

通·识·教·育·丛·书

药物的发现

品读药物背后的人和事

编著

徐蓉

毛文伟

钱秀萍



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

药物的发现

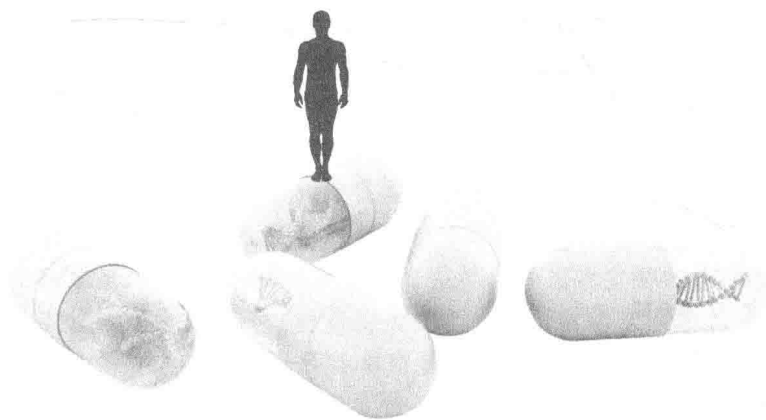
品读药物背后的人和事

钱秀萍

毛文伟

徐蓉

编著



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

内容提要

本书在药物基本常识和药物发展历史轨迹的基础上,以化学药物、天然药物,以及免疫药物、抗菌药物、麻醉药和镇痛药物、糖尿病药物、避孕药、抗肿瘤药物、急救药、维生素类药物为线索,撷取了这几类药物发展史中里程碑式药物的发现和发明故事,展现药物研制中偶然发现的智慧瞬间和坚持不懈的艰辛历程、个人的突破性贡献和团队的协作型成果、科学家之间的合作和矛盾,以及药物发现的时代需求和历史局限性,同时介绍了药物不良反应和药品安全规制的演进,以及由药物副作用带来的意外惊喜。

本书可作为综合性大学非医药类本科专业通识课程或选修课程的教材,也可作为药物科学工作者了解重要药物发现背景和过程的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药物的发现:品读药物背后的人和事/钱秀萍,毛文伟,徐蓉编著. —上海:上海交通大学出版社, 2017
ISBN 978-7-313-15832-1

I. ①药… II. ①钱… ②毛… ③徐… III. ①药物—
医学史—世界 IV. ①R9-091

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 217847 号

药物的发现

——品读药物背后的人和事

编 著:钱秀萍 毛文伟 徐 蓉

出版发行:上海交通大学出版社

邮政编码:200030

出 版 人:郑益慧

印 制:虎彩印艺股份有限公司

开 本:710 mm×1000 mm 1/16

字 数:327 千字

版 次:2017 年 2 月第 1 版

书 号:ISBN 978-7-313-15832-1/R

定 价:68.00 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:18

印 次:2017 年 2 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:0769-85252189

序

今日药物学的成就一日千里,可谓“日新月异”“应接不暇”,不但对人类的生存、健康和繁衍做出了巨大的贡献,而且推动了社会经济、政治和文化的发展。药物的发现和发明过程是人类与疾病和死亡顽强抗争的过程,是追求生活质量的提高和寿命延长的过程。药物发现和发明除了社会需求的巨大动力外,还源自于科学家的兴趣、好奇与求新,以及追求理想等深层动机。

《药物的发现——品读药物背后的人和事》对药物史上经典的药物,特别是获得诺贝尔生理学或医学奖的药物做了深入浅出的专业性介绍,生动地叙述了药物发现的背景和过程。为我们展现了药物发现过程中既有“机遇只眷顾那些有准备的人”的偶然发现,又有艰苦探索的曲折过程;既有长时间的准备和积累,又有短时间的攻关和突破;既有长久的思考,又有瞬间的顿悟;既有获得诺贝尔奖的杰出科学家,又有默默无闻的团队成員;既有科学家的社会责任,又有个人的功利主义目标。这些药物及其背后的人和事折射出人类和疾病所做的坚忍不拔的斗争,其中的科学探索精神催人奋进,社会和人文的因素引人深思。

进入 21 世纪,药物的发现和发展表现出新的特点和趋势,整个药物研制过程已成为一个庞大而复杂的大科学态势。药物发现不再是个人或少数科学家在实验室里的活动,科研组织规模日益扩大并出现空前的合作,多层次、多学科的协同作战成为药物研发的重要形式。本书所叙的人或事已属于过去,但这些重要药物的发现及其背后的故事所呈现的成功与失败、挫折和希望、竞争与合作,以及科学家的科学精神和人文情怀不容忽视,仍可以给今天热爱科学的人们以启迪和激励。

陈代杰教授

中国医药工业研究总院

目 录

第 一 讲	初识药物·····	钱秀萍	1
第 二 讲	药物的起源及其发展轨迹·····	钱秀萍	18
第 三 讲	中国药物的发展历程·····	钱秀萍	42
第 四 讲	大自然的瑰宝：天然药物·····	钱秀萍	63
第 五 讲	化学发展推动的药物：化学合成药物·····	钱秀萍	82
第 六 讲	免疫防治：从人痘开始·····	钱秀萍	100
第 七 讲	人类与致病菌的战斗：抗菌药物·····	钱秀萍	128
第 八 讲	人类生育的自我控制：避孕药·····	毛文伟	173
第 九 讲	糖尿病从绝症到慢性病： 胰岛素和糖尿病药物·····	钱秀萍 毛文伟	183
第 十 讲	远离疼痛：麻醉药和镇痛药·····	钱秀萍	202
第十一讲	攻克癌症：抗肿瘤药物·····	毛文伟	226
第十二讲	抢救生命：急救药·····	毛文伟	232
第十三讲	健康要素：维生素·····	毛文伟	240
第十四讲	药品不良反应和由副作用发现的新药·····	徐 蓉	246
第十五讲	药品安全规制的演进·····	徐 蓉	261
参考文献	·····		275

第一讲 初 识 药 物

提出一个问题,往往比解决一个问题更重要,因为解决问题也许仅仅是一个数学上或实验上的技能而已,而提出新的问题、新的可能性,从新的角度去看旧的问题,却需要有创造力和想象力。

——阿尔伯特·爱因斯坦(*Albert Einstein*, 1879—1955)

从嗷嗷待哺的襁褓婴儿到白发苍苍的耄耋老人,都会经历疾病的痛苦。即使朝气蓬勃的年轻人由于生活节奏和工作压力等原因,也时常会有亚健康的困扰。人类的生、老、病、死都离不开药物,药物对我们的生命和健康有着保驾护航的作用。除了防病治病、促进健康、延长寿命外,药物也是控制人口数量、提高人口质量重要手段。

学习药物的基本知识,有助于我们了解药物的本质特性,合理、正确地选择药物和使用药物。

一、疾病和疾病的原因

人的健康不仅是没有疾病或病痛,而且是一种躯体上、精神上以及社会上的良好状态。而所谓疾病是指机体在一定条件下由病因与机体相互作用而产生的一个损伤与抗损伤斗争的有规律过程,体内一系列功能、代谢和形态的改变,临床出现许多不同的病状与体征,机体与外环境间的协调发生障碍。以病毒性感冒为例,机体疲劳或受凉以后,病毒侵入机体,对机体造成损害,临床上出现咽喉肿痛、鼻塞、流涕、咳嗽、发热等症状。在这过程中,机体也会产生免疫反应对抗病毒及引起的机体损伤。

健康与疾病在个体生活过程中,可以相互转化而无绝对明显的界限。大多数疾病发生发展到一定阶段后终将结束,或完全恢复健康、康复如初,或久病不愈,或造成后遗症,甚至导致死亡。

每种疾病的发生都是有原因的。疾病的发生可以主要由一种病因引起,也可以由多种病因同时作用或先后参与,而且在疾病发生、发展的过程中病因可能发生新的变化。

一般来说,疾病的原因主要有以下几大类。

1. 生物性因素

生物性因素是指病原微生物和寄生虫,如艾滋病病毒、疟原虫等。这类病原体的致病作用主要与病原体的毒力大小、侵入机体的数量、侵袭机体的能力和途径有关。

2. 理化因素

理化因素包括机械力、温度(如高温、低温)、气压(高气压与低气压)、噪声、电离辐射、强酸、强碱、化学毒物或动植物毒性物质等。理化因素致病常发生在一些突发事件、特殊环境中。

3. 机体必需物质的缺乏或过多

机体正常的生命活动是依靠一些必需物质来维持的。如果这些必需物质缺乏或过多,机体的生理功能就会发生改变,由此可能引发疾病。这些必需物质有:基本物质(如氧、水等)、营养物质(如糖、脂肪、蛋白质、维生素、无机盐等)、某些微量元素(如氟、硒、锌、碘等)以及纤维素等。

4. 遗传因素

遗传性疾病的致病因素是遗传物质基因突变和染色体畸变。如凝血功能障碍的出血性疾病血友病是由于X染色体上的基因突变,造成凝血因子Ⅷ缺失,导致凝血障碍,容易出血。此外,某些家族人员易患某种疾病的倾向,如精神分裂症、糖尿病等,称之为遗传易感性,这些人具备易得这类疾病的遗传特征。

5. 先天性因素

先天性因素不是指遗传物质的改变,而是指那些能够损害胎儿的有害因素,如某些化学物质、药物、病毒等作用于胎儿而引起某种缺陷或畸形。胎儿在子宫内发育障碍的原因还可能是外伤、胎位不正,特别是母亲的不良习惯如吸烟、酗酒等。

6. 免疫因素

在某些机体中,免疫系统对一些抗原刺激发生异常强烈的反应,从而导致组织、细胞的损伤和生理功能的障碍。这些异常的免疫反应称为变态反应或过敏反应。如某些药物(青霉素等)在某些个体中引起过敏性休克等;有的个体能对自身抗原发生免疫反应并引起自身组织的损害,称为自身免疫性疾病,常见的如全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎等;此外,还有因体液免疫或细胞免疫缺陷引起的免疫缺陷性疾病。

7. 精神、心理、社会因素

随着生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,精神、心理、社会因素与疾病的发生有密切关系,且越来越受到人们的重视,如应激性疾病、变态人格、身心疾病等。

疾病的种类繁多,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)颁布的疾病名称就有上万个,而且新的疾病还在不断出现,不少疾病的病因还不清楚。

二、药物的概念

古人认为:凡可以治病者,皆谓之药。汉代郑玄对《周礼·天官》记载的五药,注释为草、木、虫(昆虫)、石、谷。例如,人参属草类,具有大补元气的作用和回阳救逆的功效;落叶乔木黄柏属木类,其树皮可清湿热、泻火解毒;蝎子属虫类,能镇惊熄风,攻毒散结;石膏属矿石类,具有清热泻火的作用;麦芽属谷类,具有养心益气的作用。

现在,我们所指的药物(medicine, drug, remedy)是用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证、用法和用量的物质。经过国家食品药品监督管理局(China Food Drug Administration, CFDA)审批,允许其生产、销售的药物称之为药品,包括中药材、加工炮制后直接应用的中药饮片、中药为原料制成的中成药、化学合成药、抗生素、基因工程药物、放射性物质、疫苗、血液制品和诊断药品等。严格意义上说,在研究开发阶段,包括正在进行临床试验中的,只能称之为药物,而非药品。但在很多场合药物和药品两个名词常相互通用。

药物不仅用来治疗疾病,还可用来预防疾病和诊断疾病。例如,阿司匹林是一个应用最早、最普通的解热镇痛药。阿司匹林 1 日 3 次,1 次 0.1~0.6 g 可用于治疗普通感冒或流感引起的发热,以及通过扩张血管而缓解疼痛,如头痛、牙痛和关节痛。阿司匹林又是预防脑血栓的常用药,1 日 1 次,1 次 40 mg 的剂量可以降低血黏度,预防血栓的形成。例如,结核菌素属诊断药。通过在前臂掌侧皮内注射 0.1 ml(50 IU/ml),48~72 小时后观察注射部位反应情况,若有针眼大的红点或稍有红肿,硬节直径小于 0.5 cm 的为阴性反应(见图 1-1);若注射部位硬节直径在 0.5~

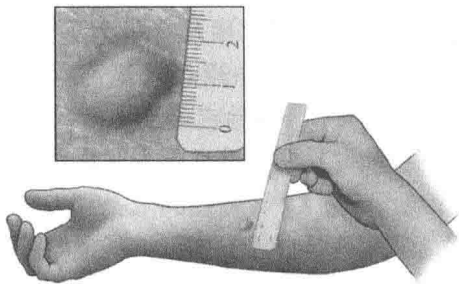


图 1-1 结核菌素皮肤试验

1.5 cm 的为阳性反应;若硬节直径超过 1.5 cm 以上,则为强阳性反应。阳性反应表明机体过去曾感染过结核或接种过卡介苗,产生相应的致敏淋巴细胞。当机体再次遇到少量结核杆菌素时,致敏淋巴细胞受到相同的抗原刺激,释放出多种可溶性的淋巴因子,导致血管通透性增加,巨噬细胞在局部集聚,出现红肿硬节。强阳性反应则表明可能有活动性感染,需进一步检查是否有结核病。

此外,药物还具有调节人体生理功能的作用。例如,复方孕二烯酮片是避孕药,通过抑制促性腺激素的释放而抑制卵巢排卵,从而达到避孕目的。

需要注意的是,药物的用法和用量是有严格规定的。如硫酸镁(MgSO_4),口服 5~20 g 时为泻下药,它在肠道内不易吸收而形成高渗,使肠内水分不被肠壁吸收。肠内因保有大量水分,能机械地刺激肠的蠕动,促进排便,引起腹泻。肌肉注射 10% MgSO_4 溶液 10 ml 时,镁离子可直接扩张周围血管平滑肌,引起交感神经节传递障碍,从而使血管扩张以致血压下降。有些药物的不正确使用,不仅不能起到应有的治疗作用,而且会伤害机体。如吗啡是一种强效镇痛药,大量长期使用就会成瘾,造成躯体和心理的依赖性。

三、药品的名称

根据药品的安全性、有效性和使用方便的原则,我国依据国际通行的管理办法对药品实行处方药与非处方药的分类管理。处方药(prescription drug, ethical drug)是必须凭执业医师或执业助理医师处方才可调配、购买和使用的药品。非处方药(over the count, OTC)是不需要凭医师处方即可自行判断、购买和使用的药品。非处方药在正确使用的前提下,是安全有效的,但是不正确使用也会有不良反应甚至危害健康。

许多国家对药品的命名有严格的规定,但国内外异药同名、同药异名的现象非常普遍,给公众用药带来诸多不便和困扰。有些药品的名称非常相似,如心血管系统药物心脉宁、心得宁、心得安,但究竟哪个是治疗心脏疾病的药物?其实,心脉宁是降血脂药,心得宁是抗心律失常药,心得安是治疗高血压药,这几个药物的治疗作用是有很大的不同的。如果感冒了,面对酚麻美敏片、泰诺、百服宁、必理通、扑热息痛等,到底选用哪个药呢?因此有必要了解药品的名称。

目前常见的药品名称主要有通用名、商品名(商标名)和别名。

1. 通用名

通用名是世界卫生组织制定的药物(原料药)的国际通用名。我国药品的通用名是根据国际通用药品名称、药典委员会“中国通用名称命名原则”的规定命名的。通用名即是药品的法定名称,任何药品说明书上都应标注通用名。通用

名在全世界都可通用,如阿司匹林(aspirin)。

2. 商品名(商标名)

许多生产厂家或企业为了树立自己的形象和品牌,往往为药品注册商品名(商标名),以示区别。制药企业宣传药品大多使用商品名,因此人们也对商品名比较熟悉。例如,巴米尔是阿司匹林的商品名,泰诺、百服宁是酚麻美敏片的商品名、必理通是对乙酰氨基酚片的商品名。

商品名是市场竞争的结果,是药品质量的标志和品牌效应的体现,也是专利保护的一项重要措施。

3. 别名

有些药品由于一定的历史原因在一段时间内以别名相称,如退热净是乙酰氨基酚片的别名,先锋4号是头孢氨苄的别名,氟哌酸是诺氟沙星的别名。《中国药典》从1995年开始已不再收载这些别名,统一改为现今的通用名。

四、药物的来源

药物的来源很广,一般有天然来源、化学合成,以及通过生物工程手段获得。

天然药物指来源于植物、动物、矿物、海洋生物的药物,包括:中药(如黄芩、牛黄、硼砂)、中药饮片(如炙甘草)、中成药(如六味地黄丸);植物中提取的单体化合物(如黄连中的小檗碱、槐花米中的芦丁)等。

化学药物是指通过合成或者半合成的方法制得、具有明确化学结构的化合物,如阿司匹林、头孢噻吩等。

生物药物是指综合利用生物化学、微生物学、生物工程和药学等学科的原理和方法,从生物体、生物组织及其成分中制得的药物。包括动物组织或血液的提取物(如免疫球蛋白);微生物细胞或组成成分(如麻疹疫苗);微生物发酵提取的化合物(如链霉素);微生物、动植物细胞表达的重组蛋白和细胞因子(如胰岛素、白细胞介素、单克隆抗体)等。

五、药物的剂型

药物生产中通过化学合成、提取或生物技术所制备得到的各种药物称为原料药。原料药一般为粉末、液体、结晶或者浸膏,患者无法直接使用。有的原料药还带有苦味或异臭,有的进入人体后作用时间太短。为了适应治疗、诊断或预防的需要和方便使用,把原料药进一步加工成患者使用的给药形式,这称为药物剂型(见图1-2),简称剂型(dosage form)。例如,注射用的注射剂,口服的片剂、丸剂、冲剂、胶囊剂,吸入用的喷雾剂,五官用的滴眼剂、滴鼻剂,外用的软膏剂、乳膏剂(霜剂)、贴膜剂,用于腔道的栓剂、灌肠剂等。



图 1-2 常见的药物剂型

药物制成不同的剂型后,不仅使患者应用方便、易于接受,以及有利于药物运输、贮存,而且增加了药物的稳定性,对发挥药效也有着重要作用。因此人们选用药物时不但要考虑对症下药,选择合适的药,还要选择与给药途径相适应的剂型。

适宜的药物剂型对发挥药效的重要性体现在以下几个方面:

(1) 剂型可改变药物的作用性质。例如,硫酸镁口服剂型用作泻下药,具有导泻、利胆的作用;但 5%硫酸镁注射液用于静脉滴注,能抑制大脑中枢神经,有镇静、镇痉和降低颅内压的作用。

(2) 剂型能改变药物的作用速度。例如:注射剂、吸入气雾剂等发挥药效很快,常用于急救;丸剂、片剂等起效较慢;缓释控释制剂、植入剂等属长效制剂。

(3) 改变剂型可降低(或消除)药物的不良反应。例如:氨茶碱治疗哮喘病效果很好,但有引起心跳加快的不良反应,栓剂则可消除这种不良反应;缓释与控释制剂能保持血药浓度平稳,从而在一定程度上可降低药物的不良反应。

(4) 剂型可产生靶向作用。例如,静脉注射的脂质体新剂型是具有微粒结构的制剂,在体内能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,使药物在肝、脾等器官浓集性分布,发挥药物剂型的肝、脾靶向作用。

(5) 剂型可影响疗效。例如:片剂、颗粒剂、丸剂等固体剂型因制备工艺不同,会对药效产生显著的影响;药物晶型、药物粒子大小的不同,也可直接影响药物的释放,从而影响药物的治疗效果。

六、药品的给药途径

给药途径是指药物和人体接触作用的途径。人体大约有二十余条给药途径,它们是:口腔、舌下、颊部、胃肠道、直肠、子宫、阴道、尿道、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌肉、静脉、动脉、皮肤、眼等。

给药途径可以分为两大类:一是胃肠道给药;二是非胃肠道给药。

1. 胃肠道给药

胃肠道给药是药物通过片剂、胶囊、颗粒剂、溶液剂等口服给药,起局部治疗,或经消化道吸收后发挥作用。口服是一种最常见的给药方式之一,具有安全、方便和经济的优点,但吸收缓慢。容易受胃肠道中的酸或酶破坏的药物一般不能采用此给药途径。

2. 非胃肠道给药

非胃肠道给药指除消化道给药以外的其他给药途径,药物在给药部位起局部作用,或被吸收后发挥全身作用。非胃肠道给药包括以下几种形式:

(1) 注射给药:使用注射器通过静脉注射(如抗生素)、肌肉注射(如疫苗)、皮下注射(如胰岛素)、皮内注射(如青霉素皮试)及腔内注射等多种途径给药。

(2) 呼吸道给药:利用抛射剂或压缩气体使药物雾化吸入,或直接利用吸入空气将药物粉末雾化吸入肺部给药,如哮喘气雾剂药物和麻醉气体的吸入给药。

(3) 皮肤给药:给药后在局部起作用,或经皮肤吸收发挥全身作用。如用于治疗过敏性皮炎、湿疹的复方乳酸软膏在患处涂抹等。

(4) 黏膜给药:在眼部、鼻腔、舌下等部位给药,药物在局部作用或经黏膜吸收发挥全身作用。如:用于预防及治疗感染与炎症反应的复方妥布霉素滴眼液。舌下给予硝酸甘油,尽管吸收面积小,但因舌下血流丰富而吸收较迅速,能很快起到药效。

(5) 腔道给药:用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等部位的给药。腔道给药可起局部作用,或经吸收发挥全身作用。如治疗痔疮的痔疮栓通过肛门给药,尽管吸收面积不大,但因血流量较为丰富,药物容易吸收。

同样的药物,给药途径不同,作用也不相同。例如,纳洛酮通过注射给药可以治疗鸦片过量中毒,而通过口服给药,则可以缓解鸦片类药物引起的便秘不良反应。

七、药物在体内的旅程

药物从给药部位吸收或经体循环吸收进入人体后,分布于不同的组织、器官,发挥药效作用,然后通过排泄系统被人体排出的全部历程,称之为药物的体

内过程(见图 1-3)。它包括吸收、分布、代谢和排泄等过程,其中,吸收、分布和排泄属物理变化称为药物的转运。代谢属于化学变化,也称之为药物的转化。

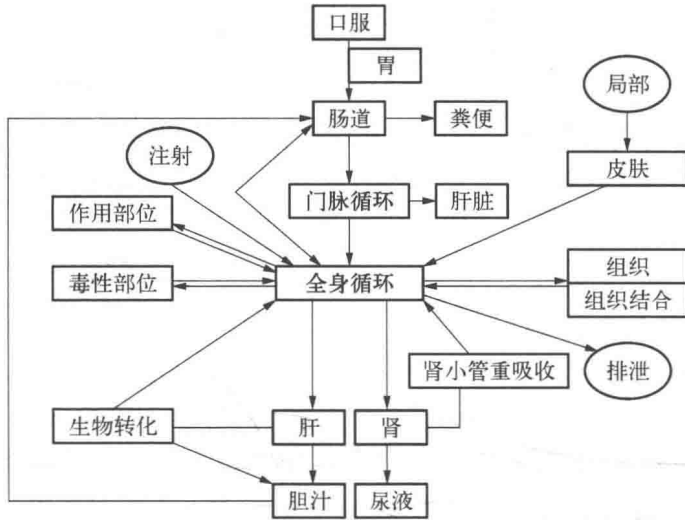


图 1-3 药物的体内过程

以口服高血压药物卡托普利为例,卡托普利经口腔,在胃中崩解,然后进一步溶解在胃液里,到达小肠,尤其是十二指肠后,经肠绒毛被吸收,进入肝脏,在肝脏代谢后,再由肝静脉到下腔静脉,经右心房、右心室、肺动脉、肺静脉、左心房、左心室、主动脉、腹主动脉,阻止血管紧张素Ⅰ转换成血管紧张素Ⅱ,并抑制醛固酮分泌,减少水钠潴留,而起到抗高血压作用,再经肾动脉,进入肾脏后,在肾内被过滤入尿液中,经输尿管到膀胱、尿道排出体外。

1. 吸收

药物从用药部位,主要通过毛细血管内皮细胞间隙,以滤过方式迅速进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。从药物吸收的速度来看,吸入给药>舌下给药>肌肉注射>皮下注射>直肠给药>口服给药>皮肤给药。

口服药物主要在消化道中吸收。消化道的吸收面积分别是:口腔 $0.5 \sim 1.0 \text{ m}^2$ 、胃 $0.1 \sim 0.2 \text{ m}^2$ 、小肠 100 m^2 、大肠 $0.04 \sim 0.07 \text{ m}^2$ 、直肠 0.02 m^2 ,因此小肠的有效吸收面积极大,是药物吸收的主要场所。胃不是药物吸收的主要部位,但一些弱酸性药物可在胃吸收,特别是溶液剂,有利于药物通过胃黏膜上皮细胞吸收,吸收较好。大肠有效吸收面积比小肠小得多,不是药物吸收的主要部位。运行到结肠部位的大部分是缓释制剂、肠溶制剂或溶解度很小的药物残留部分。直肠下端近肛门处,血管丰富,是直肠给药的良好吸收部位。

在口服给药中,某些药物经肠道吸收,进入体循环的药量减少、药效降低。这种现象叫作首过效应(first pass effect),又称首过代谢或首过消除。首过效应主要是由于药物从胃肠道吸收后,经肠系膜静脉到肝门静脉,进入肝脏,在肝脏中药物被肝细胞中酶代谢失活,从而使进入全身血液循环内的有效药量减少。例如硝酸甘油的首过效应可使90%被灭活,口服疗效差,需要舌下给药。

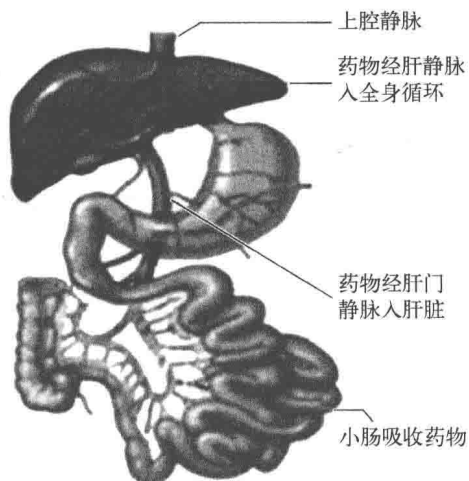


图 1-4 药物的首过效应

不仅是肝脏,药物在肠道和肺也能被代谢失活,从而使药物的疗效大打折扣。

有些药物甚至会严重到无法经胃肠道吸收,口服后经首过效应后几乎全军覆没,而只能采取静脉注射等其他途径在人体“登陆”。

2. 分布

药物随血液循环输送至各器官、组织,并通过转运进入细胞间液、细胞及细胞器内的过程叫作分布(distribution)。有人认为患者服用一种药物以后,药物就像肥料加在洒水壶中,浇花后能均匀地分布在花盆的土壤中。其实不然,药物在体内的分布是不均匀的。

首先,不同器官的血液灌注量是有差异的。肝的血流量最多,肾、脑、心次之。药物总是先向血流量大的器官分布,后向血流量小的组织转移。如麻醉剂硫喷妥钠的脂溶性高,静注后通过血脑屏障,先在血流量大的脑中发挥麻醉效应,随后再分布到全身脂肪中,最后麻醉效应消失。

其次,药物与血浆蛋白的结合率不同。药物在血浆中以两种形式存在,游离或与血浆蛋白结合形成结合型药物。药物与血浆蛋白结合后没有活性,或者分子量变大,不易透过毛细血管壁,影响分布和作用,或者不易从肾小球滤过,也不受生物转化的影响,在体内的作用时间也延长。当然药物与血浆蛋白的结合是可逆的,当游离型药物被转化或排泄后,血中药物浓度降低,结合型药物可从血浆蛋白释出呈游离型。

再次,药物与不同组织的亲和力不一样。有些药物对某些组织器官有特殊的亲和力,如碘和碘化物主要集中在甲状腺,钙沉积于骨骼。

此外,药物的理化性质如酸碱性、分子量,以及人体各部位 pH 值、细胞膜通透性等都会影响药物的分布。

人体的大脑对药物有自我保护的机制,这就是血脑屏障(blood-brain barrier)。血脑屏障是指血液与脑细胞、血液与脑脊液,以及脑脊液与脑之间存在的、由特殊细胞构成的、限制物质交换的屏障。药物一般较难穿透此屏障。当脑膜有炎症时,血脑屏障的通透性增加,某些药物易进入脑脊液中。如青霉素一般难以进入脑脊液,但在脑膜炎患者的脑脊液中可达有效浓度。

将母亲和胎儿血液隔开的胎盘屏障(placental barrier),其通透性与一般毛细血管无显著差别,因此孕妇用药应慎重。有些脂溶性药物,如全身麻醉巴比妥类药可进入胎儿血液,脂溶性低或分子量大的药物则不易通过胎盘。有的脂溶性药物对胎儿有毒性或者易引起胎儿畸形,更应禁用。

3. 代谢

药物的代谢(metabolism)也叫生物转化,是指机体使药物发生化学结构的改变。药物代谢的主要器官是肝脏,也可发生在血浆、肾、肺、肠及胎盘。药物代谢中通过体内各种酶的催化,发生氧化、还原和水解,以及与体内某些代谢物结合,使药物活性改变。

绝大多数药物通过代谢后活性降低,或者从活性药物变成无活性的代谢物,称为药物的灭活。少数药物经代谢变化后效力反而增强,或者是无活性的药物或前体药物经代谢后转变为活性药物,称为药物的活化。如抗震颤麻痹药左旋多巴,本身并无显著药理作用,吸收入血进入脑循环后,由多巴脱羧酶脱羧形成多巴胺发挥治疗作用。

4. 排泄

药物在体内的最后过程是排泄(elimination),即药物以原型或其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的过程。药物排泄主要通过肾脏。对于肾功能不全的患者,用药时应减低剂量或减少给药次数,对于肾脏有损害的药物等尽量避免使用。此外还有肺、胆汁、乳汁、唾液腺、支气管腺、汗腺、肠道等排泄途径。

药物一般经肝脏转化,生成极性较强的水溶液性代谢物,经胆汁排泄。有些药物经胆汁流入肠腔,然后在肠道中又被重新吸收,经门静脉又返回肝脏,这个过程叫肝肠循环(enterohepatic cycle)。因此,如果能阻断药物的肝肠循环,则能加速该药物的排泄。如洋地黄毒苷注射液主要用于治疗充血型心力衰竭,吸收后部分进行肝肠循环,使药物排泄减慢,而且洋地黄毒苷的治疗量和中毒量之间相差很小,用药的最佳剂量掌握不好,易于蓄积中毒。若洋地黄毒苷中毒,服用考来烯胺可抑制肝肠循环,阻断其重吸收,促进排泄。

药物排泄速度的快慢直接影响药物的作用强度和持续时间。根据药物的排泄特点,可以指导临床用药,如链霉素在尿中浓度是血浆中的 25~100 倍,可以

用于治疗尿路感染,同时提示该药有肾毒性的可能。红霉素在胆汁中浓度高,可用于治疗胆管系统感染。一些药物如吗啡可以经过乳汁排泄,乳汁中浓度高,可直接影响乳婴。此外一些药物如抗感染药物利福平可以改变排泄物的颜色,使尿液变红。

八、药效与血药浓度有良好的相关性

有些药物通过其理化作用或补充机体所缺乏的物质而发挥作用,大多数药物是在机体的药物靶位发挥药效功能的。然而,由于直接检测药物在靶位的浓度比较困难,因此通常用血药浓度(plasma concentration)间接地反映药物在作用部位的浓度。所谓血药浓度一般指药物吸收后在血浆内的稳态的总浓度(见图 1-5),包括与血浆蛋白结合的或在血浆游离的药物。血药浓度也泛指药物在全血中的浓度。

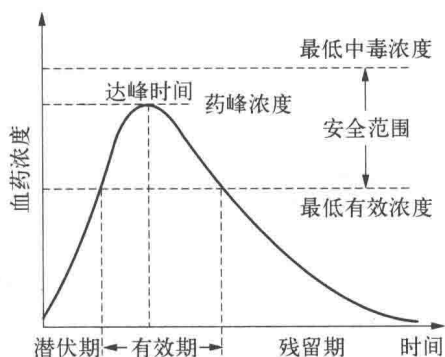


图 1-5 单次血管外给药途径的血药浓度时间曲线

在一定的剂量范围内,血药浓度与药效有良好的相关性。低于引起药理学效应的最小浓度往往无效。随着血药浓度的增加,效应强度也相应增加,直到最大效应。但若血药浓度再增加并不能使药物效应进一步增加,反而有可能出现毒性反应。血药浓度是随时间而动态变化的(见图 1-6)。临床上多次给药的目的是使血药浓度在给药过程中逐次叠加,以便药物达到治疗所需要的血药浓度水平。

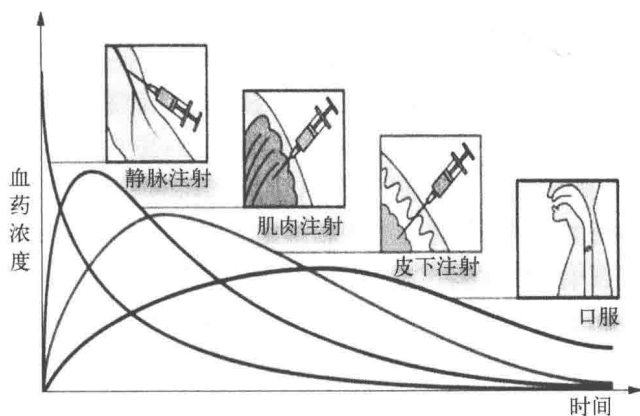


图 1-6 血药浓度随时间而变化

在临床实践中,有时用同样剂量的药物治疗同种疾病的不同患者,但是其疗效往往相差很大,有的药到病除,有的疗效一般,而有的却疗效不好。为什么会产生这种现象?这是因为患者之间存在着年龄、性别、机体状况、遗传、种族等个体差异,导致药物的吸收、分布、代谢和排泄的程度和速度不同,因此同样剂量进行治疗时,其血药浓度变动较大。例如,用苯妥英钠治疗不同患者的惊厥和心律失常,最适的治疗剂量变化很大。常用量治疗时,有的患者血药浓度低到只有2毫克/升,根本无疗效;有的患者却高达50毫克/升,出现严重中毒。尽管不同的患者的有效药物剂量变动很大,但是其安全有效的血药浓度变动却较小,一般不超过1倍左右。为了达到安全、有效的治疗目的,某些安全范围窄、个体差异大或需要长期使用的药物需要进行血药浓度监测,以便指导临床选择适合不同个体的最佳治疗方案和最合适的治疗剂量。

一个理想的药物应该是选择性的分布到需要发挥疗效的作用部位,并在必要的时间内维持一定的浓度,尽量少地向其他无关部位分布,以保证药效的高度发挥和安全。

九、药物治疗作用的双重性

药物治疗在防治疾病、维护健康的过程中起着重要作用。但是,应该一分为二地看待药物作用。药物既可产生防治疾病的有益作用,也会产生与防治疾病无关、甚至对机体有毒性的作用,前者称为治疗作用,后者则称为不良反应。

药物的治疗作用可以分为对因治疗和对症治疗。对因治疗是针对病因的治疗(治本)。用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病。如抗生素杀灭体内致病菌。对症治疗的用药目的在于改善症状,但不能消除病因(治标)。对症治疗虽未能根除病因,但对诊断未明或病因未明暂时无法根治的疾病是必不可少的。例如,临床上急性高热时常用的解热镇痛药复方氨林巴比妥注射液,能恢复体温调节中枢感受神经元的正常反应性而起退热作用,通过抑制前列腺素等的合成而起镇痛作用。

张元素曾在《医学启源》中提出:“大凡治病者,必先明其标本,标者末,本者根源也。”在药物治疗过程中,对因治疗和对症治疗两者相辅相成,缺一不可。但在某些重危急症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时,对症治疗可能比对因治疗更为迫切。

此外,还有一种补充治疗,亦称为替代治疗,通过补充营养物质或缺乏内源性物质(如激素),可部分地起到对因治疗的作用。但在激素的补充治疗中,应注意引起该物质缺乏的原因。激素补充治疗是一把双刃剑。如女性绝经后雌激素