

临床药物治疗学

LINCHUANG YAOWU ZHILIAOXUE

贺大伟 张哲 纪坤 郭衍梅 马健 王基营 ©主编

天津出版传媒集团

天津科学技术出版社

临床药物治疗学

主 编

贺大伟 张 哲 纪 坤
郭衍梅 马 健 王基营

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床药物治疗学 / 贺大伟等主编. — 天津 : 天津科学技术出版社, 2018.3

ISBN 978-7-5576-1084-5

I. ①临… II. ①贺… III. ①药物治疗法 IV.

①R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 101857 号

责任编辑: 张 婧 王朝闻

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话: (022) 23332400

网址: www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15 字数 384 000

2018 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 70.00 元

《临床药物治疗学》

编写委员会

主 编

贺大伟	枣庄矿业集团中心医院
张 哲	枣庄矿业集团中心医院
纪 坤	枣庄矿业集团中心医院
郭衍梅	山东曹县中医院
马 健	枣庄矿业集团中心医院
王基营	枣庄矿业集团中心医院

副主编

(以拼音字母为序)

褚 雨	枣庄矿业集团中心医院
丁模汉	枣庄矿业集团中心医院
杜雨蒙	枣庄矿业集团中心医院
黄文启	枣庄矿业集团中心医院
亢明薇	枣庄矿业集团中心医院
刘 明	枣庄矿业集团中心医院
刘海洋	枣庄矿业集团中心医院
魏传杰	枣庄矿业集团中心医院
许东东	枣庄矿业集团中心医院
杨 娜	枣庄矿业集团中心医院
杨 齐	枣庄矿业集团中心医院
姚义荣	枣庄矿业集团中心医院
袁 涛	枣庄矿业集团中心医院
张 健	枣庄矿业集团中心医院
朱文洋	枣庄矿业集团中心医院

编 委

(以拼音字母为序)

付 涵	枣庄矿业集团中心医院
黄 芬	枣庄矿业集团中心医院
李福祥	枣庄矿业集团中心医院
梁训荣	山东枣庄市薛城区人民医院
刘敬波	枣庄矿业集团中心医院
刘 晔	枣庄矿业集团中心医院
宋春慧	枣庄矿业集团中心医院
孙启朋	枣庄矿业集团中心医院
田 楠	枣庄矿业集团中心医院
王国静	枣庄矿业集团中心医院
王 圆	枣庄矿业集团中心医院
于春晓	枣庄矿业集团中心医院

目 录

第一章 药物代谢动力学	1
第一节 药物分子的跨膜转运	1
第二节 药物的体内过程	4
第三节 房室模型	10
第四节 药物消除动力学	12
第五节 体内药物的时量关系	14
第六节 药物代谢动力学重要参数	16
第七节 药物剂量的设计和优化	18
第二章 传出神经系统药理概论	21
第一节 概 述	21
第二节 传出神经系统的递质和受体	24
第三节 传出神经系统的生理功能	33
第四节 传出神经系统药物基本作用及其分类	35
第三章 胆碱受体激动药	37
第一节 M胆碱受体激动药	37
第二节 N胆碱受体激动药	42
第四章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	44
第一节 胆碱酯酶	44
第二节 抗胆碱酯酶药	45
第三节 AChE复活药	51
第五章 胆碱受体阻断药(Ⅰ)——M胆碱受体阻断药	53
第一节 阿托品及其类似生物碱	53
第二节 颠茄生物碱的合成、半合成代用品	57
第六章 胆碱受体阻断药(Ⅱ)——N胆碱受体阻断药	60
第一节 神经节阻断药	60
第二节 骨骼肌松弛药	61
第七章 肾上腺素受体激动药	65
第一节 构效关系及分类	65
第二节 α 肾上腺素受体激动药	67
第三节 α 、 β 肾上腺素受体激动药	69
第八章 肾上腺素受体阻断药	74
第一节 α 肾上腺素受体阻断药	74
第二节 β 肾上腺素受体阻断药	77
第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻断药	81
第九章 中枢神经系统药理学概论	84

第一节	中枢神经系统的细胞学基础	84
第二节	中枢神经递质及其受体	86
第三节	中枢神经系统药理学特点	93
第十章	全身麻醉药	95
第一节	吸入性麻醉药	95
第二节	静脉麻醉药	97
第三节	复合麻醉	98
第十一章	局部麻醉药	100
第十二章	镇静催眠药	105
第一节	苯二氮 _卓 类	105
第二节	巴比妥类	107
第三节	非苯二氮 _卓 类镇静催眠药	108
第十三章	抗癫痫药和抗惊厥药	111
第一节	抗癫痫药	111
第二节	常用抗癫痫药物	112
第三节	抗惊厥药	117
第十四章	治疗中枢神经系统退行性疾病药	120
第一节	抗帕金森病药	120
第二节	治疗阿尔茨海默病药	127
第十五章	抗精神失常药	132
第一节	抗精神病药	132
第二节	抗躁狂症药	139
第三节	抗抑郁症药	139
第十六章	镇痛药	146
第一节	概 述	146
第二节	阿片受体和内源性阿片肽	147
第三节	吗啡及其相关阿片受体激动药	148
第四节	阿片受体部分激动药和激动—拮抗药	155
第五节	其他镇痛药	156
第六节	阿片受体拮抗药	157
第十七章	解热镇痛抗炎药	160
第二节	非选择性环氧合酶抑制药	164
第三节	选择性环氧合酶-2 抑制药	167
第十八章	离子通道概论及钙通道阻滞药	171
第一节	离子通道概论	171
第二节	作用于离子通道的药物	175
第三节	钙通道阻滞药	176
第十九章	肾素—血管紧张素系统药理	181
第二节	血管紧张素转化酶抑制药	182

第一节	血管紧张素Ⅱ受体(AT ₁ 受体)拮抗药	186
第二十章	利尿药	189
第一节	利尿药作用的生理学基础	189
第二节	常用利尿药	192
第二十一章	作用于血液及造血器官的药物	201
第一节	抗凝血药	201
第二节	抗血小板药	206
第三节	促凝血药	209
第四节	抗贫血药及造血细胞生长因子	210
第五节	血容量扩充药	215
第二十二章	影响自体活性物质的药物	217
第一节	膜磷脂代谢产物类药物及拮抗药	217
第二节	5-羟色胺类药物及拮抗药	221
第三节	组胺和抗组胺药	222
第四节	多肽类	225
第五节	一氧化氮及其供体与抑制剂	227
第六节	腺苷类	228
参考文献		231

第一章 药物代谢动力学

药物代谢动力学研究药物的体内过程(包括吸收、分布、代谢和排泄),并运用数学原理和方法阐释药物在机体内的动态规律。确定给药剂量和间隔时间的依据是药物在作用部位能否达到安全有效的浓度。药物在作用部位的浓度受药物体内过程的影响而动态变化(图 1-1)。

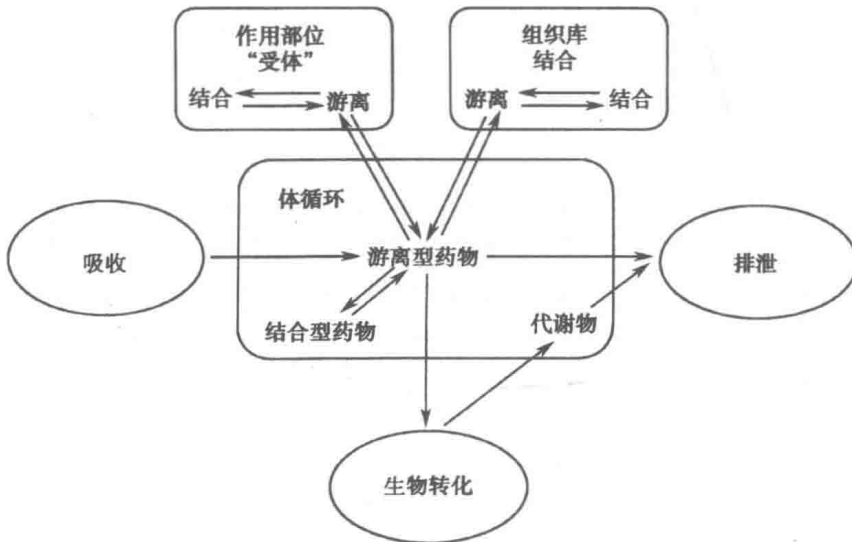


图 1-1 药物的体内过程与作用部位药物浓度的关系

第一节 药物分子的跨膜转运

药物吸收、分布、代谢和排泄过程中,药物分子要通过各种单层(如小肠上皮细胞)或多层(如皮肤)细胞膜。尽管各种细胞结构不尽相同,但其细胞膜是药物在体内转运的基本屏障,药物的通过方式和影响因素相似。

一、药物通过细胞膜的方式

药物分子通过细胞膜的方式有滤过(水溶性扩散)、简单扩散(脂溶性扩散)、载体转运(包括主动转运和易化扩散)和膜动转运(包括入胞和出胞)。

(一) 滤过(filtration)

滤过是指水溶性的极性或非极性药物分子借助于流体静压或渗透压随体液通过细胞膜的水性通道而进行的跨膜转运,又称水溶性扩散(aqueous diffusion),为被动转运(passive transport)方式。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,直径仅约 $4\sim 8\text{\AA}$ ($1\text{\AA}=10^{-10}\text{m}$),只允许分子量小于 100Da 的物质通过,如锂离子(Li^+)、甲醇、尿素等;大多数毛细血管内皮细胞间的孔隙较大,直径可达 $40\text{\AA}$ 以上($60\sim 120\text{\AA}$),分子量大到 $20000\sim 30000\text{Da}$ 者也能通过,故绝大多数药物均可经毛细血管内皮细胞间的孔隙滤过。但是除了垂

体、松果体、正中隆起、极后区、脉络丛外,脑内大部分毛细血管壁无孔隙,药物不能以滤过方式通过这些毛细血管进入脑组织内。

虽然大多数无机离子分子量小,足以通过细胞膜的水性通道,但其跨膜转运由跨膜电位差(如 Cl^-)或主动转运机制(如 Na^+ 、 K^+)控制。

(二)简单扩散(simple diffusion)

简单扩散是指脂溶性药物溶解于细胞膜的脂质层,顺浓度差通过细胞膜,又称脂溶性扩散(lipid diffusion),也是一种被动转运方式。绝大多数药物按此种方式通过生物膜。简单扩散的速度主要取决于药物的油水分配系数(lipid/aqueous partition coefficient)和膜两侧药物浓度差。油水分配系数(脂溶性)和浓度差越大,扩散就越快。但是,因为药物必须先溶于体液才能抵达细胞膜,水溶性太低同样不利于通过细胞膜,故药物在具备脂溶性的同时,仍需具有一定的水溶性才能迅速通过细胞膜。

(三)载体转运(carrier-mediated transport)

许多细胞膜上具有特殊的跨膜蛋白(trans-membrane protein),控制体内一些重要的内源性生理物质(如糖、氨基酸、神经递质、金属离子)和药物进出细胞。这些跨膜蛋白称为转运体(transporter)。药物转运体分为两类:一类是主要将药物由细胞外转运至细胞内,如有机阴离子多肽转运体(organic anion transporting polypeptide)、有机阳离子转运体(organic cation transporter)、寡肽转运体(oligopeptide transporter)等;另一类是主要将药物由细胞内转运至细胞外,如P-糖蛋白(P-glycoprotein)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein)、肺耐药蛋白(lung resistance protein)、多药耐药蛋白(multidrug resistance protein)等。

载体转运是指转运体在细胞膜的一侧与药物或生理性物质结合后,发生构型改变,在细胞膜的另一侧将结合的内源性物质或药物释出。载体转运的特点:①对转运物质有选择性(selectivity);②载体转运能力有限,故具有饱和性(saturation);③结构相似的药物或内源性物质可竞争同一载体而具有竞争性(competition),并可发生竞争性抑制(competitive inhibition)。载体转运主要发生在肾小管、胆道、血脑屏障和胃肠道的药物转运。

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)

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如 Na^+ 的电化学梯度。主动转运可逆电化学差转运药物。这种转运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。有的药物通过神经元细胞、脉络丛、肾小管细胞和肝细胞时是以主动转运方式进行的。

2.易化扩散(facilitated diffusion)

易化扩散与主动转运不同的是不需要能量,不能逆电化学差转运,所以实际上是一种被动转运。易化扩散可加快药物的转运速率。维生素 B_{12} 经胃肠道吸收、葡萄糖进入红细胞内、甲氨蝶呤进入白细胞等均以易化扩散方式进行。

(四)膜动转运(membrane moving transport)

膜动转运是指大分子物质通过膜的运动而转运,包括胞饮和胞吐。

1.胞饮(pinocytosis)

又称吞饮或入胞,是指某些液态蛋白质或大分子物质通过细胞膜的内陷形成吞饮小泡而

进入细胞内。如脑垂体后叶粉剂可从鼻黏膜给药以胞饮方式吸收。

2. 胞吐 (exocytosis)

又称胞裂外排或出胞,是指胞质内的大分子物质以外泌囊泡的形式排出细胞的过程。如腺体分泌及递质的释放。

二、影响药物通透细胞膜的因素

(一) 药物的解离度和体液的酸碱度

绝大多数药物属于弱酸性或弱碱性有机化合物,在体液中均不同程度地解离。分子型(非解离型, unionized form) 药物疏水而亲脂,易通过细胞膜;离子型(ionized form) 药物极性高,不易通过细胞膜脂质层,这种现象称为离子障(ion trapping)。药物解离程度取决于体液 pH 和药物解离常数(K_a)。解离常数的负对数值为 pK_a ,表示药物的解离度,是指药物解离 50% 时所在体液的 pH。各药都有固定的 pK_a ,依据 Handerson-Hasselbalch 公式计算而得:

弱酸性药物



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

$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH - pK_a = \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\therefore \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]} = \frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{pH - pK_a}$$

弱碱性药物



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

$$pK_a = pH - \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a - pH = \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\therefore \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]} = \frac{[BH^+]}{[B]} = 10^{pK_a - pH}$$

上述公式也提示,改变体液 pH 可明显影响弱酸或弱碱性药物的解离程度。药物的解离程度在 pH 变化较大的体液内对药物跨膜转运的影响更为重要。胃液 pH 变化范围为 1.5~7.0,尿液为 5.5~8.0。如此大的 pH 变化范围对那些脂溶性适中的药物会产生显著的临床意义。如苯巴比妥的清除在碱性尿内比在酸性尿内快 7 倍。抗高血压药美卡拉明(mecamylamine)为弱碱性,在酸性尿内的清除速率约为碱性尿的 80 倍。

(二) 药物浓度差以及细胞膜通透性、面积和厚度

药物以简单扩散方式通过细胞膜时,除了受药物解离度和体液 pH 影响外,药物分子跨膜转运的速率(单位时间通过的药物分子数)还与膜两侧药物浓度差($C_1 - C_2$)、膜面积、膜通透系数(permeability coefficient)和膜厚度等因素有关。膜表面大的器官,如肺、小肠,药物通过其细胞膜脂层的速度远比膜表面小的器官(如胃)快。这些因素的综合影响符合 Fick 定律(Fick's law):

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

(三) 血流量

血流量的改变可影响细胞膜两侧药物浓度差,药物被血流带走的速度影响膜一侧的药物浓度,血流量丰富、流速快时,不含药物的血液能迅速取代含有较高药物浓度的血液,从而得以

维持很大的浓度差,加快药物跨膜转运速率。

(四) 细胞膜转运蛋白的量和功能

营养状况和蛋白质的摄入影响细胞膜转运蛋白的数量,从而影响药物的跨膜转运。转运蛋白的功能受基因型控制,如多药耐药基因(multidrug resistance gene)是编码P-糖蛋白的基因,其基因多态性引起的不同基因型具有编码不同的P-糖蛋白功能,从而影响药物的跨膜转运。

第二节 药物的体内过程

一、吸收

药物自用药部位进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。血管外给药途径均存在吸收过程。不同给药途径具有不同的吸收过程和特点。

(一) 口服

口服是最常用的给药途径,给药方便,大多数药物能充分吸收。胃肠道的吸收面积大、内容物的拌和作用以及小肠内适中的酸碱性(pH5.0~8.0)对药物解离影响小等因素均有利于药物的吸收。

大多数药物在胃肠道内以简单扩散方式被吸收。影响胃肠道对药物吸收的因素包括:服药时饮水量、是否空腹、胃肠蠕动度、胃肠道pH、药物颗粒大小、药物与胃肠道内容物的理化性相互作用(如钙与四环素形成不可溶的络合物引起吸收障碍)等。此外,胃肠道分泌的酸和酶以及肠道内菌群的生化作用均可影响药物的口服吸收,如一些青霉素类抗生素因被胃酸迅速灭活而口服无效,多肽类激素如胰岛素在肠内被水解而必须采用非胃肠道途径给药。

从胃肠道吸收入门静脉系统的药物在到达全身血液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,则进入全身血液循环内的有效药物量明显减少,这种作用称为首关消除(first pass elimination)。首关消除也称首关代谢(first pass metabolism)或首关效应(first pass effect)。有的药物可被吸收进入肠壁细胞内而被代谢一部分也属首过消除。胃肠道外途径给药时,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。首过消除高时,机体可利用的有效药物量少,要达到治疗浓度,必须加大用药剂量。但因剂量加大,代谢产物也会明显增多,可能出现代谢产物的毒性反应。因此,在应用首过消除高的药物而决定采用大剂量口服时,应先了解其代谢产物的毒性作用和消除过程。

(二) 吸入

除了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,如沙丁胺醇。有的药物难溶于一般溶剂,水溶液又不稳定,如色甘酸钠,可制成直径约 $5\mu\text{m}$ 的极微细粉末以特制的吸入剂气雾吸入。由于肺泡表面积很大,肺血流量丰富,因此只要具有一定溶解度的气态药物即能经肺迅速吸收。气道本身是抗哮喘药的靶器官,以气雾剂解除支气管痉挛是一种局部用药。

(三) 局部用药

局部用药的目的是在皮肤、眼、鼻、咽喉和阴道等部位产生局部作用。有时也在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。直肠给药可在一定程度上避免首过消除。直肠中、下段的毛细血管血液流入下痔静脉和中痔静脉,然后进入下腔静脉,其间不经过肝脏。若以栓剂塞入上段直肠,则吸收后经上痔静脉进入门静脉系统,而且上痔静脉和中痔静脉间有广泛的侧支循环,因此,直肠给药的剂量仅约 50% 可以绕过肝脏。为了使某些药物血浆浓度维持较长时间,也可采用经皮肤途径给药,如硝酸甘油软膏,但这是一种全身给药方式。

(四) 舌下给药

舌下给药可在很大程度上避免首过消除。如口服硝酸甘油首过消除可达 90% 以上,舌下给药时由血流丰富的颊黏膜吸收,直接进入全身循环。

(五) 注射给药

血管注射避开了吸收屏障而直接入血,不存在吸收过程。药物肌肉或皮下注射时,主要经毛细血管以简单扩散和滤过方式吸收,吸收速率受注射部位血流量和药物剂型影响。肌肉组织的血流量比皮下组织丰富,故药物肌肉注射一般比皮下注射吸收快。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,故作用持久。

二、分 布

药物吸收后从血液循环到达机体各个器官和组织的过程称为分布 (distribution)。药物在体内的分布受很多因素影响,包括药物的脂溶度、毛细血管通透性、器官和组织的血流量、与血浆蛋白和组织蛋白结合能力、药物的 pK_a 和局部的 pH、药物载体转运蛋白的数量和功能状态、特殊组织膜的屏障作用等。

(一) 血浆蛋白的结合率

大多数药物在血浆中均可与血浆蛋白不同程度地结合而形成结合型药物 (bound drug), 与游离型药物 (free drug) 同时存在于血液中。白蛋白主要结合弱酸性药物, α_1 -酸性糖蛋白 (α_1 -acidglycoprotein) 主要结合弱碱性药物, 脂蛋白结合脂溶性强的药物。药物和血浆蛋白的结合符合下列公式:



D 为游离型药物, DP 为结合型药物。

$$KD = \frac{[D][P]}{[DP]}$$

设 P_T 为血浆蛋白总量, 则上式可转换成:

$$\frac{[DP]}{[PT]} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

上式表明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和力, 即解离常数 K_D 值的大小。

结合型药物不能跨膜转运, 是药物在血液中的一种暂时贮存形式。因此, 药物与血浆蛋白的结合影响药物在体内的分布、转运速度以及作用强度和消除速率。

药物与血浆蛋白结合的特异性低,与相同血浆蛋白结合的药物之间可发生竞争性置换的相互作用。如抗凝血药华法林血浆蛋白结合率约 99%,当与保泰松(phenylbutazone)合用时,结合型的华法林被置换出来,使血浆内游离药物浓度明显增力 $\uparrow$,抗凝作用增强,可造成严重的出血,甚至危及生命。药物与内源性化合物也可在血浆蛋白结合部位发生竞争性置换作用,如磺胺异噁唑可将胆红素从血浆蛋白结合部位上置换出来,因此新生儿使用该药可发生致死性核黄疸症(nuclear jaundice)。但是,药物在血浆蛋白结合部位上的相互作用并非都有临床意义。一般认为,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。

(二) 器官血流量

药物由血液向组织器官的分布速度主要决定于该组织器官的血流量和膜的通透性,如肝、肾、脑、肺等血流丰富的器官药物分布较快,尤其是在分布的早期,随后还可再分布(redistribution)。例如静脉注射麻醉药硫喷妥钠(thiopental sodium),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,以致患者迅速苏醒,这种现象称为药物在体内的再分布。

(三) 组织细胞结合

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,使药物的分布具有一定的选择性。如氯喹在肝和红细胞内分布浓度高;庆大霉素与角质蛋白亲和力强,故易分布到皮肤、毛发和指甲。药物与某些组织亲和力强是药物作用部位具有选择性的重要原因。多数情况下,药物和组织的结合是药物在体内的一种贮存方式,如硫喷妥钠再分布到脂肪组织。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,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

在生理情况下细胞内液 pH 为 7.0,细胞外液为 7.4。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。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;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,这是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(blood-brain barrier)

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为星形胶质细胞包围,这种特殊结构形成了血浆与脑脊液之间的屏障。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。血脑屏障的通透性也并非一成不变,如炎症可改变其通透性,在脑膜炎患者,血脑屏障对青霉素的通透性增高,使青霉素在脑脊液中达到有效治疗浓度,而在健康人即使注射大剂量青霉素也难以进入脑脊液。

2. 胎盘屏障(placental barrier)

胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障称为胎盘屏障。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的毛细血管无明显差别,几乎所有的药物都能穿透胎盘进入胎儿体内。药物进入胎盘后,即在胎儿体内循环,并很快在胎盘和胎儿之间达到平衡,此时胎儿血液和组织内的药物浓度通常和母亲的血浆药物浓度相似。因此,孕妇应禁用可引起畸胎或对胎儿有毒性的药物,对其他药物也应十分审慎。

3. 血眼屏障(blood-eye barrier)

吸收入血的药物在房水、晶状体和玻璃体中的浓度远低于血液,此现象是由血眼屏障所致。故作用于眼的药物多以局部应用为宜。与血脑屏障相似,月旨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

药物作为外源性物质(xenobiotics)在体内经酶或其他作用使药物的化学结构发生改变,这一过程称为代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation)。代谢是药物在体内消除的重要途径。肝脏是最主要的药物代谢器官。此外,胃肠道、肺、皮肤、肾等也可产生有意义的药物代谢作用。

(一) 药物代谢意义

药物经过代谢后其药理活性或毒性发生改变。大多数药物被灭活(inactivation),药理作用降低或完全消失,但也有少数药物被活化(activation)而产生药理作用或毒性。需经活化才产生药理效应的药物称为前药(pro-drug),如可的松(cortisone)须在肝脏转化为氢化可的松而生效。药物的代谢产物与药物毒性作用有密切关系。如对乙酰氨基酚在治疗剂量(1.2g/d)时,95%的药物经葡萄糖醛酸化和硫酸化而生成相应结合物,然后由尿排泄;另5%则在细胞色素P₄₅₀单加氧酶系催化下与谷胱甘肽(glutathion)发生反应,生成巯基尿酸盐而被排泄,因此对乙酰氨基酚在治疗量时是很安全的。但如长期或大剂量使用,葡萄糖醛酸化和硫酸化途径被饱和,较多药物经细胞色素P₄₅₀单加氧酶催化反应途径代谢,因为肝脏谷胱甘肽消耗量超过再生量,毒性代谢产物N-乙酰对位苯醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinoneimine)便可蓄积,与细胞内大分子(蛋白质)上的亲核基团发生反应,引起肝细胞坏死。

(二) 药物代谢时相

药物代谢通常涉及I相(phase I)和II相(phase II)反应。I相反应过程中通过氧化、还原、水解,在药物分子结构中引入或脱去功能基团(如—OH、—NH₂、—SH)而生成极性增高的代谢产物。II相反应是结合(conjugation)反应,药物分子的极性基团通过与内源性物质(如葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等)经共价键结合,生成极性大、水溶性高的结合物而经尿排泄。多数药物的代谢是经I、II两相反应先后连续进行。但也有例外,如异烟肼代谢时,是先由其结构中的酰肼部分经II相反应(乙酰化)生成氮位乙酰基结合物(N-乙酰异烟肼)后再进行I相反应(水解),生成肝脏毒性代谢产物乙酰肼和乙酸。

(三) 药物代谢酶

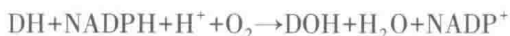
药物的生物转化必须在酶的催化下才能进行,这些催化药物代谢的酶统称为药物代谢酶

(drug metabolizing enzyme), 简称药酶。肝脏中药酶种类多而含量丰富, 因此是药物代谢的主要器官。按照药酶在细胞内的存在部位分为微粒体酶系 (microsomal enzymes) 和非微粒体酶系 (non-microsomal enzymes), 其中比较重要的是前者。肝药酶主要包括细胞色素 P_{450} 单加氧酶系 (cytochrome P_{450} monooxygenases 或 CYP_{450} , 简称 CYP)、含黄素单加氧酶系 (flavin-containing monooxygenases, FMO)、环氧化物水解酶系 (epoxide hydrolases, EH)、结合酶系 (conjugating enzymes) 和脱氢酶系 (dehydrogenases)。

1. 细胞色素 P_{450} 单加氧酶系

CYP 为一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白 (heme-thiolate proteins) 的超家族, 参与内源性物质和药物、环境化合物外源性物质的代谢。哺乳动物的 CYP 主要存在于微粒体和线粒体中, 根据氨基酸序列的同一性分为家族、亚家族和酶个体。氨基酸序列有 40% 以上相同者划为同一家族, 以阿拉伯数字表示; 同一家族内相同达 55% 以上者为一亚家族, 在代表家族的阿拉伯数字之后标以英文字母表示; 而同一亚家族的单个同工酶则再以阿拉伯数字表示。如 $CYP2D6$ 中的 CYP 是细胞色素 P_{450} 的缩写, 2 是家族, D 是亚家族, 6 是单个酶。在人类中已发现 CYP 共 18 个家族、42 个亚家族、64 个酶。 $CYP1$ 、 $CYP2$ 和 $CYP3$ 家族中各有 8~10 个同工酶, 介导人体内绝大多数药物的代谢, 其中 $CYP3A$ 代谢 50% 以上的药物。其他家族在类固醇激素、脂肪酸、维生素和其他内源性物质的合成和降解中起重要作用。

CYP 参与药物代谢的总反应式可用下式表达:



DH 为未经代谢的原形药物, DOH 为代谢产物。CYP 的基本作用是从辅酶 II 及细胞色素 b₅ 获得两个 H^+ , 另外接受一个氧分子, 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。

2. 含黄素单加氧酶系

FMO 是参与 I 相药物氧化反应的另一个药酶超家族, 与 CYP 共存于肝脏内质网, 主要参与水溶性药物的代谢。该酶系包括 6 个超家族, 其中 FMO3 含量丰富, 主要代谢烟碱、西咪替丁、雷尼替丁、氯氮平、依托必利等, 产生的代谢产物基本无活性。FMO 不被诱导或抑制, 未见基于 FMO 的药物相互作用。

3. 环氧化物水解酶系

EH 分为两类: 存在于细胞质中的可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 和存在于细胞内质网膜上的微粒体环氧化物水解酶 (mEH)。该酶系的作用是将某些药物经 CYP 代谢后生成的环氧化物进一步水解变成无毒或毒性很弱的代谢物。

4. 结合酶系

主要参与 II 相药物结合反应, 如葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶、乙酰转移酶、甲基转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶等。除葡萄糖醛酸转移酶存在于内质网外, 其余均位于细胞质中。该酶系反应速度通常快于 I 相反应酶系, 可迅速终止代谢物毒性。

5. 脱氢酶系

包括乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶、乳酸脱氢酶、二氢嘧啶脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、11 β -羟基类固醇脱氢酶等。主要存在于细胞质中, 对许多药物和体内活性物质进行代谢。

(四) 药物代谢酶的诱导与抑制

参与 I 相反应的 CYP 和 II 相反应的结合酶可因某些药物的反复应用而被诱导,导致酶活性增高。药酶诱导可引起合用的底物药物代谢速率加快,因而药理作用和毒性反应发生变化。苯巴比妥(phenobarbital)的药酶诱导作用强,可加速抗凝血药双香豆素的代谢,使凝血酶原时间缩短。如前所述,大剂量对乙酰氨基酚引起的肝脏毒性反应主要来自经 CYP 代谢的毒性代谢产物 N-乙酰对位苯醌亚胺,CYP 的诱导将导致其毒性反应增强。药物代谢酶的被诱导程度受其表型和基因型遗传多态性的影响,野生型纯合子的可诱导性显著高于野生型杂合子,更高于突变型纯合子。

有些药物本身就是其所诱导的药物代谢酶的底物,因此在反复应用后,药物代谢酶的活性增高,药物自身代谢也加快,这一作用称自身诱导。可发生自身诱导的药物包括苯巴比妥、格鲁米特(glutethimide)、苯妥英钠、保泰松等。自身诱导作用是药物产生耐受性的重要原因。

有些药物可抑制肝微粒体酶的活性,导致同时应用的一些药物代谢减慢。如氯霉素可抑制甲苯磺丁脲(tolbutamide)和苯妥英钠的代谢。

四、排泄

排泄(excretion)是药物以原形或代谢产物的形式经不同途径排出体外的过程,是药物体内消除的重要组成部分。药物及其代谢产物主要经肾脏从尿液排泄,其次经胆汁从粪便排泄。挥发性药物主要经肺随呼出气体排泄。药物也可经汗液和乳汁排泄。

(一) 肾脏排泄

肾脏对药物的排泄方式为肾小球滤过和肾小管分泌,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

肾小球毛细血管膜孔较大,除与血浆蛋白结合的结合型药物外,游离型药物及其代谢产物均可经肾小球滤过。滤过速度受药物分子大小、血浆内药物浓度以及肾小球滤过率的影响。

2. 肾小管分泌

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。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有机阴离子(酸性药物离子)和有机阳离子(碱性药物离子)。经同一机制分泌的药物可竞争转运体而发生竞争性抑制,通常分泌速度较慢的药物能更有效地抑制分泌速度较快的药物。丙磺舒为弱酸性药,通过酸性药物转运机制经肾小管分泌,因而可竞争性地抑制经同一机制排泄的其他酸性药,如青霉素,两药合用后青霉素血药浓度增高,疗效增强,可用于少数重症感染。噻嗪类利尿药、水杨酸盐、保泰松等与尿酸竞争肾小管分泌机制而引起高尿酸血症,诱发痛风。许多药物与近曲小管主动转运载体的亲和力显著高于和血浆蛋白的亲和力,因此药物经肾小管分泌的速度不受血浆蛋白结合率的影响。

3. 肾小管重吸收

非解离型的弱酸性药物和弱碱性药物在肾脏远曲小管可通过简单扩散而被重吸收。重吸收程度受血、尿 pH 和药物 pK_a 影响。一般来说,为 3.0~8.0 的酸性药和 pK_a 为 6.0~11.0 的碱性药的排泄速度易因尿 pH 改变而受到明显影响。碱化或酸化尿液可分别使弱酸性药物(如