

第 10 版

GOODMAN
& GILMAN'S

THE
PHARMACOLOGICAL
BASIS OF
THERAPEUTICS

古德曼 吉尔曼
治疗学的药理学基础

主 编 Joel G. Hardman

Lee E. Limbird

顾 问 Alfred Goodman Gilman

名誉主译 谭世杰

主 译 金有豫



人民卫生出版社

古德曼 吉尔曼 治疗学的药理学基础

GOODMAN & GILMAN'S
THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS

第 10 版

主 编	Joel G. Hardman Lee E. Limbird
顾 问	Alfred Goodman Gilman
名誉主译	谭世杰
主 译	金有豫

人 民 卫 生 出 版 社

人民卫生出版社

McGraw-Hill

A Division of The McGraw-Hill Companies 

Joel G. Hardman, et al.

Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 10/e

ISBN: 0-07-135469-7

Copyright © 2001, 1996, 1990, 1985, 1980, 1975, 1970, 1965, 1955, 1941 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

古德曼 吉尔曼治疗学的药理学基础, 第10版

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告: 本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确, 并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展, 药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时, 认真研读药物使用说明书, 尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

古德曼 吉尔曼治疗学的药理学基础/金有豫主译.

北京: 人民卫生出版社, 2004. 6

ISBN 7-117-05939-7

I. 古... II. 金... III. 临床医学: 药理学 IV. R969

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第005061号

图字: 01-2002-0828

古德曼 吉尔曼
治疗学的药理学基础

主 译: 金有豫

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 103.5 插页: 1

字 数: 3705千字

版 次: 2004年7月第1版 2004年7月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05939-7/R·5940

定 价: 300.00元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

古德曼 吉尔曼 治疗学的药理学基础

GOODMAN & GILMAN'S
THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS

第10版

主 编	Joel G. Hardman Lee E. Limbird						
顾 问	Alfred Goodman Gilman						
名誉主译	谭世杰						
主 译	金有豫						
副主译	陈汝筑	杜冠华	李文汉	林志彬	邱培伦	苏定冯	
	王浴生	徐叔云	殷 明				
译 者	(按汉语拼音排序)						
	包定元	鲍立荣	曹延年	車锡平	陈 红	陈 霞	陈崇宏
	陈厚昌	陈立兵	陈丽君	陈汝筑	成 亮	楚正绪	褚燕琦
	戴 瑛	邓汉武	杜冠华	方放治	方治平	冯高阁	高 建
	高云瑞	顾振纶	何苏丹	胡本荣	胡友梅	黄 矛	黄 蔚
	黄敬耀	黄守坚	黄钺华	贾宏钧	姜远英	蒋丽萍	金有豫
	库宝善	雷林生	黎明涛	李 俊	李柏岩	李绍顺	李万亥
	李文汉	李晓辉	李晓蓉	李英衢	李元建	梁建辉	林志彬
	刘 丽	刘桂德	刘宏伟	刘继兰	刘建国	刘书勤	刘祖舜
	娄海燕	楼雅卿	陆苏南	吕怡芳	吕忠智	罗景慧	罗晓星
	骆苏芳	梅其炳	苗懿德	缪朝玉	裴印权	彭 健	邱培伦
	芮耀诚	单琤琤	单春文	沈甫明	沈忆征	沈玉先	盛 欢
	舒 鹤	宋秋洁	宋书元	苏定冯	孙家钧	谭月华	唐 玉
	陶 亮	陶静仪	汪雪兰	王香兰	王浴生	魏 伟	吴曙光
	夏 丹	谢和辉	谢惠君	熊祖应	徐 铃	徐立平	徐叔云
	许金明	严幼芳	杨 勇	杨东旭	杨世杰	杨秀颖	杨迎暴
	叶松柏	殷 明	袁秉祥	袁盛榕	袁素芬	曾昭贤	张 斌
	张 川	张佩文	张如意	赵成正	赵德化	赵更生	郑继旺
	郑钦岳	郑淑秋	周瑞海	周序斌	周 宇	朱 燕	朱铨英
	宗瑞义						

人 民 卫 生 出 版 社

序

《古德曼 吉尔曼治疗学的药理学基础》第 10 版是其 60 周年纪念版。第 1 版的两位主编所创立的编写原则一直被其后版编者所继承。这些原则是：药理学与有关医学的联系；以医学领域中重大进展的论点重新阐明药物的作用和应用以及药效学在治疗上的运用。

我们感谢本版的新、老作者们，由于专业的迅猛发展，他们为修订和更新相关章节而辛勤写作；我们也感谢我们的编写顾问们，他们审阅了许多章节并提出了很好的建议；我们还要向另外 3 位为本版的出版起到重要作用的人士致谢，他们是 Laura Lea Edwards, D. Ph., Tracy Shields 和 Lynne Hutchison。同时我们也感谢 McGraw-Hill 公司的 John Morriss 和 Kathleen McCullough 所提供的帮助。

本书第 10 版也是新世纪的第 1 版，其出版时机的意义深远。我们目睹了生物学和生物医学产生惊人变革却伴随着信息无法相应及时地传播。我们感受到了知识和智慧之间深远的相互影响。在传授深奥和实用知识的同时，我们应该如何将我们的智慧遗产传递下去？新一代的生物医学教科书应该是什么样的？仅仅一个数据库当然不行，印刷的书籍作为分析和推断所必需的媒体仍然保持着其应有的地位。

历史对于迎接挑战总是可以借鉴的。本书第 1 版常被誉为创建了药理学的学科。其所以荣获赞赏不仅仅是由于有序地阐述了一些实例，更是因为综合了药理学信息并将它们应用于临床科学。本书的创始作者 Louis S. Goodman (L. S. 古德曼) 和 Alfred Gilman (A. 吉尔曼) 作为研究学者、教师和德高望重的顾问作出了巨大贡献，但是评论家们还特别地提到这本巨著是他们最显著的成就。这是通过本书连续 10 版所形成的评价。细心的读者可以发现本版仍有在第 1 版和第 2 版出现过的段落。在 Alfred Gilman 逝世不久，我们谨将本书的第 7 版 (1985 年) 献给他。在 Louis S. Goodman 从主编引退后，我们谨将第 8 版 (1990 年) 献给他。

我们谨将本版再次献给 Louis S. Goodman 和 Alfred Gilman 以纪念他们的远见和巨大贡献，并且希望本版和其后的版本都能满足本书第 1 版所提出的要求。只有继承者坚持遵循这两位原主编的训诫，这样的一本书才能保持其非凡的价值。

Alfred Goodman Gilman

Joel G. Hardman

Lee E. Limbird

译者序

《古德曼 吉尔曼治疗学的药理学基础》(以下简称《药理学基础》)是一本闻名世界、历史悠久的药理学经典巨著,以其新颖的药理学理论以及紧密结合临床实践的特点而著称。因此深受我国药理学和临床工作者的欢迎,并对我国药理学的教学和科研以及临床工作起到重要作用。

《药理学基础》第2版(1955年),曾由我国老一辈著名药理学家、原上海第二军医大学药理教研室主任、谭世杰教授组织我国的4个军医大学的药理学教授们翻译,于1963年出版。

其后,《药理学基础》第6版(1980年),又在谭世杰教授领导下,组织了我国的4个军医大学的药理学教授们和全国部分医药高等院校的知名药理学教授们共同翻译,于1987年出版。但在此时《药理学基础》第7版也出版了。

在《药理学基础》第7版出版后,我国药理学和临床工作者强烈地希望谭世杰教授再组织翻译《药理学基础》第8版(50周年版)以飨读者。由于种种原因,经过了崎岖道路,直到1992年,金有豫作为美国布法罗大学医学院药理学和治疗学系的访问学者,经系主任 Ronald P. Rubin 博士的介绍才与其好友 Alfred G. Gilman 博士——《药理学基础》的顾问——以及 McGraw-Hill 出版公司取得了联系。在签定了翻译《药理学基础》第9版的委托书后,组织了翻译班子。

在《药理学基础》第9版中文版将要付印之时,据闻《药理学基础》第10版又将出版,为了不重蹈覆辙,主译与出版社协商同意在《药理学基础》第10版一问世就按照最新版的内容修改和补充原有第9版的译稿,再行出版。在此向第9版的译者裴印权、库宝善和张川等表示感谢。因时间过久,由于种种原因,他们未能参加第10版的翻译工作。

经过艰苦、漫长而曲折的道路,《药理学基础》第10版中文版终于将要和广大读者见面了。但是在此期间,谭世杰教授不幸与世长辞,这不但是我国药理学界的巨大损失,也使《药理学基础》翻译工作失去了有力的指导。为了悼念他对《药理学基础》在我国传播的贡献,我们署名谭世杰教授为《药理学基础》第10版的名誉主译,并将《药理学基础》第10版中文版献给谭世杰教授,以示怀念。

在翻译出版过程中,人民卫生出版社给予大力支持;姜之奇同志在编制索引方面做了大量工作,谨致以衷心的感谢。

译者们未翻译原版的索引,而是重新编写了中、英文药名索引。至于附录2的“药物代谢动力学参数”表格中所列有关药物,由于其已按英文字母排列,便于查阅,因此未将这些药物列入索引。

由于《药理学基础》第10版作者较多,文笔各异;译者也较多,译文笔调也不一致,尽管做了很大努力,仍难免有欠妥之处或错误之处,衷心希望读者予以指正。

金有豫

2003年12月于首都医科大学

目 录

第一篇 总论	1
第1章 药物代谢动力学	
药物吸收、分布和消除动力学	3
第2章 药效学	
药物作用机制和药物浓度与效应的关系	23
第3章 治疗原则	34
第4章 毒理学原理及中毒的治疗	49
第5章 基因治疗	60
第二篇 作用于突触和神经效应器接头的药物	87
第6章 神经传递	
自主神经和躯体运动神经系统	88
第7章 毒蕈碱型受体激动药和拮抗药	118
第8章 抗胆碱酯酶药	132
第9章 作用于神经肌肉接头和自主神经节的药物	146
第10章 儿茶酚胺类、拟交感胺类药物和肾上腺素受体拮抗药	163
第11章 5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂	206
第三篇 作用于中枢神经系统的药物	223
第12章 神经递质传递与中枢神经系统	224
第13章 麻醉学的历史与原理	247
第14章 全身麻醉药	258
第15章 局部麻醉药	279
第16章 治疗用气体	
氧、二氧化碳、氧化氮、氦	294
第17章 催眠药和镇静药	304
第18章 乙醇	326
第19章 抗精神失常药及精神失常的治疗	
抑郁和焦虑性疾患	339
第20章 抗精神失常药及精神失常的治疗	
精神病和躁狂症	368
第21章 治疗癫痫的药物	399
第22章 中枢神经系统变性疾病的治疗	419
第23章 阿片类镇痛药	435
第24章 药物成瘾与滥用	477
第四篇 自体活性物质和炎症的药物治疗	495
第25章 组胺和缓激肽及其拮抗剂	496
第26章 脂质衍生的自体活性物质	

2 目 录

二十碳烯酸和血小板活化因子	515
第 27 章 镇痛、解热、抗炎药及治疗痛风的药物	529
第 28 章 哮喘治疗药物	564
第五篇 影响肾脏及心血管功能的药物	581
第 29 章 利尿药	582
第 30 章 加压素及其他影响肾脏保水的药物	608
第 31 章 肾素和血管紧张素	625
第 32 章 抗心肌缺血药	652
第 33 章 抗高血压药与高血压的药物治疗	674
第 34 章 心力衰竭的药理学治疗	695
第 35 章 抗心律失常药	721
第 36 章 高胆固醇血症和脂质异常血症的药物治疗	751
第六篇 影响胃肠功能的药物	777
第 37 章 控制胃酸度和治疗消化性溃疡及胃食管反流病的药物	778
第 38 章 胃动力药、止吐药及用于肠易激综合征的药物	791
第 39 章 用于腹泻、便秘和炎性肠病以及胆胰疾病的药物	804
第七篇 寄生虫感染的化学治疗	819
第 40 章 原虫感染的化学治疗药物	824
第 41 章 原虫感染的化学治疗药物 (续)	845
阿米巴病、贾第虫病、滴虫病、锥虫病、利什曼病及其他原虫病	864
第 42 章 蠕虫病的化学治疗药物	879
第八篇 微生物感染的化学治疗: 抗微生物药	879
第 43 章 抗微生物药	880
总论	901
第 44 章 抗微生物药 (续)	915
磺胺类、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、喹诺酮类和用于泌尿道感染的药物	940
第 45 章 抗微生物药 (续)	956
青霉素类、头孢菌素类和其他 β -内酰胺类抗生素	982
第 46 章 抗微生物药 (续)	999
氨基糖苷类	1014
第 47 章 抗微生物药 (续)	1043
蛋白质合成抑制药及其他抗微生物药	
第 48 章 抗微生物药 (续)	
用于结核病、复合型鸟分枝杆菌病及麻风病的化学治疗药物	
第 49 章 抗微生物药 (续)	
抗真菌药	
第 50 章 抗微生物药 (续)	
抗病毒 (非逆转录病毒) 药	
第 51 章 抗微生物药 (续)	
抗逆转录病毒药物	

第九篇 肿瘤疾病的化学治疗	1071
第 52 章 抗肿瘤药	1077
第十篇 免疫调节药	1137
第 53 章 免疫调节药: 免疫抑制剂, 耐受与免疫刺激剂	1138
第十一篇 作用于血液和造血器官的药物	1157
第 54 章 生血药	
生长因子、矿物质和维生素	1158
第 55 章 抗凝血药、溶血栓药和抗血小板药	1182
第十二篇 激素及激素拮抗药	1197
第 56 章 垂体激素及下丘脑释放因子	1198
第 57 章 甲状腺及抗甲状腺药	1215
第 58 章 雌激素和孕激素	1242
第 59 章 雄激素类	1273
第 60 章 促肾上腺皮质激素、肾上腺皮质类固醇及其合成同系物、肾上腺皮质激素的合成和作用的抑制剂	1284
第 61 章 胰岛素、口服降糖药及内分泌胰腺的药理	1306
第 62 章 影响钙化和骨质转化的药物	
钙、磷酸盐、甲状旁腺激素、维生素 D、降钙素和其他化合物	1334
第十三篇 维生素	1357
第 63 章 水溶性维生素	
维生素 B 族和抗坏血酸	1362
第 64 章 脂溶性维生素	
维生素 A、维生素 K 及维生素 E	1377
第十四篇 皮肤病学	1393
第 65 章 皮肤病药理学	1394
第十五篇 眼科学	1413
第 66 章 眼科药理学	1414
第十六篇 毒理学	1437
第 67 章 重金属与重金属拮抗剂	1438
第 68 章 非金属的环境有毒物质	
空气污染物质、溶剂和蒸气、杀虫剂	1457
附录 1 处方的原则、处方的书写和病人的依从性	1478
附录 2 给药方案的设计和最佳化: 药物代谢动力学参数	1483
中文索引	1583
英文索引	1612

第一篇

总 论

引 言

Alfred Goodman Gilman

《古德曼 吉尔曼治疗学的药理学基础》(Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics) 第 10 版, 也是新世纪的第一版, 记载了 60 年的基础药理学及其临床应用方面的惊人进展。其出版既回顾了过去, 又展望着未来。

有些事情并没有改变。本书第 1 版 (1941 年) 开篇写道: “药理学很广泛, 它包括了药物的来源、理化性质、调剂学、生理学作用、吸收、分布和排泄以及治疗应用等方面的知识。广义的药物可以是任何一个可以影响活原生质的化学物质, 有少数物质被排除在这一定义之外”。这一段文字的意义在本书其后各版中几乎没有改变, 这既是对原作者的称赞, 又表明了他们对这一学科所下定义的正确性。

大多数事情确实发生了变化。如果将第 1 版的目录与这一版的目录进行对比, 一眼就看出经过并不太长时期的惊人进步。例如第 1 版的“感染性疾病的化学治疗学”篇仅有 182 页, 而且没有提到抗生素; 有 4 章涉及梅毒的治疗以及 4 章以上涉及磺胺类药物。在索引中没有“cancer (癌)”, 对“carcinoma” (癌) 只提供了止痛的粗略文献。第 1 版中没有抗高血压药、抗精神病药和抗抑郁药, 而只是给予列表。

这一进展显然得益于化学、所有的基础生物医学学科以及临床学科等的快速发展。化学合成技术以及组合化学 (combinatory chemistry) 获得巨大进步, 提供了充足的备用药品。随着生理学和病理生理学以及生物化学的发展人们逐渐了解了疾病的机制。分子生物学和遗传学为绘制所有有机体的译码蓝图、阐明未知基因的功能、鉴别疾病的遗传性因素以及在培养的微生物或哺乳动物的细胞合成作为治疗药物的人类蛋白质等, 提供了强有力的 DNA 技术。对治疗的实验学和统计学手段 (如临床实验必需的双盲法、安慰剂对照法) 的进展也功不可没。药理学利用了所有这些学科及其技术以确定药物作用的与疾病有关的靶的 (受体)、选择最适合于控制每一靶的的化学物质、详细地了解相继的药物-受体相互作用、减少药物作用的特异性、减少毒性、优化和改变药物的药物代谢动力学 (pharmacokinetics, 药动学) 特点以及证明所确定的化学物质确实适合于临床应用。

本书第一篇的各章提供了一些基本的原理, 这些知识是现代治疗学、药理学和医学的基础。简言之, 药动学 (第 1 章) 研究的是药物在作用部位的药物剂量与随时间而变化的药物浓度之间关系的一些决定因素。这些关系对于实践事关重大, 并且将许多重要药物的药动学参数以表格的形式列于附录 2。药效学 (第 2 章) 则论及药物在作用部位的浓度与其所产生的作用强度之间的关系。其中讨论了药物作用机制——药理学的最基本的问题。医生不懂得药物如何起作用, 就会忽视了每位病人的个体化治疗机会。而好求知的和善于思考的医生则会运用这些知识以建立最佳和个体化用药的合理方案。重视药效学并结合正常的和病理的功能, 就能够对特殊的情况作出明智选择, 更不用说从最佳实践中获得的满意了。

药动学和药效学的概念与毒理学 (第 4 章) 一起构成了治疗学的核心。第 3 章的引言有一段非常重要的叙述: “因为病人对药物反应各不相同, 因此每次治疗必须被当作一个按照假设进行的能够得到检验的实验来对待。”这一论述为严格的治疗行为提供了依据。

第 5 章基因治疗展望了未来的前景, 其中医生以进行分子学手术替代某些不能表达或是失去功能的基因 (例如在囊性纤维化、肌肉萎缩、原发性高胆固醇血症病人)、修复已经改变了的基因 (例如以核糖酶) 或使异常的显性基因沉默 (例如

2 第一篇 总 论

以反义寡核苷酸或核糖酶)。在出生前就能检测出传递到生殖细胞的突变,将对先天性遗传性疾病有重大的影响。期望能代替或修复躯体细胞有缺陷的基因、对获得性(或先天性)基因性疾病有巨大的贡献——癌症是最好的例子。

许多物种的基因组(包括人类基因组和许多人类病原的基因组)的测序确实是一个生物学的里程碑。这些事件使生物医学成为前基因组应用以及一个新时代的首要目标。基因组的信息不仅能对基因治疗的和选择感染性疾病化学治疗的新靶的问题、而且可对更多的问题进行诠释。表达各种类型的正常和病理细胞的人类基因组的每个外显子逐渐被了解,现在仍很神秘的成千基因的功能也正在被发现。正常或异常功能的分子学基础知识正在爆发,而作为开拓这种知识的有力方法。我们将掌握在异源性系统表达人类基因产物的方法,从而揭开它们的所有秘密——例如它们的催化活性和它们相互作用类型的特性。分子结构的知识以及它们与细胞相互作用的精确机制,将使我们能够针对特定的作用而设计更为特异的药物来控制这些活动。

当前我们听到了构成保健消费增加因素的医疗费用上升的警告。尽管开发药物的费用非常高,但从全部保健费用的角度来看,例如避免住院或缩短住院时间,药物治疗的费用就不算太昂贵了。我们期待有一天,药物治疗(包括基因治疗)费用成为保健预算最主要的部分;那时,医院仅作为创伤中心而存在;生命不再被长期丧失能力所困扰,也不再因疾病而夭折。

(金有豫译 唐玉校)

第1章 药物代谢动力学

药物吸收、分布和消除动力学

Grant R. Wilkinson

药物要产生特有的效应，必须在作用部位有适当的浓度。虽然剂量无疑是个因素，但药物达到的浓度还取决于其吸收、分布、结合或在组织的局部积存、生物转化以及排泄等的程度和速率。这些因素如图 1-1 所示。

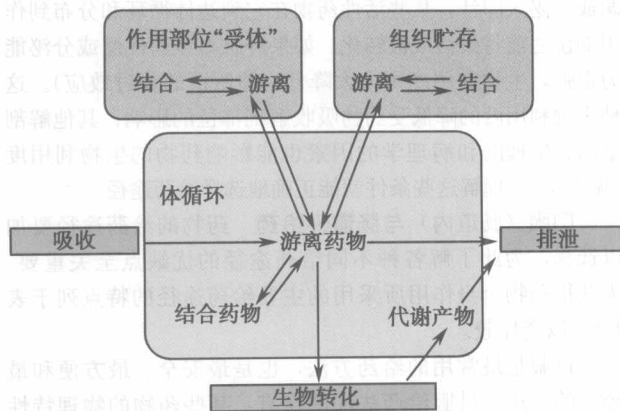


图 1-1 药物的吸收、分布、结合、代谢和排泄与其在作用部位浓度之间的关系未描述可能代谢物的分布和结合

药物跨膜转运的理化因素

药物的吸收、分布、生物转化和排泄都涉及通过细胞膜的问题。因此，有必要讨论药物通过膜的机制以及影响这一转运的各种分子和膜的理化性质。一种药物的重要特性是它的分子大小和形状、在吸收部位的溶解度、电离度及其离子型和非离子型的相对脂溶度。

当药物透过细胞时，它显然必须要穿过胞浆膜。药物转运的其他屏障是单层细胞（小肠上皮）或多层细胞（皮肤）。虽然存在这些结构上的差别，但药物的扩散和通过各种屏障的转运具有很多共性，因为药物转运一般是穿过细胞而不是在细胞之间经过的。所以浆膜是共同的屏障。

细胞膜 细胞膜是由双层的两亲性脂质（向内侧的碳氢链连续地形成亲水相，向外侧具有疏水性的头部）所构成。双层中的个别脂质分子可因特殊的膜而有所不同，而且也可能向内移动，以致膜

具有流动性、柔性、高电阻以及对高度极性分子的相对不能通过的性质。膜蛋白则嵌于双层之间，可起到受体、离子通道或转运蛋白的作用，以诱出电的或化学的信号转导或为药物的作用提供选择性的靶的。

大多数的细胞膜能让水（通过扩散或由于静水压力差或渗透压差）透过，而水的大量流动可以将药物分子带过去。这种转运是药物通过大多数毛细血管内膜的主要机制。然而，蛋白质和与蛋白结合的药物分子太大，以及对于这种转运方式的极性关系，所以未结合的药物跨毛细血管转运是有限的。大多数毛细血管的通过细胞间隙的细胞间转运十分丰富，因此，其转运所受到的影响是血流而不是其他因素（见下文）。下面就要述及，这种转运方式在肾小球膜的滤过性通过方面是很重要的。然而这种毛细血管扩散也有重要的例外，那就是在某些特殊组织，其细胞间隙非常“紧密”，以致其细胞间的转运受到限制。中枢神经系统和一些上皮组织的毛细血管的接头很紧密（见下文）。尽管大量的水流可以携带小的、水溶性的药物，但如果其分子量大于 100~200Da，则其转运受到限制。相应地，大多数大分子的亲脂性药物其本身可以一种或多种过程而通过细胞膜。

被动转运 药物以被动过程或包括有膜成分主动参与的机制通过膜。在前一种转运中，药物分子通常依靠它们在双层脂质中的溶解度按浓度梯度被动扩散进入。这种转运和膜两侧浓度梯度、细胞表面积及药物的脂—水分配系数成正比。分配系数愈大，药物在膜中的浓度愈高，扩散就愈快。达到稳定状态之后，若该药物为非电解质，则游离型药物在膜两侧浓度相同。假如是电解质，则稳定状态浓度取决于膜两侧的 pH 差值，这个差值可影响在膜两侧分子的电离状态和该离子的电化学梯度。

弱电解质和 pH 值的影响 大多数药物是弱酸或弱碱，以非离子化和离子化这两种形式存在于溶液中。非离子化分子通常是脂溶性的，能以扩散方式通过细胞膜。与此相反，离子化部分因脂溶性低，一般不能穿过脂质膜。

电解质的跨膜分布通常由其 pK_a 和膜两侧的 pH 值梯度所决定。 pK_a 是药物（弱电解质）的离子化形式占一半

时的 pH 值。为了说明 pH 值对药物分布的影响,用图 1-2 说明一种弱酸 ($pK_a = 4.4$) 在血浆 ($pH = 7.4$) 和胃液 ($pH = 1.4$) 之间的分布情况。假定胃黏膜是简单的脂质屏障,只有该酸的脂溶性非离子化型才能透过。非离子化型与离子化型药物在各 pH 值时的比值可根据 Henderson-Hasselbalch 公式计算。例如在血浆中,非离子化型与离子化型的比例 1 : 1 000; 在胃液中的比例为 1 : 0.001。如图 1-2 中方括内值所示。因此当该系统达稳定状态时,血浆与胃液二者总浓度之比为 1 000 : 1。对于 pK_a 为 4.4 的弱碱,这一比例正好倒转过来;如图 1-2 中显示药物在相应 pH 值中的主要状态。因此,在稳定状态下,酸性药物分布于膜的碱性一侧,碱性药物分布于膜的酸性侧——这就是一种叫作“离子的保留”(ion trapping) 的现象。这些问题对药物的吸收和排泄有密切关系,下面将作专门讨论。由于膜两侧 pH 值梯度使弱电解质在两侧建立起浓度梯度纯粹是一物理过程,不需要主动转运系统,所需要的是膜能选择性地使弱电解质的一种形式透过膜两侧的 pH 值梯度,而建立 pH 值梯度则是一个主动过程。

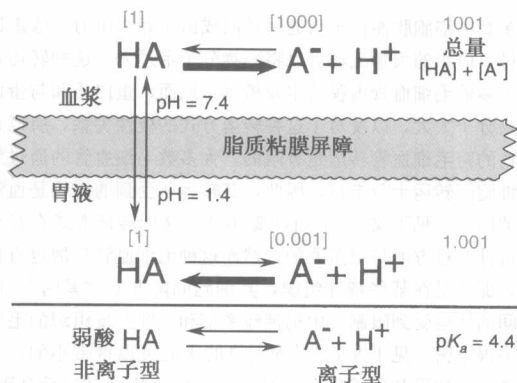


图 1-2 pH 值对于弱酸在血浆与胃液之间 (被脂质屏障隔开) 分布的影响

由载体介导的膜转运 药物的吸收和分布以被动扩散通过双层膜为主,还有更为主动和选择性的机制起着重要作用。主动转运的特点是具有选择性、同类物的竞争性抑制、需能、可饱和性和逆电化梯度移动。易化扩散 (facilitated diffusion) 是指一种由载体介导的、但不需能的转运过程,因此被转运的物质不能逆电化梯度移动。这种机制对特殊构象的药物可能是高度选择性的,对内源性化合物的转运是必需的,否则,单靠简单扩散通过生物膜,转运的速度就未免太慢了。另一方面,这种机制可作为一种屏障以保护细胞隔绝有毒物质。

有关的转运蛋白在细胞内往往以它们可以介导药物的摄取或外流的区域特异性的方式进行表达,而且,这种排列常常可以促进通过细胞的载体转运。因此,在肝脏中,一些具有不同底物特异性的位于基底外侧的转运蛋白参与胆酸和两亲性有机阳离子和阴离子的胆细胞摄取。一些类似的 ATP 依赖的转运蛋白参与这些物质在小

管膜外排至胆汁。在肠和肾小管也有类似的情况。在这些部位和脑毛细血管的内皮中的重要外流转运蛋白是 P-糖蛋白,它由多药耐药基因-1 (multidrug resistance-1, MDRI, 一种耐抗癌化疗药物的重要基因,见第 52 章) 所编码。位于肠细胞的 P-糖蛋白也可以限制被转运药物的吸收,因为它可以在药物经过被动扩散吸收后,将药物向外转运到肠管。

药物的吸收、生物利用度和给药途径

吸收描述了药物离开给药部位到作用部位的速率。然而,临床医生更关心的是生物利用度 (bioavailability) 而不是吸收。生物利用度是指药物到达作用部位或通向作用部位的生物体液 (biological fluid) 的量。例如,一个口服药物由胃和肠吸收可能被药物制剂形式或理化性质所限制。另外,在它进入体循环之前首先经过肝脏。如果该药物在肝中被代谢或分泌入胆汁,某些活性药物在它到达体循环和分布到作用部位之前将失活或被转化。如果肝脏对该药代谢或分泌能力很强,生物利用度则大大降低 (即所谓的首过效应)。这种生物利用度的降低受药物吸收解剖部位的影响;其他解剖学的、生理的和病理学的因素也能影响药物的生物利用度 (见下文)。理解这些条件就能正确地选择给药途径。

口服 (肠道内) 与肠道外给药 药物的给药途径要加以选择,为此了解各种不同给药途径的优缺点至关重要。为获得药物全身作用所采用的主要给药途径的特点列于表 1-1,以资比较。

口服是最常用的给药方法,也是最安全、最方便和最经济的方法。口服给药法的缺点有:某些药物的物理特性 (水溶性) 造成其吸收有限;由于药物对胃肠道黏膜刺激而引起呕吐;有些药物被消化酶或胃酸破坏;有食物或其他药物存在时,吸收和推进速度不规则;对某些患者则需要病人予以合作等。此外,胃肠道的药物在进入体循环之前,可被黏膜中的酶、肠内菌丛或肝脏所代谢。

肠道外注射给药和口服相比,具有某些突出的优点。有时为了保证药物以活性的形式吸收,则必须经肠道外途径给药。注射给药的吸收通常比口服时迅速可靠且可预测,因此能够较准确地选择有效剂量。急救时注射法给药尤其能解决问题。若患者意识消失不能合作或口服给药难以接受时,必须采用注射法给药。注射法给药亦有缺点。必须保持无菌以防感染,有误注入血管的可能,可伴有疼痛。若需要患者自己用药时,注射会有困难。费用是另一个需要考虑的问题。

口服 通常影响药物经胃肠道吸收的因素有吸收表面积、吸收部位的血流状况、药物的物理状态 (溶液、悬浮液或固体)、水溶液和药物在吸收部位的浓度等。因为多数药物从胃肠道吸收是被动过程,对于固体形式,药物的

表 1-1
常用给药途径的某些特点*

途 径	吸 收 方 式	特 殊 用 途	局 限 性 与 注 意 点
静脉注射	不需经过吸收,可产生即刻效应	适用于急救,可以调整剂量,高分子量的蛋白和肽类药物必须用此方法,适于给予大量液体和刺激性药物(经稀释)给药	产生不良反应的可能性大,一般需缓慢注射,不适用于油溶液或不溶性物质
皮下注射	水溶液吸收迅速,贮存型制剂吸收缓慢持久	适用于某些不溶性物质的混悬剂与植入固体小片	不适于大容量输液,有刺激型物质可引起疼痛或坏死
肌内注射	水溶液吸收迅速,贮存型制剂吸收缓慢持久	适用于中等量药液、油剂和某些刺激性药物	抗凝治疗过程中不宜采用。可能干扰某些诊断试验的结果判断(如肌酸磷酸激酶)
口服	吸收不恒定,取决于多种因素(见正文)	最方便、经济,一般比较安全	需要患者合作,对难溶性药物的利用度不恒定和不完全,吸收慢、不稳定,大量由肝和/或肠代谢

* 较详细的讨论及有关其他给药途径见正文。

溶解速度被吸收度所限制,特别是那些水溶性低的药物;当药物以非离子型及亲脂性形式存在时有利于吸收。这样,人们可能预料胃内的酸性环境有利于弱酸性药物的吸收,而小肠的碱性环境则有利于弱碱性药物的吸收。图 1-2 所显示的 pH 值分配概念显示弱酸性药物在胃 (pH 1-2) 比在小肠 (pH 3-6) 更易吸收,弱碱性药物相反。外推到比较两种生物膜(如胃和肠的上皮,那就过分简单化了)。然而,胃内具有一层厚的粘液覆盖的膜,它的表面积小(电阻高,胃的主要功能是消化)。相反,肠的上皮面积大约 200m² (电阻低,它的主要功能是有利于营养的吸收)。因此无论药物的性质如何,其在肠道的吸收比在胃的吸收要多。任何促进胃排空的因素似乎可以提高药物的吸收速率,而任何延迟胃排空的因素可能有相反的作用。

易被胃液破坏或引起胃刺激的药物有时制成包衣制剂给药。这种包衣制剂在酸性胃内容物中不易溶出,而某些肠包衣制剂也可能阻止药物在肠中的溶出,从而使药物吸收的很少。

控释制剂 药物的片剂或其他固体剂型的吸收率部分地取决于其胃肠道液体溶出度。这一因素是所谓控释、缓释、持续释放或长效药物制剂的根据。设计这些制剂的目的是让药物在 8 小时或更长时间内缓慢、均匀地被吸收。这些制剂的优点是比普通剂型减少了服药次数,(更为方便患者),药效可维持过夜,还可消除那种速释剂型常有的药物浓度峰值,从而降低了不良反应的发生率。

许多控释制剂具有以上一些理论上所预期的优点。然而这些产品也有一些缺点。通常,药物达到全身浓度的个体差异控释比速释制剂更大。在多次给药期间,控释制剂产生的药物最低有效浓度与速释制剂可能没有区别,虽然设计好的控释制剂出现低谷浓度的时间间隔更大些。控释有可能失败,这种事情一旦发生,由于控释制剂一次吸收的量是传统剂型所含剂量的几倍,其结果是药物的大量释放(dose-dumping)而引起毒性。控释制剂最适合半衰期短的药物(<4 小时),一些半衰期较长(>12 小时)的药物有时也被制成所谓的控释制剂。除非已被证明有特别的优点,通常,不给患者开这些更贵的制剂。

舌下给药 尽管口腔黏膜可供吸收的表面积不大,但对某些药物来说,经口黏膜吸收具有特殊的意义。例如将硝酸甘油含在舌下是有效的,因为它呈非离子型且脂溶性很高,吸收非常迅速。该药的作用也很强,只要吸收比较少量的分子就能生效。由于从口腔的静脉回流直接进入上腔静脉,这样就避免经肝脏迅速失活。从胃或小肠吸收的药物经门静脉送至肝脏,如果将常用的硝酸甘油片吞服,它在肝脏迅速代谢,不可能具有足量的活性硝酸甘油出现于全身循环。

直肠给药 因呕吐不能口服或病人意识消失时,直肠给药常是有用的。大约 50% 的药物可避开肝脏从直肠吸收,这样,直肠给药的肝脏首过代谢的作用少于口服给药。但直肠的吸收常不规则、不完全,而且许多药物对直肠黏膜具有刺激性。

肠道外注射给药 肠道外的主要给药途径是静脉内、皮下和肌内注射。从皮下和肌肉部位的吸收是由药物贮库顺浓度梯度向血浆简单扩散,吸收的速度受毛细血管膜的吸收面积和药物在组织间液中溶解度的限制。一些与脂溶性无关的分子是经内皮细胞膜内较大的水孔道(aqueous channels)无选择地扩散的。较大的分子如蛋白质则经淋巴管缓慢进入循环。

药物由任何途径进入体循环,不包括动脉内给药,在分布到身体的其他部位之前都在肺中被首过消除。对许多种药物来说肺是一个临时贮存部位,尤其是那些弱碱性药物和在血液 pH 值下非离子化型占主导的药物。肺也是一个过滤器,把由静脉注射给药进入的微粒过滤掉,当然肺也为挥发性物质提供一个消除部位。

静脉注射 静脉注射药物水溶液可以避免一些可能影响吸收的因素,可以准确地迅速地获得所需的血药浓度,这是用其他给药方法所不能做到的。在某些情况下,如进行外科诱导麻醉时,药物的剂量并不是事先定下来的,而是根据病人的反应随时加以调整。而且某些有刺激性的药物也只能用静脉注射法给药,因为血管壁对刺激相对不敏感,缓慢注入的药液可充分地循环血液所稀释。

这种给药方法既有一定优点，同时也有一定的缺点。药物因迅速在血浆和组织中达到较高浓度，容易出现不良反应，药物一经注入之后就无法撤除。反复注射有赖于静脉保持通畅。药物的油剂或能使血液成分沉淀或溶血的药物不应作静脉注射。静脉注射时通常要缓慢并密切注意病人的反应。

皮下注射 皮下注射是常用的给药方法。此法仅适用于对组织无刺激性的药物，否则可引起剧痛、坏死和溃疡形成。药物经皮下注射后吸收率均匀而缓慢，药效持久。此外，吸收率也可根据需要而适当改变，例如不溶性胰岛素混悬剂的吸收率比可溶性胰岛素要缓慢。在皮下注射的药液中加入血管收缩药可延缓吸收。以药物的固体小片植入皮下，其缓慢吸收可维持达数周或数月之久，有的激素就是采用这种方式给药。

肌肉注射 药物水溶液经肌肉注射后吸收十分迅速，注射部位的流速速度影响吸收速度，这可以通过局部热敷、按摩来加以调整。如大腿注射胰岛素后慢跑可出现血糖急剧下降，而由胳膊或腹壁注射时却见不到这种现象，因为跑步可以明显增加腿部的血流。通常将水溶性制剂注射到三角肌或股侧肌吸收速度比注射到臀大肌更快。对女性将药物注射到臀大肌吸收尤其缓慢，这是由于男性和女性的皮下脂肪分布不同造成的，因为脂肪组织不利于水溶性药物的分布。过胖或过瘦患者经肌肉或皮下注射给药可能表现出不寻常的吸收类型。如果以一种油溶液或将药物混悬于各种长效赋型剂中注射给药时，药物从肌肉注射部位缓慢、持久而均匀地吸收。抗生素就常以这种方式给药。刺激性药物不能皮下注射，有时可选用肌肉注射法。

动脉内注射 偶尔将药物直接注入动脉，目的是使药物的作用局限于特定的组织或器官。比如在肝癌和头颈部肿瘤治疗中。诊断药有时用这一途径给药，动脉内注射要谨慎小心，应由有经验的专人来。经此途径给药不出现药物的首过及肺清除效应。

鞘内注射 血脑屏障和血—脑脊液屏障常妨碍或减慢药物进入CNS。因此，若需要药物对脑膜或脑脊髓局部迅速发挥作用时，如脊髓麻醉或急性CNS感染，有时把药物直接注入脊髓蛛网膜下腔。脑瘤也可直接注射脑室给药。

经肺的吸收 如果不引起不适，气体和挥发性药物可以吸入，经肺上皮和呼吸道黏膜吸收。由于表面积大，药物迅速进入循环。麻醉药和其他治疗用气体药物吸收和排泄的原理将在第13、14和16章讨论。

此外，药物的溶液可被雾化，在吸入空气中形成细微小滴（气雾剂）。其优点是药物几乎立刻吸收入血，不出现肝首过效应，而且对肺部疾病患者可把药物用到需要发挥作用的局部。例如可以用这种方式治疗支气管哮喘（见第28章）。主要的缺点是剂量不好掌握，用法又较麻烦，必须有相当先进的手段（包括可测剂量的吸入器和更可靠的雾化器）来保证。

经肺吸收是某些麻醉药品和环境各种化学成分和物理状态的毒物进入体内的重要途径。吸入后可能发生局部与全身过敏反应。

局部用药 黏膜 将药物用于结膜、鼻咽、口咽、阴道、直肠、尿道和膀胱，主要是利用其局部作用，偶尔也为了达到吸收作用，例如把抗利尿激素用于鼻黏膜上，药物容易通过黏膜吸收。实际上，为达到局部作用的局部麻醉药有时可因迅速吸收而导致全身性中毒。

皮肤 药物都不易穿过完整的皮肤。药物穿过皮肤的吸收程度与其脂溶性成正比，因为表皮具有类脂质屏障的性质（见第65章）。但许多溶质容易透过真皮，故药物很易通过皮肤破损、烧伤或剥脱处吸收。炎症和其他增加皮肤血流的情况也促进吸收。脂溶性大的物质因通过皮肤吸收而造成中毒（如用有机溶剂配制的脂溶性杀虫剂）。将药物混悬于油性基质内，将这种制剂放在皮肤上用力搓擦可促进吸收，由于水性皮肤比干性皮肤有更大渗透性，所以改变剂型或用所谓封闭敷料亦增加药物的吸收。控释局部贴剂越来越常见。一种含有东莨菪碱的贴剂贴于耳后，因那里的体温和血流可增加吸收，释放足够的药物进入全身循环，可用于预防运动病。经皮雌激素替代疗法能产生雌二醇的低水平维持量，从而降低口服给药常出现的雌酮代谢物水平增高。

眼 局部用眼药主要为了产生局部作用（见第66章）。通过鼻泪管引流作用吸收的药物不产生首过肝消除。当 β 肾上腺素受体拮抗剂作为滴眼剂使用时，可能产生不需要的全身性药理作用。通常药物通过角膜吸收产生局部作用，角膜感染或损伤可以引起药物更快吸收。延长作用时间的眼药释放系统（如混悬剂和软膏）对眼病的治疗更有利。最新发展的一种眼嵌入剂（ocular inserts）提供了药物低剂量持续释放方法，几乎不因鼻眼管引流而损失，从而可减少副作用。

生物等价 (bioequivalence) 如果药品含有相同的活性成分并且浓度、剂型及给药途径亦相同叫做药理学等价 (pharmaceutical equivalence)。当两个产品在适当的试验条件下，活性成分生物利用的程度和速率没有明显差别时，叫做生物等价。由不同生产厂家生产的药物制剂，甚至是同一厂家生产的不同批号的制剂生物利用度有时也不一样，这些情况主要见于那些溶解度低、吸收缓慢的口服剂型。这是由于药物的晶型、颗粒大小或其他物理性质的差别在制剂的组方和生产中未严格控制的结果。这些因素影响药物剂型的崩解和药物的溶出，从而影响药物吸收的速率和长度。

不同药物制剂可能存在的生物不等价是一个令人关注的问题。加强质量管理就可将制剂之间不等价问题减至最低。

药物的分布

药物吸收或注入血流后可分布到细胞间液和细胞液中。药物分布的模式可反映出某些生理因素和药物的理化性质。心输出量、区域血流量和组织容积决定了药物进入组织的速度和数量。心、肝、肾、脑和其他灌注良好的器官在吸收后的几分钟内接受大部分药物。药物输送到肌肉、其他内脏、皮肤和脂肪比较缓慢，需经数分钟乃至数小时才在这些组织达到平衡，这就区分出药物分布的第二相，它亦受血流的限制，此相涉及的组织比第一相要广泛得多。除了血流分布的方式之外，还有一些因素决定药物向组织

扩散的速度。由于毛细血管内皮细胞膜(脑除外)有高度可通透性质,故向组织间隙的扩散很快。因此,组织分布决定于药物在血液和特定组织间的分配。此时脂溶性对药物摄取来说,和细胞内外的pH值梯度对弱酸或弱碱性药物的摄取一样,是重要的决定因素。然而,由于细胞内液与细胞外液二者的pH值差别不大(分别为7.0和7.4),这一因素对药物在浆膜两侧的浓度梯度的影响较小。

血浆蛋白质 许多药物可与血浆蛋白结合,对于酸性药物主要是与血浆白蛋白结合,对于碱性药物主要是与 α_1 -酸性糖蛋白结合,与其他血浆蛋白结合的一般比较少。这种结合通常是可逆的,偶尔亦与化学反应能力较强的药物(如烷化剂)以共价键结合。

被结合药物在血浆总药量中所占的百分数取决于药物的浓度、与结合部位的亲和力、以及结合位点的数目。可用简单的质量作用方程式描述游离型与结合型药物的浓度(见第2章)。药物在低浓度时(低于血浆蛋白-结合的解离常数),结合的百分数是结合位点浓度和解离常数的函数。药物在高浓度时(大于解离常数),结合的百分数是结合位点数目和药物浓度的函数。说明一个药物结合的具体程度仅适用于有限的浓度范围。附录2中给出的结合百分数仅仅适用于每种药物的治疗浓度范围。血浆蛋白结合的范围也可能影响疾病相关因子。例如继发于严重肝病或肾病综合征的低白蛋白血症会引起结合型药物下降,增加游离型部分。引起急性应答反应的情况(如癌症、风湿性关节炎、心肌梗死及克罗恩病)也会引起 α_1 -酸性糖蛋白水平上升而加强碱性药物的结合。

由于药物与血浆蛋白结合的选择性很低,许多具有相似理化性质的药物相互之间,以及和内源性物质之间,对于结合位点产生竞争作用。例如已知非结合型胆红素可被磺胺类以及其他有机阴离子与白蛋白的结合物中置换出来,增加新生儿发生胆红素性脑病的危险。但也没有必要过分强调由于药物相互之间对结合部位的竞争作用所引起的药物毒性。因为药物的反应无论是有效性还是毒性都是非结合型药物起作用,只有当药物的投入量(给药速率)或非结合型药物的消除改变时,处于稳定状态的非结合型药物浓度才发生改变(见平衡反应式1-1和本章后面的讨论)。这样,稳态非结合型药物的浓度不依赖于蛋白结合率。但对治疗指数窄的药物,给予一种置换药物引起的非结合型药物浓度的瞬时变化应引起注意。由药物之间对血浆蛋白结合部位竞争作用而产生的一个常见问题是错误地理解测得的药物血浆浓度,因为大多数试验方法不能区别游离型和结合型药物。

重要的是,药物与蛋白的结合可以限制药物在组织以及在其发挥作用部位的浓度,因为只有未结合的药物才能透过膜而达到平衡。相应的,在达到分布的平衡后(除非

涉及转运屏障),否则,一般说来,药物在细胞水分中的浓度与在血浆中的浓度相同。结合也限制了药物的肾小球滤过,因为这一过程并不即刻改变未结合药物在血浆中的浓度(水也被滤过了)。然而血浆蛋白结合一般并不限制肾小管分泌或生物转化,因为这些过程可降低未结合药物的浓度,并且迅速地伴随有药物-蛋白复合物的解离。药物转运和代谢也可受到血浆结合的影响,除非转运和代谢是高效的,以及以未结合的药物为基础而计算出来的清除率超过了器官血浆流量。在这种情况下,可将药物与血浆蛋白的结合看作是一种转运机制,这种机制通过将药物输送到消除部位而促进药物的消除。

组织贮库 不少药物在肌肉细胞和其他细胞内的浓度比细胞外液的高。例如长期服用抗疟药阿的平过程中,药物在肝脏的浓度可为血浆的数千倍。药物在细胞内的蓄积可能是主动转运的结果,更常见的是结合的结果。在组织中与药物起结合反应的通常是蛋白质、磷脂或核蛋白,一般是可逆性的。

脂肪贮库 许多脂溶性药物以溶解的状态贮存于中性脂肪中,肥胖人体内的脂肪含量高达50%,即使在饥饿致死时,脂肪也占体重的10%,因此脂肪对脂溶性药物起到重要的贮库作用。例如脂溶性高的巴比妥类药物硫喷妥钠在注射后3小时,高达70%的药物出现于机体脂肪中。不过脂肪是一种颇为稳定的贮库,因为它的血流相对地较少。

骨组织 四环素类抗生素(以及其他二价金属离子螯合剂)和重金属均可蓄积于骨组织中,这种蓄积是药物吸附在骨-晶表面,最后掺入晶格内。骨组织成为某些毒物(如铅或镉)缓慢释放的贮库,因此这些毒物的作用在停止接触后仍持续很久。骨髓质的局部破坏,也可导致其血流减少和贮库作用的延长,这是由于毒物与循环被隔绝起来的缘故,这样又会进一步加重直接对骨组织的局部损害。这就形成了骨组织与毒物接触愈多,毒物消除愈慢的恶性循环。

重新分布 药物作用的终止通常靠生物转化和排泄,但亦可能是药物从它的作用部位重新分布(redistribution)至其他组织或部位的结果。重新分布作为终止药物作用的因素,主要发生于快速静脉注射或吸入那些作用于脑或心血管系统的高度脂溶性药物。在这方面的一个很好的例子是应用静脉麻醉药硫喷妥(一种高度脂溶性药物)。因为脑的血液供应非常充足,以致在静脉注射后一分钟之内脑中就达到了最高浓度。注射结束后,由于硫喷妥扩散至其他组织(如肌肉),其血浆浓度下降。脑中的药物浓度随血浆浓度而变化,因为该药很少与脑的组成成分结合。因此,麻醉作用开始迅速,但其结束也快。这两者均与脑中的药物浓度有直接的关系。

中枢神经系统和脑脊液 药物从血流向中枢神经系统的分布是独特的,因为存在着限制药物进入这一重要部位的功能性屏障。其原因之一是脑毛细血管上皮细胞具有连续性的紧密连接;因此,药物之透入脑取决于跨越细胞而

不是取决于细胞之间的细胞间转运。毛细血管周围的神经胶质细胞的这种独特的特点也与血-脑屏障有关。在脉络丛也有类似的血-脑脊液 (CSF) 屏障 (上皮细胞例外, 因为它们紧密地连接, 而内皮细胞不是)。结果, 未离子化的和未结合的药物的脂溶性就成为其被脑摄取的重要决定因素, 亲脂性越高越易于通过血-脑屏障。这种情况常被用于药物设计以改变脑分布, 例如, 无镇静作用的抗组胺药在脑的浓度远远低于抗组胺类药物的其他药物。越来越多的证据也表明药物可以通过特异的摄取转运蛋白 (在正常情况下它们参与将营养物和内源性物质从血液向脑和 CSF 转运) 而进入中枢神经系统。最近, 已发现在功能性血-脑屏障中的另外的重要因素也涉及膜转运的蛋白, 那就是在脑毛细血管内皮细胞的外流性载体。在这方面最重要的是 P-糖蛋白, 通过将不允许通过的药物与拟透过的内皮细胞结合而起作用或是通过将已进入脑的药物采用其他方式使之排除而起作用。在脑, 这种转运可能起到使它避开药理学反应 (当药物在血中的浓度相当高, 而使脑中浓度大大低于有作用的浓度) 的作用; 在其他组织 (如睾丸), P-糖蛋白也有类似的表现。HIV 蛋白分解抑制剂 (Kim et al., 1998) 显然存在这种情况。在脉络丛还存在可以将药物主动分泌至 CSF 的外运性转运蛋白。不论药物是否被特异的转运蛋白泵出 CNS 或经扩散而回到血液, 药物也可以随着大流量的 CSF 通过蛛网膜绒毛排出 CNS。总之, 血-脑屏障的功能可以很好地维持; 然而, 脑脊膜和脑有炎症时, 可以增加局部通透性。同样重要的是血-脑屏障可能有利于调节以加强脑部感染或脑瘤的治疗。然而, 迄今为止还未能找到能用于临床的手段。

药物通过胎盘的转运 由于药物可能引起先天性异常, 所以了解药物通过胎盘的转运原理是重要的。临产前用药也能对新生儿产生不良反应。脂溶性、血浆结合范围、弱酸或弱碱性药物的离子化程度都是重要的一般决定因素。已如前述。胎儿的血浆 ($\text{pH} 7.0 \sim 7.2$) 比母体血浆 ($\text{pH} 7.4$) 稍呈酸性, 因此脂溶性的非离子型药物容易从母体循环进入胎儿血液。在大脑, 血脑屏障上的 P-糖蛋白作为外排转运子可防止胎儿接触有毒物质。但是认为胎盘是药物屏障的看法是不正确的, 较为恰当的估计是, 基本上母亲应用的所有药物至少在在一定程度上都能影响胎儿。

药物的排泄

药物可以通过排泄其原型药物或转化为代谢产物自机体消除。排泄器官, 也包括肺, 消除极性药物比消除高脂溶性的药物更为有效。因此, 脂溶性药物在它们未被代谢为更为极性的化合物之前, 不能很好地被消除。

肾脏是排泄药物及其代谢物的最重要器官。从粪便排

泄的药物主要是那些口服后未被吸收的药物或是从胆排到肠道或直接排入肠道而不再吸收的药物代谢物。药物自乳汁的排泄也是很重要的, 这不仅是由于其消除量, 而且还由于它是受乳婴儿的药物不良反应的重要来源。肺排泄也很重要, 主要是因为它可排泄麻醉药气体或蒸气 (见第 13、第 14 和第 16 章); 偶尔, 亦有少量的其他药物或代谢物从这一途径排泄。

肾排泄 药物和代谢物从尿中排出涉及三个过程: 肾小球滤过、肾小管主动分泌和肾小管被动再吸收。肾的全部功能的改变一般均可同样程度地影响这三个过程。新生儿的肾功能与其体表面积相比是低下的, 但在初生后数月即可迅速发育成熟。肾功能在成年期能逐年渐降, 每年约 1%, 因而到老年期一般均存在不同程度的障碍。

通过滤过进入肾小管腔的药物量取决于肾小球的滤过率以及药物与血浆蛋白结合的程度, 只有未结合的药物可以被滤过。在近端小管, 主动的、载体介导的肾小管分泌也可以将药物排至管内的液体。但位于尖端刷状缘膜的转运蛋白, 如 P-糖蛋白和 2 型多药耐受相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein-type 2, MRP2) 对两性阴离子和相应的结合的代谢物 (如葡萄糖醛酸盐、硫酸盐和谷胱甘肽加合物) 的分泌也起到很大作用。类似的、但更有选择性的有机阳离子的转运系统涉及到有机碱类的分泌。主要位于远端小管的膜转运蛋白也能使任何主动再吸收的药物从肾小管腔回到全身循环。然而, 大多数的这种重吸收均发生于阴离子的扩散。

在近端或远端小管, 非离子化型的弱酸和弱碱可进行纯粹的被动再吸收。水与钠离子或其他有机离子的重吸收可以建立使反扩散的浓度梯度。因为, 离子型的弱电解质很难透过肾小管细胞。这些药物的被动重吸收是 pH 值依赖性的。当将肾小管的尿液改变为更碱性时, 弱酸则排泄得更快和更多, 主要是因更易离子化和减少了再吸收所致。当将肾小管尿液变为更酸时, 则弱酸的排泄减少。碱化或酸化尿液对弱碱的排泄有相反的反应。在抢救药物中毒时, 可以采取使尿液酸化或碱化以加速某些药物的排泄。无论如何改变尿的 pH 值, 其所引起的药物排泄的明显改变取决于所改变的 pH 值的程度和持续时间以及取决于 pH 值依赖的被动再吸收与药物总排泄量的关系。pK_a 值与尿的 pH 值范围 (从 5~8) 一样的弱酸和弱碱, 这种影响最大。然而, 有些弱酸, 例如水杨酸, 当碱化尿液时 (例如当尿的 pH 值从 6.4 变为 8.0) 其排泄可增加 4~6 倍。其未解离型药物可从 1% 降至 0.04%。

胆汁和粪便排泄 类似于肾的排泄系统也存在于肝细胞的小管膜, 它们可以主动地将药物或代谢物排入胆汁。P-糖蛋白可转运过多的两亲的、脂溶性药物, 而 MRP2 则主要涉及被结合的药物代谢物 (谷胱甘肽结合物、葡萄糖