小于 4 的弱碱性药物如安定($pK_a = 3.3$)及 pK_a 大于 7.5 的弱酸性药物如异戊巴比妥($pK_a = 7.9$)在胃肠道 pH 范围内基本都是非离子型,吸收都快而完全。

由上述分析可知,弱酸性药物在酸性环境中不易解离,在碱性环境中易解离,弱碱性药物与之相反。在生理 pH 变化范围内,弱酸性或弱碱性药物大多呈非解离型,被动扩散较快。一般而言, pK_a 为 3~7.5 的弱酸药及 pK_a 为 7~10 的弱碱药受 pH 影响较大。强酸、强碱及强极性的季铵盐可全部解离,故不易透过生物膜而难以被吸收。

2. 滤过

滤过又称为水溶扩散,是指直径小于膜孔的水溶性的极性或非极性药物,借助膜两侧的流体静压和渗

透压被水携带到低压侧的过程。滤过是指有外力促进的扩散,如肾小球滤过等。其相对扩散率与该物质在膜两侧的浓度差成正比,相对分子质量小于 100、不带电荷的极性分子等水溶性药物可通过水溶扩散跨膜转运。

3. 易化扩散

易化扩散又称为载体转运,是通过细胞膜上的某些特异性蛋白质——通透酶帮助而扩散,不需要消耗 ATP。如葡萄糖进入红细胞需要葡萄糖通透酶,铁剂转运需要转铁蛋白,胆碱进入胆碱能神经末梢、甲氨蝶呤进入白细胞等分别通过特异性通透酶,或与这种分子或离子结构非常相似的物质。当药物浓度过高时,载体可被饱和,转运率达最大值。载体可被类似物占领,表现竞争性抑制作用。

(二) 主动转运

主动转运又称逆流转运,是指药物从细胞膜低浓度一侧向高浓度一侧转运,其转运需要膜上特异性的载体蛋白并消耗 ATP,如 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶(钠泵)、 Ca^{2+} , $\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶(钙泵)、质子泵(氢泵)、儿茶酚胺再摄取的胺泵等。主动转运具有饱和性,当同一载体转运两种药物时,可出现竞争性抑制现象,如丙磺舒可竞争性地与青霉素竞争肾小管上皮细胞膜载体,从而抑制青霉素的体内排泄,延长青霉素在机体内的有效浓度时间。

(三) 膜动转运

大分子物质的转运伴有膜的运动,称为膜动转运。

1. 胞饮

胞饮又称吞饮或入胞,是指某些液态蛋白质或大分子物质可通过生物膜的内陷形成小胞吞噬而进入细胞,如脑垂体后叶粉剂可从鼻黏膜给药吸收。

2. 胞吐

胞吐又称胞裂外排或出胞,是指某些液态大分子物质可从细胞内转运到细胞外,如腺体分泌及递质释放等。

二、药物的体内过程

药物的体内过程包括吸收、分布、生物转化和排泄。

(一) 吸收

药物的吸收是指药物自体外或给药部位经过细胞组成的屏蔽膜进入血液循环的过程。血管给药可使药物迅速而准确地进入体循环,没有吸收过程。除此之外,药物吸收的快慢和多少常与给药途径、药物的理化性质、吸收环境等密切相关。一般情况下,常用药物给药途径的吸收速度依次为:气雾吸入>腹腔>舌下含服>直肠>肌肉注射>口服>皮肤。

1. 胃肠道吸收

口服给药是最常用的给药途径。小肠内 pH 接近中性,黏膜吸收面广、血流量大,是主要的吸收部位。药物经消化道吸收后,通过门静脉进入肝脏,最后进入体循环。有些药物在通过肠黏膜及肝脏时,部分可被代谢灭活,导致进入体循环的药量减少,称为首关消除。舌下给药或直肠给药方式分别通过口腔、直肠及结肠的黏膜吸收,虽然吸收表面积小,但血流供应丰富,可避免首关消除效应且吸收迅速;但其缺点是给药量有限,有时吸收不完全。

影响胃肠道药物吸收的因素有很多,如药物的剂型、药片的崩解速度、胃的排空速率、胃液的 pH、胃内容物的多少和性质等。排空快、蠕动增加或肠内容物多,可阻碍药物接触吸收部位,使吸收减慢变少;油及高脂肪食物则可促进脂溶性药物的吸收。

2. 注射给药

肌肉注射及皮下注射药物沿结缔组织吸收,后经毛细血管和淋巴内皮细胞进入血液循环。毛细血管具有微孔,常以简单扩散及滤过方式转运。药物的吸收速率常与注射部位的血流量及药物剂型有关。肌肉组织的血流量比皮下组织丰富,故肌肉注射比皮下注射吸收快。水溶液吸收迅速,油剂、混悬剂或植入

片可在局部滞留,吸收慢,作用持久。

3. 呼吸道给药

肺泡表面积大,与血液只隔肺泡上皮及毛细管内皮各一层,且血流量大,药物到达肺泡后吸收极其迅速,气体及挥发性药物(如全身麻醉药)可直接进入肺泡。气雾剂为分散在空气中的极细气体或固体颗粒,颗粒直径为 $3\sim 10\mu\text{m}$,可到达细支气管,如异丙肾上腺素气雾剂可用于治疗支气管哮喘;小于 $2\mu\text{m}$ 可进入肺泡,但粒子过小又可随气体排出;粒径过大的喷雾剂大多滞留于支气管,可用于鼻咽部的局部治疗,如抗菌、消炎、祛痰、通鼻塞等。

4. 经皮给药

完整的皮肤吸收能力差,除汗腺外,皮肤不透水,但脂溶性药物可以缓慢通透。外用药物主要发挥局部作用,如对表皮浅表层,可将药物混合于赋形剂中敷在皮肤上,待药物溶出即可进入表皮。近年来有许多促皮吸收剂可与药物制成贴皮剂,如硝苯地平贴皮剂以达到持久的全身疗效,对于容易经皮吸收的硝酸甘油也可制成缓释贴皮剂预防心绞痛发作。

(二) 分布

药物进入体内循环后,经各种生理屏障到达机体组织器官的过程称为药物的分布。影响药物分布的因素主要有以下5种。

1. 药物与血浆蛋白的结合

大多数药物与血浆蛋白呈可逆性结合,酸性药物多与清蛋白结合,碱性药物多与 α_1 酸性糖蛋白结合,还有少数药物与球蛋白结合。只有游离型药物才能转运至作用部位产生药理效应,通常也只有游离型药物与药理作用密切相关。结合型药物由于分子量增大,不能跨膜转运以及代谢或排泄,仅暂时储存于血液中,称为药物效应的“储藏库”。结合型药物与游离型药物处于相互转化的动态平衡中,当游离型药物被分布、代谢或排泄时,结合型药物可随时释放游离型药物而达到新的动态平衡。通常蛋白结合率高的药物在体内消除较慢,药理作用时间维持较长。

药物与血浆蛋白结合特异性低,而血浆蛋白结合点有限,因此两个药物可能与同一蛋白结合而发生竞争性抑制现象。如某药结合率达99%,当被另一种药物置换而下降1%时,游离型(具有药理活性)药物浓度在理论上将增加100%,可能导致中毒。不过一般药物在被置换过程中,游离型药物会加速被消除,血浆中游离型药物浓度难以持续增高。药物也可能与内源性代谢物竞争与血浆蛋白结合,例如磺胺药置换胆红素与血浆蛋白结合,在新生儿中应用可能导致核黄疸症。血浆蛋白过少(如肝硬化)或变质(如尿毒症)时,药物血浆蛋白结合率下降,也容易发生毒性反应。

2. 局部器官血流量

人体组织脏器的血流量分布以肝最多,肾、脑、心次之,这些器官血流丰富,血流量大。药物吸收后由静脉回到心脏,从动脉向体循环血流量大的器官分布,脂溶性静脉麻醉药如硫喷妥钠先在血流量的脑中发挥麻醉效应,然后向脂肪等组织转移,此时脑中药物浓度迅速下降,麻醉效应很快消失。这种现象称为再分布。药物进入体内一段时间后,血药浓度趋向“稳定”,分布达到“平衡”,但各组织中药物并不均等,血浆药物浓度与组织内浓度也不相等。这是由于药物与组织蛋白亲和力不同所致,因此,这种“平衡”称为假平衡,此时的血浆药物浓度高低可以反映靶器官药物结合量多少。药物在靶器官的浓度决定药物效应的强弱,故测定血浆药物浓度可以估算药物效应强度。某些药物可以分布至脂肪、骨质等无生理活性组织形成储库,或结合于毛发指(趾)甲组织。

3. 体液的 pH

药物的 pK_a 及体液 pH 是决定药物分布的另一重要因素,细胞内液 pH (约7)略低于细胞外液(约7.4),弱碱性药物在细胞内浓度略高,在细胞外浓度略低;而弱酸性药物则相反。口服碳酸氢钠碱化血液及尿液,可使脑细胞中的弱酸性巴比妥类药物向血浆转移,加速自尿排泄而缓解中毒症状,这是抢救巴比妥类药物中毒的措施之一。

4. 血脑屏障

血脑屏障是血-脑、血-脑脊液及脑脊液-脑三种屏障的总称,能阻碍药物穿透的主要是前两者。脑是血流量较大的器官,脑毛细血管内皮细胞间紧密连接,基底膜外还有一层星状细胞包围,药物较难穿透,因此药物在脑组织的浓度一般较低,脑脊液不含蛋白质,即使少量未与血浆蛋白结合的脂溶性药物可以穿透进入脑脊液,其后药物进入静脉的速度较快,故脑脊液中药物浓度总是低于血浆浓度,这是大脑的自我保护机制。脂溶性高、游离型分子多、分子量较小的药物可以透过血脑屏障。脑膜炎症时,血脑屏障通透性增加,与血浆蛋白结合较少的磺胺嘧啶能进入脑脊液,可用于治疗化脓性脑脊髓膜炎。此外,为了减少中枢神经不良反应,对于生物碱可将之季铵化以增加其极性,如将阿托品季铵化变为甲基阿托品后不能通过血脑屏障,即不致发生中枢兴奋反应。

5. 胎盘屏障

将母亲与胎儿血液隔开的胎盘也能起屏障作用。胎盘的生理作用是母亲与胎儿间交换营养成分与代谢废物,药物可通过胎盘进入胎儿血液,其通透性与一般的毛细管无显著差别,只是到达胎儿体内的药物量和分布时间的差异,例如母亲注射磺胺嘧啶 2 h 后才能与胎儿达到平衡。应该注意的是,几乎所有药物都能穿透胎盘屏障进入胚胎循环,在妊娠期间应禁用对胎儿发育有影响的药物。

(三) 生物转化

药物在体内经某些酶作用使其化学结构发生改变称为药物的生物转化,又称药物代谢,是体内药物作用消除的重要途径。

活性药物经生物转化后成为无活性的代谢物,称灭活;无活性或低活性药物转变为有活性或强活性药物,称为活化。大多数脂溶性药物在体内经生物转化变成极性大或解离型的代谢物,水溶性增大而不易被肾小管重吸收,利于从肾脏排出;某些水溶性高的药物在体内可不经转化以原型从肾脏排出。

机体内进行生物转化的器官主要是肝脏,胃肠道黏膜、肾脏、肺脏、体液和血液等也可参与重要的生物转化代谢作用。药物代谢通常分为两相,Ⅰ相反应包括氧化、还原或水解;Ⅱ相反应为结合反应。Ⅰ相反应主要是体内药物在某些酶,主要是肝药酶作用下,引入或除去某些功能基团如羟基、羧基和氨基等,使原型药物成为极性强的代谢产物而灭活,但少数例外(反而活化),故生物转化不能称为解毒过程。Ⅱ相反应是在某些酶作用下,药物分子结构中的极性基团与体内化学成分如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等结合,生成强极性的水溶性代谢产物排出体外。Ⅱ相反应和部分Ⅰ相反应的代谢产物易通过肾脏排泄。

药物在机体内的生物转化本质上是酶促反应,其催化酶主要有两大类:特异性酶与非特异性酶。特异性酶是指具有高选择性、高活性催化作用的酶,如胆碱酯酶(AchE)特异性灭活乙酰胆碱(Ach)、单胺氧化酶(monoamin oxidase, MAO)转化单胺类药物。

非特异性酶指肝脏微粒体的细胞色素 P450 酶系统,是促进药物生物转化的主要酶系统,故又简称肝药酶,现已分离出 70 余种。它是由许多结构和功能相似的肝脏微粒体的细胞色素 P450 同工酶组成的。其基本作用是获得两个 H^+ , 接受一个氧分子,其中一个氧原子使药物羟化,另一个氧原子与两个 H 结合成水($RH + NADPH + O_2 + 2H^+ \rightarrow ROH + NADP^+ + H_2O$),没有相应的还原产物,故又名单加氧酶,能与数百种药物起反应。此酶系统活性有限,在药物间容易发生竞争性抑制。它又不稳定,个体差异大,且易受药物的诱导或抑制。例如,苯巴比妥能促进光面肌浆网增生,其中 P450 酶系统活性增加,加速药物生物转化,这是其自身耐受性及与其他药物交叉耐受性的原因。西咪替丁抑制 P450 酶系统活性,可使其他药物效应敏化。

肝药酶催化的氧化反应如图 1-3 所示。

(四) 排泄

药物在体内经吸收、分布、代谢后,最终以原型或代谢产物经不同途径排出体外称为排泄。挥发性药物及气体可从呼吸道排出,非挥发性药物主要由肾脏排泄。

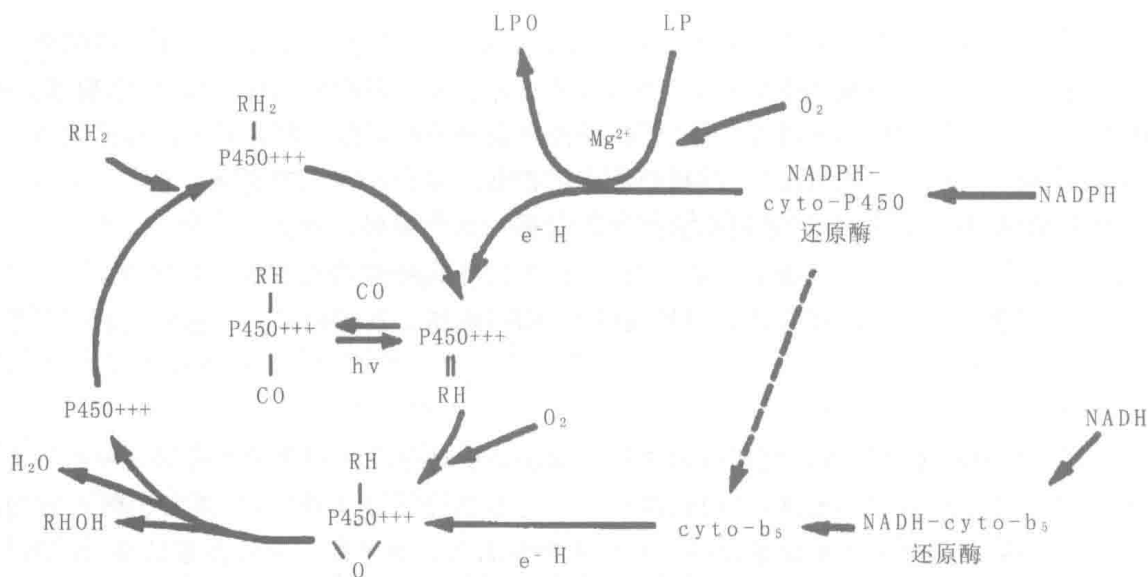


图 1-3 细胞色素 P450 酶系统对药物氧化过程示意图

1. 肾脏排泄

肾脏是主要的排泄器官。肾小球毛细血管膜孔较大、滤过压也较高,故通透性较大。游离的药物能通过肾小球过滤进入肾小管。随着原尿水分的回收,肾小管中药物浓度上升。当超过血浆浓度时,那些极性低、脂溶性大的药物易经肾小管上皮细胞再吸收而向血浆扩散,排泄较少也较慢。只有那些经生物转化的极性高、水溶性代谢物不能被再吸收而顺利排出。有些药物在近曲小管由载体主动转运进入肾小管,排泄较快。肾小管有两个主动分泌通道,一是弱酸类通道,另一是弱碱类通道,分别由两类载体转运,同类药物间可能有竞争性抑制。例如,丙磺舒抑制青霉素主动分泌,使后者排泄减慢,药效延长并增强。碱化尿液使酸性药物在尿中离子化,酸化尿液使碱性药物在尿中离子化,利用离子障原理阻止药物再吸收,加速其排泄,这是药物中毒常用的解毒方法。

2. 胆汁排泄

有些药物及其代谢产物可自胆汁排泄,原理与肾排泄相似,但不是药物排泄的主要途径。药物自胆排泄有酸性、碱性及中性三个主动排泄通道。一些药物在肝细胞与葡萄糖醛酸等结合后排入胆中,随胆汁到达小肠后被水解,游离药物被重吸收,称为肝肠循环。在胆道引流患者,药物的血浆半衰期将显著缩短,如氯霉素、洋地黄等。

3. 乳腺排泄

乳汁 pH 略低于血浆,一些碱性药物(如吗啡、阿托品等)可以自乳汁排泄,哺乳期妇女用药应慎重,以免对婴儿引起不良反应。

(五)其他

药物还可从肠液、唾液、泪水或汗液中排泄。胃液酸度很高,某些生物碱(如吗啡等)注射给药也可向胃液扩散,洗胃是中毒治疗和诊断的措施。药物也可自唾液及汗液排泄。粪中药物多数是口服未被吸收的药物。肺脏是某些挥发性药物的主要排泄途径,检测呼出气中的乙醇量是诊断酒后驾车的快速简便方法。

(孙金山)

第二节 体内药量变化的时间过程

一、药物浓度-时间曲线

体内药量随时间而变化的过程是药动力学研究的中心问题。在药动力学研究中,药物在体内连续变化的动态过程可用体内药量或血药浓度随时间变化表示。在给药后不同时间采血,测定机体血药浓度,以血药浓度为纵坐标、时间为横坐标所绘制的曲线图称为药物浓度-时间曲线(简称药-时曲线)。通过药-时曲线可定量分析药物在体内的动态变化过程。

图 1-4 所示的是单次非血管途径给药后药物浓度与时间的关系及变化规律。药-时曲线可分为三期:潜伏期、持续期及残留期。潜伏期是指给药后到开始出现疗效的一段时间,主要反映药物的吸收和分布过程。静脉注射给药一般无潜伏期。当药物的吸收消除相等时达到峰浓度($C_{\max}$),通常与药物剂量成正比。从给药时至峰浓度的时间称为药峰时间(t_{peak})。持续期是指药物维持有效浓度的时间,长短与药物的吸收及消除速率有关;在曲线中以位于最小有效浓度(MEC)以上的时段称为有效维持时间。残留期是指体内药物已降到有效浓度以下,但又未能从体内完全消除,其长短与消除速率有关。由图 1-4 可知,药物在体内的吸收、分布和排泄没有严格的界限,只是在某一个阶段以某一过程为主。由药-时曲线与横坐标形成的面积称为线下面积(area under the curve, AUC),反映进入体循环药物的相对量,其大小与进入体内的药量成正比。

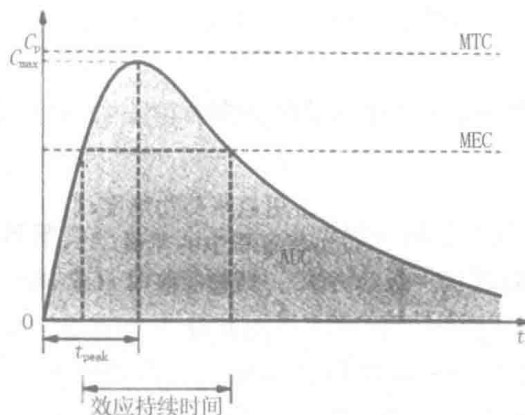


图 1-4 药物浓度-时间曲线

二、药代动力学模型

房室模型是研究和应用较多的模型,它是依据药物在体内转运的速率和差异性,以实验与理论相结合而设置的数学模型。房室模型假设人体作为一个系统,按动力学特点内分很多房室。这个房室的概念与解剖部位或生理功能无关,而是将对药物转运速率相同的部位均视为同一房室。目前常用的动力学分析有一室模型、二室模型和非房室模型。

(一) 开放性一室模型

用药后,药物进入血液循环并立即分布到全身体液和各组织器官中而迅速达到动态平衡,见图 1-5。

(二) 开放性二室模型

药物在体内组织器官中的分布速率不同,即中央室(血流丰富的器官如心、肝、肾)和周边室(血流量少的器官如骨、脂肪)。给药后药物迅速分布到中央室,然后再缓慢分布至周边室(图 1-4)。中央室及周边室间的转运是可逆的,即 $K_{12} = K_{21}$,但药物只能从中央室消除。大多数药物在体内的转运和分布符合二