

高等医学院校教材

药理学

主 编 李永金 高 静

副主编 张 芸 封 云 黄晓佳 徐卫东

 江苏大学出版社
JIANGSU UNIVERSITY PRESS

高等医学院校教材

药理学

(可供临床医学、药学、护理学及其他医学相关专业使用)

主 编：李永金 高 静

副主编：张 芸 封 云 黄晓佳 徐卫东

编 者：(以姓氏笔画为序)

孙 竞 (江苏大学药学院)

许 潇 (江苏大学医学院)

张 芸 (江苏大学医学院)

张征仙 (江苏大学医学院)

李 静 (江苏大学医学院)

李 静 (江苏大学药学院)

李永金 (江苏大学医学院)

陈月芳 (江苏大学医学院)

封 云 (江苏大学医学院)

徐 霞 (江苏大学医学院)

徐卫东 (江苏大学药学院)

郭 齐 (江苏大学医学院)

高 静 (江苏大学药学院)

黄晓佳 (江苏大学医学院)



安徽医科大学图书馆 13-09-01



C0351929

江苏大学出版社
JIANGSU UNIVERSITY PRESS

镇 江

内 容 提 要

《药理学》以培养实用型人才为宗旨,从新教学计划和教学大纲为依据,认真贯彻理论联系实际的原则,在保证思想性、科学性的基础上,注重先进性和实用性。全书共分40章,系统介绍了药理学总论和各系统药理学的基础知识,内容涵盖目前同类教材的知识点。主要特色:① 内容完整、精简,力求体现理论知识适度、够用,突出实用的原则。② 便于学生自学和复习,每章内容前有“学习目标”,结尾有“复习思考题”。③ 增加“相关链接”介绍与本章内容有关的药物知识。④ 涵盖国家执业医师、药师考试大纲的相关内容。本教材可作为临床医学、护理、医学检验技术、卫生检验、药学和医学影像等相关专业普教及成人教育教材使用,亦可作为执业医师、执业药师资格考试参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 李永金, 高静主编. —镇江: 江苏大学出版社, 2016. 1
ISBN 978-7-5684-0104-3

I. ①药… II. ①李… ②高… III. ①药理学 IV.
①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 023832 号

药理学

Yaoli Xue

主 编/李永金 高 静

责任编辑/仲 蕙

出版发行/江苏大学出版社

地 址/江苏省镇江市梦溪园巷 30 号(邮编: 212003)

电 话/0511-84446464(传真)

网 址/http://press. ujs. edu. cn

排 版/镇江华翔票证印务有限公司

印 刷/扬中市印刷有限公司

经 销/江苏省新华书店

开 本/787 mm×1 092 mm 1/16

印 张/24.5

字 数/581 千字

版 次/2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷

书 号/ISBN 978-7-5684-0104-3

定 价/56.00 元

如有印装质量问题请与本社营销部联系(电话:0511-84440882)

前 言

药理学是一门为临床合理用药、防治疾病提供基本理论的医学与药学专业基础学科,是一门重要的基础医学课程。它是临床医学专业的主干课程,亦是药学专业的核心课程。它是医学检验、医学影像、护理学、制药工程、公共事业管理(医疗保险)等专业学生的必修课程,在医学学科及人才培养中具有重要的地位和作用。随着医学教学改革的不断深化,各个专业的教学计划都进行了修订,理论课时大幅减少,传统药理学教材过分强调学科的系统性,内容多而深奥,对于非临床医学专业的学生不太适用。因此,有必要开发具有自身特点、反映专业特色的新的教材,因此重新编写一本“少而精”的药理学教材十分必要。

本教材按照理论知识“适度、够用”,注重“应用性”,突出专业特色的原则,以基础理论和常用药物为主线,紧密联系临床实际,删繁就简,突出重点。本书主要特色:

(1) 内容精简。力求体现理论知识适度、够用,突出实用的原则,删除与临床联系不紧特别是一些有争议的观点和纯属参考而无实际意义的内容,如某些药物的作用机制。

(2) 编排结构创新。与传统教材相比,既保持了药理学的传统结构,又删除了“局麻药”“全麻药”“性激素类药”“影响免疫功能的药物”等一些与其他学科重复和不常用的章节,突出“简明、实用”的原则。

(3) 每章内容前有“学习目标”,结尾有“复习思考题”,便于学生自学和复习。

(4) 以“相关链接”的方式介绍了学科最新进展及与药物相关的小知识。

在整个编写过程中,我们参考了杨宝峰教授主编的《药理学》第8版(2013)、张洪泉教授等主编的《药理学》(2006)、朱依淳教授等主编的《药理学》第7版(2011)等,同时还参考了大量的最新中外相关文献。另外,在本教材编写过程中,还得到了江苏大学医学院领导和江苏大学出版社的大力支持,在此一并致以诚挚的谢意。

由于编写时间仓促,加之我们的学术水平、编写经验有限,本教材难免存在疏漏与不当之处,肯请读者批评指正。

李永金

2015年10月



目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 药理学的性质和任务	(1)
第二节 药物与药理学的发展史	(1)
第三节 新药的开发与研究	(2)
第二章 药物代谢动力学	(4)
第一节 药物跨膜转运	(4)
第二节 药物的体内过程	(5)
第三节 药物代谢动力学基本概念及参数	(8)
第三章 药物效应动力学	(14)
第一节 药物的基本作用	(14)
第二节 药物剂量与效应关系	(16)
第三节 药物与受体	(18)
第四章 影响药物作用的因素	(23)
第一节 药物方面的因素	(23)
第二节 机体方面的因素	(25)
第三节 合理用药原则	(27)
第五章 传出神经系统药理概论	(29)
第一节 传出神经系统的分类	(29)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(31)
第三节 传出神经系统药物的作用方式及分类	(35)
第六章 拟胆碱药	(37)
第一节 胆碱受体激动药	(37)
第二节 易逆性胆碱酯酶抑制药	(40)
第三节 难逆性胆碱酯酶抑制药和胆碱酯酶复活药	(44)

第七章 M胆碱受体阻断药	(49)
第一节 阿托品和阿托品类生物碱	(49)
第二节 阿托品的合成代用品	(53)
第八章 N胆碱受体阻断药	(56)
第一节 神经节阻断剂	(56)
第二节 骨骼肌松弛药	(56)
第九章 肾上腺素受体激动药	(60)
第一节 构效关系及分类	(60)
第二节 α 肾上腺素受体激动药	(61)
第三节 α 、 β 肾上腺素受体激动药	(64)
第四节 β 肾上腺素受体激动药	(67)
第十章 肾上腺素受体阻断药	(71)
第一节 α 肾上腺素受体阻断药	(71)
第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(74)
第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻断药	(78)
第十一章 镇静催眠药	(81)
第一节 苯二氮草类镇静催眠药	(81)
第二节 巴比妥类镇静催眠药	(83)
第三节 非苯二氮草类镇静催眠药	(84)
第十二章 抗癫痫药和抗惊厥药	(87)
第一节 抗癫痫药	(87)
第二节 抗惊厥药	(92)
第十三章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	(95)
第一节 抗帕金森病药	(95)
第二节 治疗阿尔茨海默病药	(101)
第十四章 抗精神失常药	(104)
第一节 抗精神病药	(104)
第二节 抗躁狂症药	(111)
第三节 抗抑郁症药	(112)
第十五章 镇痛药	(117)
第一节 阿片受体激动药	(117)

第二节 阿片受体部分激动药和激动-拮抗药	(122)
第三节 其他镇痛药	(123)
第四节 阿片受体拮抗药	(124)
第十六章 解热镇痛抗炎药	(127)
第一节 非选择性环氧酶抑制药	(129)
第二节 选择性环氧酶-2 抑制药	(135)
第十七章 钙通道阻滞药	(138)
第一节 钙通道阻滞药的分类	(138)
第二节 钙通道阻滞药的药理作用及临床应用	(139)
第三节 常用的钙通道阻滞药	(142)
第十八章 抗心律失常药	(147)
第一节 心律失常的电生理学基础	(147)
第二节 抗心律失常的基本电生理作用及药物分类	(149)
第三节 常用抗心律失常药	(151)
第四节 快速型心律失常的药物选用	(155)
第十九章 抗高血压药	(158)
第一节 抗高血压药物分类	(158)
第二节 常用的抗高血压药	(159)
第三节 其他抗高血压药	(166)
第四节 抗高血压药的合理应用	(169)
第二十章 抗心绞痛药与调血脂药	(174)
第一节 抗心绞痛药	(174)
第二节 调血脂药	(178)
第二十一章 抗慢性心功能不全药	(185)
第一节 慢性心功能不全的病理生理学及治疗药物分类	(185)
第二节 强心苷类药	(186)
第三节 肾素-血管紧张素系统抑制药	(189)
第四节 利尿药	(191)
第五节 β 受体阻断药	(191)
第六节 其他治疗慢性心功能不全药	(192)
第二十二章 利尿药	(196)
第一节 利尿药作用的生理基础	(196)

第二节	常用的利尿药	(198)
第三节	利尿药的合理应用	(202)
第四节	渗透性利尿药	(203)
第二十三章	作用于血液及造血器官的药物	(207)
第一节	抗凝血药	(208)
第二节	抗血小板药	(212)
第三节	纤维蛋白溶解药	(215)
第四节	促凝血药	(216)
第五节	抗贫血药	(218)
第六节	促白细胞增生药	(220)
第七节	血容量扩充药	(221)
第二十四章	组胺和组胺受体阻断药	(224)
第一节	组 胺	(224)
第二节	影响组胺受体的药物	(225)
第二十五章	作用于呼吸系统的药物	(230)
第一节	平喘药	(230)
第二节	镇咳药	(238)
第三节	祛痰药	(239)
第二十六章	作用于消化系统的药物	(244)
第一节	治疗消化性溃疡药	(244)
第二节	消化功能调节药	(247)
第二十七章	子宫平滑肌兴奋药	(254)
第二十八章	肾上腺皮质激素类药物	(258)
第一节	糖皮质激素	(259)
第二节	盐皮质激素	(264)
第三节	促皮质激素和皮质激素抑制药	(264)
第二十九章	甲状腺激素与抗甲状腺药	(267)
第一节	甲状腺激素	(267)
第二节	抗甲状腺药	(269)
第三十章	胰岛素及口服降血糖药	(273)
第一节	胰岛素	(273)

第二节 口服降血糖药	(275)
第三十一章 抗菌药物概论	(280)
第一节 常用术语	(280)
第二节 抗菌药物的作用机制	(281)
第三节 细菌的耐药性	(282)
第四节 抗菌药物合理应用的原则	(283)
第三十二章 β -内酰胺类抗生素	(287)
第一节 青霉素类抗生素	(287)
第二节 头孢菌素类抗生素	(291)
第三节 其他 β -内酰胺类抗生素	(293)
第三十三章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(297)
第一节 大环内酯类抗生素	(297)
第二节 林可霉素类抗生素	(299)
第三节 多肽类抗生素	(300)
第三十四章 氨基糖苷类抗生素	(304)
第一节 氨基糖苷类抗生素的共性	(304)
第二节 常用的氨基糖苷类抗生素	(306)
第三十五章 四环素类抗生素和氯霉素	(310)
第一节 四环素类抗生素	(310)
第二节 氯霉素	(315)
第三十六章 人工合成抗菌药	(319)
第一节 喹诺酮类抗菌药	(319)
第二节 磺胺类抗菌药	(326)
第三节 其他合成抗菌药	(330)
第三十七章 抗真菌药与抗病毒药	(334)
第一节 抗真菌药	(334)
第二节 抗病毒药	(337)
第三十八章 抗结核病药	(344)
第一节 抗结核病药	(345)
第二节 抗结核病药的应用原则	(348)

第三十九章 抗寄生虫药	(351)
第一节 抗疟药	(351)
第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(355)
第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(358)
第四节 抗肠蠕虫药	(360)
第四十章 抗恶性肿瘤药	(365)
第一节 概 述	(365)
第二节 细胞毒类抗肿瘤药	(367)
第三节 非细胞毒类抗肿瘤药	(374)
第四节 抗肿瘤药物联合用药的原则	(376)
参考文献	(381)

第二章 绪论



学习目标

1. 掌握药理学、药物、药代动力学和药效动力学的概念。
2. 了解药物与药理学的发展史。
3. 熟悉新药研究的临床前研究和临床试验的主要内容。

第一节 药理学的性质和任务

一、药物

药物(drug)是指能影响和调节机体生理、生化和病理过程,用以诊断、预防和治疗疾病的物质,是人类与疾病做斗争的重要武器。药物无论来源于天然药,还是化学合成药,乃至生物工程药,必须经过严格的药理学和毒理学系列研究,才能安全有效地用于临床。药物与毒物之间并无严格界限,毒物是指较小剂量就能损害人体健康的化学物质。任何药物的剂量过大都可能产生毒性反应。药物就是毒物,全看如何掌握。

二、药理学

药理学(pharmacology)是研究药物的学科之一,主要研究药物与机体(包括病原体)相互作用规律和机制。药理学一方面研究药物对机体的作用及其机制,即在药物的作用下,机体生理功能及细胞代谢活动的变化规律;另一方面研究机体对药物的作用,即药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄及其血浆药物浓度动态变化的规律。前者称为药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学;后者称为药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药动学。

药理学是药学与医学、基础医学和临床医学的桥梁学科。药理学的主要任务就是阐明药物有何作用、作用如何产生及药物在体内的动态变化规律。只有充分认识和理解药物的作用机制,才能提高疗效,减轻不良反应,达到合理用药的目的;只有阐明药物作用机制,才能为寻找和发现安全有效的新药提供有益的线索;同时,药理学也为研究开发新药、发现药物新用途,以及揭示生命活动的奥妙提供了重要的资料,推动了生命科学的发展。

第二节 药物与药理学的发展史

远古时代,人们为了生存从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,这是药物的始源。这些实践经验有不少流传至今,例如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳

皮退热等。公元1世纪前后,我国的《神农本草经》是世界上最早的药理学著作,载有药物365种和疾病疗法120种。公元7世纪(659年),唐代的《新修本草》是中国第一部由政府颁布的药典,比《纽伦药典》早了877年,也可以说是世界上最早的药典,收载药物844种,并收集了全国各地的药材标本绘图。公元16世纪(1596年),明朝李时珍的《本草纲目》在药物发展史上有巨大贡献,它是我国传统医学的经典著作,全书共52卷,约190万字,收载药物1892种,插图1160帧,药方11000余条,在国际上有七种文字译本流传,其中不少药物和方剂至今仍在使用。

现代药理学的建立和发展与现代科学技术的发展密切相关。19世纪初,有机化学、生物学和实验生理学的发展,促进了实验药理学的建立。1804年德国化学家 Serturner 首先从罂粟中分离提纯吗啡。1819年法国人 Magendie 用青蛙经典实验确定了土的宁的作用部位。1878年英国的 Langley 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,现已证实是许多特异性药物作用的关键机制。1909年德国微生物学家 P. Ehrlich 自制了抗梅毒药新胂凡纳明。1935年 Domagk 发现磺胺药治疗细菌感染,从此开创了化学合成药物的新纪元。1940年英国的 Florey 在 Fleming 的研究基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素,并开始将抗生素应用于临床,使人类步入抗生素时代。20世纪30年代是新药发展的黄金时代,现在临床上常用的药物如抗生素、镇痛药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药、激素类药物、抗癌药等均是这一时期研发的。我国药理学家在青蒿素、麻黄碱、吗啡镇痛作用部位研究方面也做出了重要贡献,青蒿素发明人屠呦呦于2011年获拉斯克奖,2015年获诺贝尔生理学或医学奖,成为首位获得诺贝尔科学类奖项的中国人。

随着生物化学、免疫学、生理学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展,药理学从实验药理学到器官药理学,再进一步发展到分子药理学,并出现了许多分支,如临床药理学、生化药理学、分子药理学、免疫药理学、心血管药理学、神经药理学、遗传药理学和化学治疗学等。根据现代药理学研究,应用DNA重组技术,生产出基因工程药物,如重组链激酶、人胰岛素、干扰素、人生长激素、细胞因子、人促红素、乙肝疫苗等。展望未来,利用现代分子生物学的理论和技术,以个人基因组信息为基础,结合蛋白质组、代谢组等相关内环境信息,为患者量身设计出最佳治疗方案,以期达到治疗效果最大化和副作用最小化的精准医疗是新的发展方向。

第三节 新药的开发与研究

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。我国《药品管理法》规定,新药系指未曾在中国境内上市销售的药品。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品,亦按照新药申请的程序申报。新药按审批管理要求分化学药品、中药和生物制品三大类,每类又分几个小类。

新药研究过程大致可分三步:临床前研究、临床研究和售后调研。

临床前研究阶段的主要内容为处方组成、工艺、药学、药剂学、药理、毒理学的研究。对于具有选择性药理效应的药物,在进行临床试验前还需测定药物在动物体内的吸收、分布及消除过程。实验动物应符合《实验动物管理条例》的相关要求。临床前的药理研究是要弄清新药的作用范围及可能发生的毒性反应,在经药物管理部门初步审批后才能

进行临床试验,目的在于保证用药安全。

临床研究包括临床试验和生物等效性试验。Ⅰ期临床试验为初步的临床药理学及人体安全性评价试验。一般选择 10~30 例正常成年志愿者,观察新药耐受性和药物代谢动力学,找出安全剂量为制订给药方案提供依据。Ⅱ期临床试验为随机盲法对照临床试验。选择有特异指征的患者(>100 例)按随机分组,设立阳性对照药及空白安慰剂组,采用双盲法观察,统计结果,判断疗效。Ⅲ期临床试验为扩大的多中心临床试验。受试例数一般不少于 300 例。先在一个医院以后可扩大至三个以上医疗单位进行多中心合作研究,进一步评价新药的有效性、安全性。

售后调研又称为Ⅳ期临床试验,即新药上市后监测,是指新药问世后进行的社会性考虑与评价。目的是在广泛的推广应用中重点了解长期使用后出现的不良反应和远期疗效(包括无效病例)。



相关链接

处方药与非处方药

处方药(Rx),是指有处方权的医师开具的处方,并由此从医院药房购买的药物。这种药通常都具有一定的毒性及其他潜在的影响,用药方法和时间都有特殊要求,必须在医生指导下使用。处方药大多属于以下几种情况:

- (1) 上市的新药,对其活性或副作用还要进一步观察。
- (2) 可产生依赖性的某些药物,例如吗啡类镇痛药及某些催眠安定药物等。
- (3) 药物本身毒性较大,例如抗癌药物等。

(4) 用于治疗某些疾病所需的特殊药品,如心脑血管疾病的药物,须经医师确诊后开出处方并在医师指导下使用。

此外,处方药只准在专业性医药报刊进行广告宣传,不准在大众传播媒介进行广告宣传。

非处方药(OTC),是指为方便公众用药,在保证用药安全的前提下,经国家卫生行政部门规定或审定后,不需要医师或其他医疗专业人员开写处方即可购买的药品,可以在大众传播媒介进行广告宣传。一般公众凭自我判断,按照药品标签及使用说明就可自行使用。非处方药在美国又称为柜台发售药品(over the counter drug),简称 OTC 药。这些药物大都用于多发病、常见病的自行诊治,如感冒、咳嗽、消化不良、头痛、发热等。在非处方药中,还有更细的分类,红底白字的是甲类,绿底白字的是乙类。甲、乙两类 OTC 虽然都可以在药店购买,但乙类非处方药安全性更高。



复习思考题

1. 名词解释

药物 药理学 药代动力学 药效动力学

2. 简述新药的研制过程。

(江苏大学医学院 李永金)

第二章 药物代谢动力学



学习目标

1. 掌握药物的吸收、分布、生物转化、排泄的基本概念及影响因素。掌握首关消除概念及细胞膜两侧 pH 对药物吸收和分布的影响。
2. 熟悉药物消除动力学、时量曲线及多次给药的血药浓度变化。
3. 掌握药代动力学基本参数的药理学意义。了解房室模型及意义。

药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称药动学,是研究药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)等体内过程(简称 ADME),并运用数学原理和方法阐释药物在机体内的动态规律。利用这种规律制订合理的给药方案,并可通过血药浓度监测加以调整,以确保临床用药安全有效。

第一节 药物跨膜转运

药物的吸收、分布、代谢和排泄都须从生物膜的一侧转运到另一侧,称为药物的跨膜转运。主要有以下几种方式。

一、简单扩散

药物利用生物膜的脂溶性,顺浓度差的跨膜转运称为简单扩散(simple diffusion)。这种转运不消耗能量,是一种被动转运方式,为大多数药物的主要转运机制。这种转运的特点是顺浓度梯度转运,对药物无选择性,对药物通过量无饱和现象,无竞争抑制等。扩散速度除取决于膜的性质、面积及膜两侧的浓度梯度外,还与药物的性质有关。相对分子量小(200 以下)、脂溶性大、非离子型(极性小)药物容易跨膜。大多数药物为有机酸或有机碱等,在体液中以两种形式存在,即离子型和非离子型。非离子型药物极性小,脂溶性大,容易通过细胞膜扩散。离子型则相反,不易通过细胞膜,而被限制在膜的一侧,称离子障(ion trapping)。弱酸性或弱碱性有机化合物的离子化程度,受其解离常数的负对数(pKa)及其所在溶液的 pH 值的影响。按 Handerson-Hasselbalch 公式表示为

弱酸性药物: $10^{pH-pK_a} = [A^-] (\text{离子型}) / [HA] (\text{非离子型})$

弱碱性药物: $10^{pK_a-pH} = [BH^+] (\text{离子型}) / [B] (\text{非离子型})$

式中, pKa 是解离常数 Ka 的负对数,是 50% 解离时溶液的 pH 值。

药物的 pKa 是不变的, pH 的变化明显影响药物的解离,当 pKa 与 pH 的差值以数学值增减时,离子型和非离子型药物浓度以指数值相应变化。因此,弱酸性药物在酸性环境中,解离少,易吸收;弱酸性药物在碱性环境中,解离多,难吸收。临床上弱酸性的巴比

妥类药物中毒时,服用 NaHCO_3 碱化血液和尿液,能促使药物由脑向血液转运,由血液向尿转运而排出体外。

二、载体转运

载体转运(carrier transport)是指药物与细胞膜上的载体结合后,才能转运到膜的另一侧的跨膜转运,包括主动转运和易化扩散,如糖、氨基酸、维生素、金属离子等的转动。载体转运具有化学结构特异性、饱和性和竞争性抑制等共同特征。凡能逆浓度梯度或逆电化学梯度进行的载体转运,称为主动转运(active transport),需要消耗能量;而顺浓度梯度进行的载体转运,称为易化扩散(facilitated diffusion),无须耗能。

三、其他转运方式

1. 滤过(filtration) 滤过是指在流体静压或渗透压作用下,分子量小、直径小于膜孔的水溶性药物随体液通过细胞膜的水性通道而进行的跨膜转运,如水、乙醇、尿素等。

2. 胞饮(pinocytosis) 胞饮是指一些大分子的肽类药物通过膜的内陷形成小泡而进入细胞,如胰岛素。

3. 胞吐(exocytosis) 胞吐又称胞裂外排或出胞,指胞质内大分子物质以外泌囊泡的形式排出细胞的过程,如递质的释放。

第二节 药物的体内过程

一、吸收

吸收是指药物由给药部位进入血液循环的过程。除血管内给药外,其他给药途径都存在药物的吸收过程。吸收程度反映药物进入体循环的量,以生物利用度表示。不同给药途径药物吸收快慢依次为腹腔注射>吸入>舌下>直肠>肌肉注射>皮下注射>口服>皮肤。

1. 口服 口服给药,具有方便、安全、经济等优点。某些弱酸性药物虽在胃内即能吸收,但胃的吸收面积小,吸收量少。小肠的吸收面积大,血液丰富,药物在小肠内停留时间长,因而小肠是口服药物的主要吸收场所。肠腔内 pH 值由十二指肠到回盲部越来越高,对弱酸性和弱碱性药物均易吸收。影响口服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 值、药物颗粒大小、药物与胃肠道内容物的相互作用等。由胃和小肠吸收的药物都要经过门静脉进入肝脏再进入体循环,某些药物在通过胃肠壁和肝脏时可被酶代谢失活,使进入体循环的药物量减少,称为首关消除(first pass elimination)或首关效应(first pass effect)。舌下和直肠给药可避免首关消除。

2. 舌下给药 舌下黏膜渗透能力强,药物吸收迅速,起效快,流经舌下黏膜的血液直接进入体循环,无首过消除。传统的硝酸甘油舌下含片,可防治心绞痛急性发作。

3. 直肠给药 当患者处于非清醒状态,或出现呕吐,尤其儿童不宜口服时可考虑直肠给药。栓剂或溶液剂经直肠给药后由直肠黏膜吸收。虽直肠吸收面积不大,但血液丰富,药物吸收较快,大部分药不经过肝门静脉,可直接进入体循环,减少一些药物的首关

消除。

4. 注射给药 静脉内给药(推注或滴注)可使药物直接进入体循环,无吸收过程。药物肌肉注射(intramuscularly, im)或皮下注射(subcutaneously, sc)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。一般肌肉注射比皮下注射吸收快,水溶性药物吸收迅速,油剂、混悬剂或植入片吸收慢,作用持久。例如左炔诺孕酮皮下植入有长效避孕作用。

5. 吸入 挥发性或气体性药物通过肺上皮细胞或气管黏膜吸收。因吸收速度快、吸收面积大,一些吸入性麻醉剂或某些治疗哮喘药物采用吸入给药方式,可避免首过消除,达到局部治疗的目的。这种给药方式的缺点是剂量难以控制,而且药物可能对肺上皮有一定刺激。

6. 局部用药 目的是在皮肤、眼、鼻、咽喉和阴道等部位用药,不仅产生局部作用,有时亦可发挥全身作用。如克霉唑乳膏,可直接抹于皮肤上,治疗局部真菌感染;缓释药抗心绞痛药硝酸甘油和镇痛药芬太尼贴剂产生全身作用。

二、分布

分布(distribution)是指药物吸收后从血液循环到达机体各个器官和组织的过程。药物的分布与药物的理化性质(分子大小、脂溶性、 pK_a 等)、局部pH值、血浆蛋白结合率、组织器官的血流量、药物与组织的亲和力及一些特殊屏障有关。

1. 血浆蛋白结合率 大多数药物在血浆中可与血浆蛋白不同程度地结合而形成结合型药物(bound drug),与游离型药物同时存在于血液中,二者处于动态平衡。结合型药物分子量变大,不能跨膜转运,药理活性暂时消失,是药物在血液中的一种暂时贮存形式。游离型药物可通过细胞膜扩散,分布到组织中,有药理活性。药物与血浆蛋白的结合是可逆的,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。即使两药都在正常治疗量,也可使其中一种药物的游离浓度升高,如服用抗凝药双香豆素后,再服用保泰松,结合型的双香豆素被置换出来,可使血中双香豆素游离浓度成倍增加(前者蛋白结合率为99%,后者为98%),其抗凝作用增强,导致渗血,甚至出血不止。

在某些病理情况下,血浆蛋白减少,如肝硬化、慢性肾炎、尿毒症等,药物与血浆蛋白结合减少,游离药物增高,也易发生毒性反应。

2. 组织器官的血流量 药物由血液向器官组织的分布速度主要取决于该组织器官的血流量和膜的通透性,如在脑、肝、肾、肺等血液丰富的器官药物分布较快,随后还可再分布(redistribution)。如硫喷妥钠因高脂溶性,给药后快速进入血流量大的脑组织,产生麻醉效应,然后由于其脂溶性高又向血流量少的脂肪组织转运,使患者迅速苏醒,这种现象称为再分布。

3. 药物与组织的亲和力 药物与组织细胞的结合是由于药物与某些组织细胞成分具有特殊的亲和力,使这些组织中的浓度高于血浆游离浓度,使药物的分布具有一定的选择性。如碘集中分布于甲状腺组织,钙沉积于骨骼。

4. 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,细胞外液约为7.4。因而弱酸性药物在细胞外液浓度略高,弱碱性药物在细胞内浓度略高。升高血液pH值可使弱酸性药物由细胞内向细胞外转运,降低pH值可使弱酸性药物向细胞内转

移。弱碱性药物则相反。弱酸性药物苯巴比妥中毒时,用 NaHCO_3 碱化血液和尿液可使脑组织中药物向血浆转移,并减少肾小管的重吸收加速自尿排泄。

5. 特殊屏障

(1) 血脑屏障(blood-brain barrier)是血液与脑组织,血液与脑脊液,脑脊液与脑组织 3 种屏障的总称,脑毛细血管内皮细胞间连接紧密,间隙较小,基膜外还有一层星形细胞包围,阻碍许多大分子、水溶性或解离型药物通过,只有脂溶性高或分子量小的水溶性药物可以通过被动转运,进入脑组织。

(2) 胎盘屏障(placental barrier)是指胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障。事实上胎盘对药物的转运并无屏障作用,几乎所有药物均能透过胎盘进入胎儿体内,仅快慢和程度不同。因此,妊娠期间(特别是前 3 个月内),应禁止使用一切对胎儿生长发育有影响的药物。

(3) 血眼屏障(blood-eye barrier)是血液与视网膜、血液与房水、血液与玻璃体屏障的总称。一般给药眼内难以达到有效浓度,往往用局部滴眼和眼周给药。

三、代谢

药物进入机体后,发生化学结构的改变称为生物转化或转化(biotransformation),形成新的物质称为代谢产物。药物在体内发生转化的器官主要是肝脏,肠、肾、肺和脑也是药物代谢部位。

1. 药物代谢的意义 主要是降低药物的脂溶性,提高水溶性,减少表观分布容积和肾小管的再吸收,加速排泄。药物经过转化以后,药理活性发生改变,大多数药物经代谢后失去活性(减弱或消失),称为灭活(inactivation),少数药物可以被活化而呈现药理活性,如可待因经肝脏去甲基后生成吗啡起效。这种经代谢后才能产生药理效应的药物称为前药(prodrug)。有时原形药物经代谢后,其代谢物有毒性。如异烟肼经肝脏代谢后,代谢物乙酰异烟肼对肝脏有较强的毒性。因此,将药物的代谢称为解毒尚不确切。

2. 药物代谢的时相 通常分为 2 个时相,Ⅰ相包括氧化、还原、水解,在药物分子结构中引入极性基团,如羟基、羧基、巯基、氨基等。Ⅱ相为结合反应,将药物分子结构中的极性基团与体内的葡萄糖醛酸、甘氨酸、谷胱甘肽等,经共价键结合,生成极性大、易溶于水的结合物排出体外。

3. 药物代谢的酶 药物在体内的转化是在酶的催化下进行,这些催化药物转化的酶,统称为药物代谢酶(drug metabolism enzyme),简称药酶。肝脏药酶种类最多,含量丰富,所以肝脏是药物代谢的主要器官,往往将肝药酶看成药酶的代称。按照药酶在细胞内的存在部位,分为微粒体酶系(micro-somal enzymes)和非微粒体酶系。前者氧化药物的酶称为微粒体混合功能氧化酶系统,其中最关键的酶为细胞色素 P450,因与一氧化碳结合后,其吸收主峰在 450nm,简称 CYP;非微粒体酶系存在于细胞胞浆和线粒体中,参与药物的催化反应。

肝药酶的主要特性有以下几方面:① 选择性低,能催化多种药物;② 个体差异大;③ 酶的活性有限,在药物间易发生竞争性抑制;④ 酶活性易受外界因素影响而表现出增强或者减弱。长期应用某些药物可使酶的活性增强,这类药物称为酶诱导药(enzyme inducer),而能减弱酶的活性的药物称为酶抑制药(enzyme inhibitor)。酶诱导药如苯巴比