



普通高等教育“十三五”规划教材
中国科学院教材建设专家委员会规划教材

供药学、药物制剂、临床医学、临床药学、中药学、护理学、预防医学、卫生事业管理学、
制药工程、医药营销等专业使用

药理学

主 编 李建恒



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
中国科学院教材建设专家委员会规划教材

供药学、药物制剂、临床医学、临床药学、中药学、护理学、预防医学、卫生事业管理学、制药工程、医药营销等专业使用

药 理 学

主 编 李建恒
副主编 王恩军 刘会芳
编 委 (以姓氏笔画为序)
王恩军 (河北大学)
王银叶 (北京大学)
朱 蕾 (中国医学科学院北京协和医学院)
刘会芳 (河北大学)
刘 莉 (河北大学)
李少春 (河北大学)
李建恒 (河北大学)
张 喆 (河北大学)
耿 仙 (河北大学)
郭 磊 (中国医学科学院基础医学研究所)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

2018年1月,教育部发布《普通高等学校本科专业类教学质量国家标准》(以下简称《国标》),《国标》的发布对各高校人才培养方案的制定尤其是专业课教材的内容提出了明确要求,本教材正是为了适应《国标》的新要求而编写的。本教材以《国标》为指南,紧跟药理学研究前沿的最新进展,淘汰陈旧过时的理论和内容,补充学科新理论、新方法和新药物,在传统内容基础上,更新达到了30%以上;结合临床常见病和多发病,增加了案例及思考题。

本书可供普通高等医药院校本科生使用,也可供住院医师、全科医师规范化培训及研究生考试参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 李建恒主编. —北京:科学出版社, 2019.1
普通高等教育“十三五”规划教材·中国科学院教材建设专家委员会规划教材
ISBN 978-7-03-059589-8

I. ①药… II. ①李… III. ①药理学-高等学校-教材 IV. ①R96

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第262771号

责任编辑:王超 李国红 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:张欣秀 / 封面设计:陈敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京虎彩文化传播有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年1月第一版 开本:850×1168 1/16

2019年1月第二次印刷 印张:20

字数:679 000

定价:69.80元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

2018年1月,教育部发布《普通高等学校本科专业类教学质量国家标准》(以下简称《国标》),这是向全国乃至全世界发布的我国第一个高等教育教学质量国家标准,与全世界重视人才培养质量的发展潮流相一致,对建设有中国特色、世界水平的高等教育质量标准体系具有重要的标志性意义。《国标》涵盖了普通高校本科专业目录中全部92个本科专业类、506个专业,涉及全国高校56000多个专业点。《国标》把握三大原则:第一,突出学生中心,注重激发学生的学习兴趣 and 潜能,创新形式、改革教法、强化实践,推动本科教学从“教得好”向“学得好”转变;第二,突出产出导向,主动对接经济社会发展需求,科学合理设定人才培养目标,完善人才培养方案,优化课程设置,更新教学内容,切实提高人才培养的目标达成度、社会适应度、条件保障度、质保有效度和结果满意度;第三,突出持续改进,强调做好教学工作要建立学校质量保障体系,要把常态监测与定期评估有机结合,及时评价、及时反馈、持续改进,推动教育质量不断提升。《国标》的发布对各高校人才培养方案的制定尤其是专业课教材的内容提出了明确要求,本教材正是为了适应《国标》的新要求而编写的。

药理学是医学、药学等多个专业的必修课程,也是医师、药师工作中的必要参考科目。应科学出版社的邀请,我们组织了北京大学、中国医学科学院北京协和医学院、中国医学科学院基础医学研究所、河北大学等国内著名高校、科研院所的多年在教学一线工作、具有丰富教学经验的专家、教授编写了这本案例版《药理学》教材。新版教材在编写、修订的过程中,始终贯彻“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的要求,并在传统内容的基础上,进行了如下改变:

1. 符合《国标》要求,教材内容有利于提高人才培养的目标达成度、社会适应度、条件保障度、质保有效度和结果满意度。

2. 紧跟药理学研究前沿的最新进展,淘汰陈旧过时的理论和内容,补充新理论、新内容和新药物,更新内容达到了30%以上。

3. 为指导临床合理用药,增加了药物相互作用及禁忌证的介绍。

4. 为提高学生临床基本技能,提倡以问题为导向的学习模式,在每章末尾,结合临床常见病和多发病,增加了案例及思考题。

5. 为满足药学人员职业培训、考试的需要,内容涵盖了执业药师、执业医师及研究生考试的相关知识。

本教材主要供普通高等院校供药学、药物制剂、临床医学、临床药学、中药学、护理学、预防医学、卫生事业管理学、制药工程、医药营销等专业本科生使用,也可供住院医师、全科医师规范化培训及生命科学、化学等相关学科专业学生选修和参考使用。

限于我们的学识和水平,任务繁重,书中的不足之处在所难免,恳请各位读者给予批评指正。

编 者

2018年3月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪言.....1	第二节 量效关系.....18
第一节 药理学概述.....1	第三节 药物作用机理.....20
第二节 药物.....2	第四节 受体.....21
第二章 药动学.....5	第四章 影响药物作用的因素.....25
第一节 药物的体内过程.....5	第一节 机体方面因素.....25
第二节 药动学模型与速率过程.....9	第二节 药物方面因素.....27
第三章 药效学.....16	第三节 合理用药原则.....28
第一节 药物作用和效应.....16	

第二篇 外周神经系统药理学

第五章 传出神经系统药理概论.....29	第二节 N受体拮抗药.....43
第一节 传出神经系统的递质.....29	第八章 拟肾上腺素药.....46
第二节 传出神经系统的受体及效应.....30	第一节 化学和构效关系.....46
第三节 传出神经系统药物的基本作用 及分类.....31	第二节 α 、 β 受体激动药.....47
第六章 拟胆碱药.....33	第三节 α 受体激动药.....51
第一节 胆碱受体激动药.....33	第四节 β 受体激动药.....52
第二节 抗胆碱酯酶药.....35	第九章 肾上腺素受体拮抗药.....54
第七章 胆碱受体拮抗药.....40	第一节 α 受体拮抗药.....54
第一节 M受体拮抗药.....40	第二节 β 受体拮抗药.....56
	第十章 局部麻醉药.....60

第三篇 中枢神经系统药理学

第十一章 中枢神经系统药理学概论.....63	第十四章 抗癫痫药及抗惊厥药.....75
第一节 中枢神经系统的细胞学基础.....63	第一节 抗癫痫药.....75
第二节 中枢神经递质及其受体.....64	第二节 抗惊厥药.....79
第三节 中枢神经系统药理学特点.....66	第十五章 抗精神失常药.....80
第十二章 全身麻醉药.....67	第一节 抗精神病药.....80
第一节 吸入性麻醉药.....67	第二节 抗躁狂症药.....84
第二节 静脉麻醉药.....69	第三节 抗抑郁药.....84
第三节 复合麻醉.....69	第十六章 镇痛药.....89
第十三章 镇静催眠药.....70	第一节 阿片生物碱类.....89
第一节 苯二氮草类.....70	第二节 人工合成的阿片类镇痛药.....91
第二节 巴比妥类.....72	第三节 阿片受体拮抗药.....92
第三节 其他镇静催眠药.....73	

第十七章 治疗中枢神经系统退行性疾病的药物	94	第一节 主要兴奋大脑皮质的药物	104
第一节 治疗帕金森病药	94	第二节 主要兴奋延髓呼吸中枢的药物	106
第二节 治疗阿尔茨海默病药	100	第三节 主要兴奋脊髓的药物	107
第十八章 中枢兴奋药和促进脑功能恢复药	104	第四节 新型中枢兴奋药	108
		第五节 促进脑功能恢复药	108

第四篇 自体活性物质药理学

第十九章 解热镇痛抗炎药与抗痛风药	113	第三节 抗组胺药	123
第一节 概述	113	第二十一章 影响其他自体活性物质的药物	125
第二节 常用的解热镇痛抗炎药	115	第一节 5-羟色胺和影响 5-羟色胺药	125
第三节 抗痛风药	120	第二节 脂质衍生物	127
第二十章 组胺与抗组胺药	122	第三节 一氧化氮及其供体与抑制剂	129
第一节 组胺	122	第四节 腺苷	130
第二节 组胺受体激动药	123	第五节 血管活性肽	131

第五篇 心血管系统药理学

第二十二章 肾素-血管紧张素系统药理	134	第四节 其他抗心绞痛药物	165
第一节 肾素-血管紧张素系统	134	第二十七章 治疗充血性心力衰竭药	166
第二节 血管紧张素转换酶抑制剂	135	第一节 强心苷类	166
第三节 AT ₁ 受体拮抗药	137	第二节 利尿药	170
第二十三章 离子通道阻滞药	139	第三节 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗药	170
第一节 离子通道概论	139	第四节 β 受体拮抗药	172
第二节 作用于离子通道的药物	141	第五节 其他治疗充血性心力衰竭药	172
第三节 钙通道阻滞药	142	第二十八章 抗心律失常药	174
第二十四章 利尿药与脱水药	145	第一节 心律失常的电生理学基础	174
第一节 利尿药	145	第二节 抗心律失常药物的作用机理及分类	175
第二节 脱水药	150	第三节 常用抗心律失常药物	176
第二十五章 抗高血压药	152	第二十九章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	182
第一节 常用抗高血压药物	152	第一节 概述	182
第二节 其他抗高血压药物	155	第二节 调血脂药	182
第三节 抗高血压药物的合理应用	159	第三节 抗氧化剂	186
第二十六章 抗心绞痛药	161	第四节 其他类	187
第一节 硝酸酯类及亚硝酸酯类	162		
第二节 钙通道阻滞药	164		
第三节 肾上腺素 β 受体拮抗药	164		

第六篇 呼吸、消化与造血系统药理学

第三十章 作用于呼吸系统的药物	188	第三十一章 作用于消化系统的药物	194
第一节 平喘药	188	第一节 治疗消化性溃疡的药物	194
第二节 镇咳药	192	第二节 消化功能调节药	199
第三节 祛痰药	193	第三节 利胆药	202

第三十二章 作用于血液系统的药物	204	第五节 血容量扩充药	209
第一节 抗凝血药	204	第三十三章 抗贫血药与生血药	211
第二节 抗血小板药	206	第一节 抗贫血药	211
第三节 纤维蛋白溶解药	208	第二节 造血生长因子	212
第四节 促凝血药	208		

第七篇 内分泌系统药理学

第三十四章 肾上腺皮质激素类药物	214	第一节 雌激素类药及抗雌激素药	230
第一节 糖皮质激素	215	第二节 孕激素及抗孕激素药	232
第二节 盐皮质激素	219	第三节 雄激素及抗雄激素药	233
第三节 促皮质素及皮质激素抑制药	219	第四节 避孕药	234
第三十五章 胰岛素与其他降血糖药	221	第三十八章 子宫平滑肌兴奋药与抑制药	237
第一节 胰岛素	221	第一节 子宫平滑肌兴奋药	237
第二节 口服降血糖药	222	第二节 子宫平滑肌抑制药	238
第三节 以胰高血糖素样肽-1为作用靶点的药物	224	第三十九章 影响骨代谢的药物	239
第三十六章 甲状腺激素与抗甲状腺药	226	第一节 概述	239
第一节 甲状腺激素	226	第二节 骨吸收抑制药	239
第二节 抗甲状腺药	227	第三节 骨形成促进药	241
第三十七章 性激素类药物与避孕药	230	第四节 骨矿化促进药	242

第八篇 抗病原生物药理学

第四十章 抗菌药物概论	244	第一节 磺胺类抗菌药	265
第一节 概述	244	第二节 喹诺酮类	266
第二节 抗菌药的作用机理	245	第三节 噁唑烷酮类抗菌药	268
第三节 细菌的耐药性	246	第四十六章 抗结核病与抗麻风病药	271
第四节 药动学/药效学参数与抗菌治疗方案优化	247	第一节 抗结核病药	271
第五节 抗菌药的合理应用	247	第二节 抗麻风药	274
第四十一章 β -内酰胺类抗生素及其他作用于细菌细胞壁的抗生素	250	第四十七章 抗真菌药	276
第一节 β -内酰胺类抗生素	250	第四十八章 抗病毒药	282
第二节 其他作用于细胞壁的抗生素	254	第一节 抗流感病毒药	282
第四十二章 大环内酯类及林可胺类	256	第二节 抗疱疹病毒药	284
第四十三章 氨基糖苷与多黏菌素类抗生素	259	第三节 抗人类免疫缺陷病毒药	284
第一节 氨基糖苷类	259	第四节 抗肝炎病毒药	287
第二节 多黏菌素类	260	第四十九章 抗寄生虫病药	289
第四十四章 四环素与氯霉素类抗生素	262	第一节 抗疟药	289
第一节 四环素类	262	第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	291
第二节 氯霉素类	263	第三节 抗血吸虫病药	292
第四十五章 人工合成抗菌药	265	第四节 驱肠虫药	292
		第五节 抗丝虫病药	293

第九篇 抗肿瘤与免疫系统药理学

第五十章 抗恶性肿瘤药.....	295	第三节 靶向抗肿瘤药.....	301
第一节 肿瘤细胞生物学与药物治疗的 关系	295	第五十一章 影响免疫功能的药物.....	305
第二节 细胞毒类抗肿瘤药物	296	第一节 免疫抑制药.....	305
		第二节 免疫调节剂.....	309

第一篇 总 论

第一章 绪 言

第一节 药理学概述

一、药理学基本概念

药理学 (pharmacology) 是研究药物与生物体 (organism) 之间相互作用规律和机理的一门科学。生物体包括机体 (body) 和病原体 (pathogen)。其研究的对象主要是人和动物, 其次是病原体。药理学是基础医学与临床医学、医学与药学之间的桥梁学科。药理学为防治疾病和合理用药提供基本理论、基本知识和科学的思维方法。

药理学的学科任务: ①阐明药物作用机理、改善药物质量、提高药物疗效、为临床合理用药提供理论依据; ②开发新药、发现药物新用途; ③药理学的理论和研究进展为其他相关学科的研究提供重要的科学资料推动生命科学发展。

药理学的学科特点: ①基础与临床结合, 药学与医学相结合, 它以医学基础学科 (生理学、生物化学、病理学、病原微生物学、病理生理学、解剖学) 为基础, 为临床各科用药奠定基础, 以药学为背景将医学与药学联系起来, 有桥梁课之称; ②理论和实践相结合, 在理论指导下进行临床实践; ③科学与法律法规相结合, 药物从研究到应用除了要尊崇科学规律以外, 还必须遵守法律法规, 更好地、合法地、全方位地满足公众健康医疗需求。

医学生学习药理学的目的: ①掌握药物的性状、作用及机理, 合理使用药物; ②正确认识药物对机体的利弊, 保障患者的生命安全; ③对应用药物后出现的各种反应和变化能够给出科学的解释, 并制定合理的应对举措。

二、药理学研究内容

(一) 药物效应动力学

药物效应动力学 (pharmacodynamics, 简称药效学): 研究药物对机体的作用, 包括药物的药理作用、作用机理等, 即研究机体在药物影响下发生的生理、生化变化及发生这种变化的机理。

(二) 药物代谢动力学

药物代谢动力学 (pharmacokinetics, 简称药动

学): 研究机体对药物的作用, 包括药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程, 特别是血药浓度随时间变化的规律, 即研究机体对药物的处置过程及规律。

(三) 影响药效学和药动学的因素

影响药效学和药动学的因素主要来自两方面, 机体的影响和药物的影响。机体方面例如, 年龄、性别、遗传因素等; 药物方面如药物的溶解度、给药途径、剂型等。

三、药理学研究方法

药理学研究的方法主要是临床观察和动物实验, 在严格控制的条件下对人、动物及病原体进行各种指标的观察和测定, 分析结果, 发现规律和阐明原理。

药理学是一门实践性很强的学科, 根据研究对象不同分为基础药理学和临床药理学。基础药理学以动物为研究对象, 其研究方法分为: ①实验药理学方法, 以清醒或麻醉的健康动物为研究对象, 研究药物在动物体内和体外的药物效应、毒性和药物代谢情况; ②实验治疗学方法, 以病理模型动物为研究对象, 观察药物治疗疾病的情况、毒性反应和药物代谢情况。临床药理学是以人为研究对象, 采用临床药理学方法: 以健康志愿者或患者为研究对象, 研究药物的效应、不良反应、代谢过程、药物相互作用并进行药物的疗效和安全性评价, 促进新药开发, 推动药物治疗学发展, 确保合理用药。

药理学研究水平包括整体、器官或组织、细胞、亚细胞、分子水平等, 因此将药理学实验划分为在体实验 (*in vivo*) 和离体实验 (*in vitro*), 前者包括整体实验, 后者包括器官至分子的实验。

四、药理学发展简况

从远古时代起, 人类就从生产、生活的经验中积累了丰富的医药实践经验。药物的历史可追溯到五六千年以前。我国早在公元一世纪前后就著有《神农本草经》, 全书记载药物 365 种, 其中不少药物仍沿用

至今。唐代的《新修本草》是我国第一部政府颁发的药典, 收载药物 884 种。明朝医药学家李时珍汇集 16 世纪以前 800 余种先贤典籍, 于公元 1596 年写成药学巨著《本草纲目》。全书约 190 万字, 共 52 卷, 收载药物 1892 种, 方剂 11 000 余条, 插图 1160 幅。该书在药物发展史上具有重要意义, 至今仍然是医药领域的重要参考书。

近代药理学产生于 19 世纪初, 在化学和实验生理学不断发展的基础上, 建立了实验药理学整体动物水平的研究方法, 在 19 世纪 20 年代开始了器官药理学研究。药理学作为一门独立学科是从德国的 R.Buchheim 开始的, 他创建了第一个药理实验室, 写出了第一本药理学教科书。其学生 O.Schmieberg 继续发展了实验药理学, 研究药物的作用部位, 开创了器官药理学。英国生理学家 J.N.Langley 是第一位提出受体概念的科学家, 之后受体理论不断地完善, 成为推动药理学发展的强大动力。德国微生物学家 P.Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新肿凡纳明, 开创了化学治疗的新纪元。

英国科学家 A.Fleming 从青霉素菌的培养液中发现了青霉素, 使化学治疗进入了抗生素时代。随着有机化学和实验医学的发展, 药物的研究和发展进入了一个崭新的阶段。这一阶段突出的成就是从原来具有治疗作用的植物来源的药物中分离得到了纯度较高的有效成分, 如吗啡、阿托品(atropine)、可卡因和奎宁等。

20 世纪 30~50 年代是现代药理学新药发展的黄金时代。现在临床上常用的几类药物, 如磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物及维生素类药物, 其中许多药物均是在这一时期研制开发的。20 世纪中叶起自然科学技术蓬勃发展, 生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学的进展, 使实验医学有了重大突破。药理学在众多学科共同发展、相互渗透、分化融合中也逐渐形成了自身的发展。药理学分支学科从交叉角度上讲, 有基础药理学、临床药理学、分子药理学、中药药理学、遗传药理学、生化药理学、时间药理学等; 从系统角度上讲, 有神经精神药理学、心血管药理学、内分泌药理学、化疗药理学、抗炎免疫药理学等; 从应用角度上讲, 有医用药理学、护用药理学、眼科药理学等。

预计随着分子生物学和细胞生物学的发展及结构生物学的兴起, 药理学研究将会取得更深层次的成就, 其研究热点包括受体的三级结构、受体及其亚型的克隆和结构研究、受体与配体结合位点的三维构象及结合机理研究、高选择性受体及其亚型的配体研究和基因敲除技术研究等。

五、药理学学习方法

(一) 以医学基础学科知识为依托

药理学是一门综合性功能学科, 涉及内容除了数学、物理和化学公共基础知识以外, 更多的是医学基础知识。其基本理论与生理学、生物化学、微生物学、病理学、病理生理学等医学基础学科密切相关。结合每类药物复习有关的医学基础知识, 对于掌握药物的作用和作用机理都会产生明显的效果。

(二) 以临床实践为辅助

药理学学科的应用性很强。结合病例学习, 灵活掌握药物的药理作用、机理、不良反应、禁忌证、配伍用药等知识, 实现安全有效合理用药。

(三) 重视药理学实验

药理学实验是药理学的重要组成部分。药理学实验可以使一些概念、规律和结论更形象化, 有利于医学、药学学生技术能力和综合素质的培养。

(四) 重视药理学知识的纵向与横向联系

在药理学各章节中有重点药或代表药。掌握代表药的特性, 对于同类药物可以达到举一反三的效果。在临床应用中还应注意同类药物之间的区别, 规范合理高效用药。

第二节 药 物

药物(drug)是指可以预防、诊断、治疗疾病的物质。在理论上说, 凡能影响机体器官生理生化功能和(或)细胞代谢活动的物质都属于药物范畴, 包括避孕药和保健药。药品(medicine)指原料药(化学药、生物药、天然药)制成一定的剂型, 可供临床应用的药物。

一、药物分类

(一) 按药物自然状态分类

按药物的自然状态分为天然药、化学药和生物药三类。天然药指存在于自然界中对机体疾病有防治效果的植物、矿物、动物等。化学药指人工合成、半合成或从某些天然药中提取的单一成分的药物。生物药指由生物体中的组织或体液等生物材料制备而成的药物, 如血液制品、蛋白制品、疫苗、菌苗等。

(二) 按药物管理分类

按药物的管理分为普通药和特殊药两类。普通药指由医药卫生单位生产、管理和经营的药物。特殊药指由国家药品行政管理部门和有关部门指定的单位生产、管理和经营的药物, 这类药包括麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品。特殊药品按国家制定

的《特殊药品管理办法》进行管理。

（三）按药物产地分类

按药物产地不同分为国产药和进口药两类。国产药指经国家药品行政主管部门批准的境内注册药厂生产的药物。进口药指在中华人民共和国境外生产的经国家药品行政主管部门批准可以在境内使用的药物。进口药按国家制定的《进口药品管理办法》进行管理。

（四）按药物使用分类

按药物的安全性、有效性原则，依照其品种、规格、适应证、剂量及给药途径等不同，将药品分为处方药和非处方药两类。处方药（prescription drug, Rx）指必须凭执业医师处方才可调配、购买和使用的药品。非处方药（nonprescription drug）指不需要凭医师处方即可自行判断、购买和使用的药品。在国外又称之为“柜台药”（over the counter），简称 OTC。处方药和非处方药不是药品本质的属性，而是管理上的界定，需要经过国家药品监督管理部门批准。非处方药需符合安全性、有效性、稳定性、方便性、经济性等要求才能获得批准。非处方药主要是用于治疗各种消费者容易自我诊断、自我治疗的常见轻微疾病。

（五）按医疗保险分类

按医疗保险分为医保用药和非医保用药。医保用药是指基本医疗保险用药，以《国家基本医疗保险药品目录》为依据，坚持临床必需、安全有效、价格合理、使用方便、市场能够保证供应、医疗保险能支付得起的药品。

二、药品标示

（一）药物名称

药品有通用名、化学名、药品名、商品名等。通用名为药物的正名，按国家药品行政部门颁布的药品命名原则命名，分中文、英文和拉丁文。化学名按化学结构命名。药品名按其制剂命名。商品名是由药品生产厂家命名，经药品监督管理部门核准的产品名称，在一个通用名下，由于生产厂家不同可有多个商品名称。以普萘洛尔为例，其通用名为普萘洛尔（propranolol），化学名为 1-异丙氨基-3-（1-萘氧基）-2-丙醇基，药品名为盐酸普萘洛尔注射液，商品名为心得安。此外，药物名称还有别名和代号。

（二）批准文号

生产的新药或者已有国家标准的药品，须经国务院药品监督管理部门批准，并在批准文件上规定该药品的专有编号，此编号称为药品批准文号。药品生产企业在取得药品批准文号后，方可生产该药品。

药品批准文号格式：国药准字+1 位字母+8 位数字，试生产药品批准文号格式：国药试字+1 位字母+8 位数字。

（三）批号

生产单位在药品生产过程中，将同一次投料、同一次生产工艺所生产的药品用一个批号来表示。批号表示生产日期和批次，可由批号推算出药品的有效期和存放时间的长短，同时便于药品的抽样检验。

（四）有效期

有效期是指药品在一定的储存条件下，能够保持质量的期限。以有效月份最后一天为到期日。有的标示为失效期，以标示月份的第一天为到期日。

（五）包装

包装指在流通中，为保护药品、方便储运、促进销售，按一定技术方法而采用的容器、材料及辅助物的总体名称。

（六）药品说明书

药品说明书是载明药品的重要信息的法定文件，是选用药品的法定指南。新药审批后的说明书，不得自行修改。药品说明书的内容应包括药品的品名、规格、生产企业、药品批准文号、产品批号、有效期、主要成分、适应证或功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项，中药制剂说明书还应包括主要药味（成分）性状、药理作用、贮藏等。

三、新药的开发与研究

新药（new drugs）是指未曾在中国境内外上市销售的，化学结构、药品组分和药理作用不同于现有药品的药物。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应症的药品，不属于新药，但药品注册按照新药申请的程序申报。

新药研究过程主要包括临床前研究和临床研究。

临床前研究包括药学、药理学研究等内容，要经过创新和开发两个阶段。创新阶段，要确定大量合成的有机化合物和分离提纯的天然产物的有效成分，在有效的病理模型上进行随机筛选，从而发现具有进一步开发价值的化合物。该化合物称之为先导化合物（lead compound）。开发阶段，以先导化合物为基础，研究构效关系，并按国家关于新药审批办法的有关规定进行工艺学研究、制剂研究、质量控制、药理学评价等。涉及的学科包括天然药物化学、微生物药物化学、合成药物化学、药理学、药剂学、制药工程、药物分析等。

临床研究有四期。I 期临床试验：初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药动学，为制订给药方案提供依据。II

期临床试验：治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，也包括为III期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机双盲法对照临床试验。III期临床试验：治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机双盲法对照试验。IV期临床试验：新药上市后应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

为了更好地控制新药研发过程中的临床风险，使更多的有效化合物能够尽快上市，美国食品和药物监督管理局（FDA）在2006年发布了探索性IND研究

指导原则，也就是我们所说的临床I期前研究，即0期临床试验。0期临床试验是指活性化合物在完成临床前试验后，正式进入临床试验之前，允许研制者使用微剂量（一般不大于100 μg ，或小于1%的标准剂量）在少量人群（6人左右，健康志愿者或者患者）中进行药物试验以收集必要的有关药物安全及药动学的试验数据。它的优势在于能够花费相对较少的资金，获取药物的相关实验数据。如果药物在0期临床试验出现安全问题，可以及时调整临床I期试验，甚至放弃临床I期试验，从而减少不必要的浪费。从另一方面讲，有了0期临床试验的药动学和安全性数据，可以更加科学地制订临床I期试验的方案，从而加快药物后期的临床试验，进而加快药物上市。在风险控制方面，0期临床试验研究由于剂量很低、受试者数量少、给药时间短，因此可能带来的临床试验风险也较小。

（刘 莉）

第二章 药 动 学

药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称药动学,主要是研究机体对药物的作用。主要研究内容为两部分:一是药物的体内过程,包括吸收、分布、代谢和排泄四个基本过程;二是体内药物浓度随时间的变化规律及其影响因素。前者主要定性地描述药物在体内的变化过程;后者主要以数学公式定量地描述药物随时间改变的变化规律。

通过学习药动学,掌握基本原理和方法,可以科学地计算药物剂量以达到所需的体内治疗浓度,产生最佳疗效,控制不良反应的发生,提高临床治疗效果。药物代谢动力学在新药研发、制剂研究、毒理研究中均发挥重要作用。

第一节 药物的体内过程

药物由给药部位进入机体产生药效,然后再由机体排出,其间经历吸收、分布、代谢和排泄四个基本过程,这个过程称为药物的体内过程。它对药物起效时间、效应强度和持续时间均有很大影响。通过研究药物体内过程可以更好地了解药物在体内的变化规律。

药物在体内进行吸收、分布、生物转化和排泄的过程,都必须通过多种生物膜,通过生物膜的运动称为转运(transport)。

一、药物跨膜转运

(一) 药物通过细胞膜的方式

转运方式有多种,最主要的是被动转运(passive transport),其次是主动转运(active transport),还有膜动转运(membrane moving transport)。

1. 被动转运 指药物由浓度高的一侧向浓度低的一侧进行的跨膜转运。转运的动力来自于膜两侧的浓度差,差值越大转运动力越大。因此又称之为顺浓度梯度转运或下山转运,大多数药物属于此种转运方式。包括简单扩散(simple diffusion)、滤过(filtration)和易化扩散(facilitated diffusion)。

简单扩散:生物膜具有类脂质特性,脂溶性药物可溶于脂质而透过生物膜。药物的油/水分配系数越大,在脂质层的浓度越高,就越容易扩散。巴比妥类药物就是一个典型例子。药物的扩散速度取决于膜两侧药物的浓度梯度、药物在膜内的溶解度及膜内的扩散速度。简单扩散受药物解离度的影响,而药物本身

的酸碱度和周围体液的pH不同,其解离度也有差异。**简单扩散的特点:**①不需要载体;②不消耗能量;③转运时无饱和现象;④不同药物同时转运时无竞争性抑制现象;⑤当膜两侧浓度达到平衡时转运即停止。

滤过又称为膜孔过滤(filtration through pores):生物膜上存在水通道或蛋白质分子孔,称为膜孔,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或渗透压通过亲水孔道。各种细胞膜的孔径大小不同,如肾小球及毛细血管内皮的细胞膜孔径较大,可达40Å,但大多数细胞膜孔径仅约4Å,因此,相对分子质量(即分子量)大于100~200的物质常不能通过,只有某些离子、水及水溶性小分子可通过。药物通过肾小球膜就是滤过的一个例子。

易化扩散是膜蛋白介导的被动转运。物质通过膜上特殊蛋白质的介导、顺电-化学梯度的跨膜转运过程。易化扩散特点:①需要载体,膜上载体对药物有特异选择性;②不消耗能量;③在药物浓度高时可出现饱和现象;④转运系统可被某些物质抑制或竞争;⑤当膜两侧浓度达到平衡时转运即停止。维生素B₁₂通过胃肠黏膜的过程属易化扩散过程。

2. 主动转运 指药物不依赖于膜两侧浓度差的跨膜转运,可以从浓度低的一侧向浓度高的一侧转运,因此又称为逆浓度梯度转运或上山转运。此种转运必须依赖机体提供的转运系统方能进行,包括载体和能量。其特点为:①需要载体,载体对药物有特异选择性;②此种转运需要消耗能量;③受载体转运能力的限制,当载体转运能力达到最大时有饱和现象;④不同药物同时被同一载体转运时,有竞争性抑制现象发生;⑤当膜一侧的药物转运完毕后转运即停止。有些药物属于此种转运,如依他尼酸与尿酸在肾小管分泌上的竞争性抑制造成应用依他尼酸可引发痛风(尿酸在体内堆积)的不良反应。

3. 膜动转运 胞饮,又称吞饮或入胞。某些液态蛋白质或大分子物质可通过生物膜的内陷形成吞噬小泡而进入细胞内,如脑神经垂体粉剂,可从鼻黏膜给药吸收。胞吐,又称胞裂外排或出胞。某些液态大分子物质可从细胞内转运到细胞外,如腺体分泌及递质的释放等。

(二) 影响药物跨膜转运的因素

1. 药物的溶解性 溶解性是指药物具有的脂溶性和水溶性。由于膜是脂质双层结构,所以脂溶性强

的药物容易跨膜转运,而水溶性强的药物不易跨膜转运。例如,强心苷类药物的脂溶性由强至弱的顺序依次为洋地黄毒苷>地高辛>毛花苷丙。前两者脂溶性强和次强,口服给药可以吸收。毛花苷丙水溶性强,口服给药不容易吸收。

2. 药物的解离性 绝大多数药物属于弱酸性或弱碱性有机化合物,在体液中发生不同程度地解离。解离型药物是指水溶性药物在溶液中溶解后生成离子型分子,该分子内部电荷数目不相等,带有正电荷或负电荷。这种离子型分子不易跨膜转运,并被限制在膜的一侧,形成离子障(ion trapping)现象。药物解离程度取决于所在溶液的 pH,常以 pK_a 表示其解离度。药物解离 50% 时所在溶液的 pH 即定为该药的 pK_a 。各药都有其固定的 pK_a 值,可由 Handerson-Hasselbalch 公式计算而得

弱酸性药物	弱碱性药物
$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$	$BH^+ \rightleftharpoons H^+ + B$
$K_a = [H^+] \frac{[A^-]}{[HA]}$	$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$
$pK_a = pH - \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$	$pK_a = pH - \lg \frac{[B]}{[BH^+]}$
$pH - pK_a = \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$	$pK_a - pH = \lg \frac{[BH^+]}{[B]}$
$\therefore 10^{pH-pK_a} = \frac{[A^-]}{[HA]}$ 即 $\frac{[离子型]}{[非离子型]}$	
	$\therefore 10^{pK_a-pH} = \frac{[BH^+]}{[B]}$ 即 $\frac{[离子型]}{[非离子型]}$

当 $pH = pK_a$ 时, $[HA] = [A^-]$

当 $pH = pK_a$ 时, $[B] = [BH^+]$

药物的 pK_a 值与药物本身属于弱酸性或弱碱性无关,弱酸性药物的 pK_a 可以 >7 ,弱碱性药物的 pK_a 可以 <7 。

改变溶液 pH 可以明显地影响弱酸性或弱碱性药物的解离度,进而影响其跨膜转运。例如,弱酸性药物在 pH 低的溶液中解离度小,容易跨膜转运,在胃液中可被吸收,在酸化的尿液中也容易被肾小管重吸收;相反,在 pH 高的溶液中解离度大,不容易被吸收。弱碱性药物的情况与之相反,在 pH 高的溶液中解离度小,容易被吸收;在 pH 低的溶液中解离度大,不容易被吸收。

3. 药物的浓度差及细胞膜的通透性、面积和厚度 当药物以简单扩散的方式通过细胞膜时,膜两侧浓度差越大,通透量越多。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快。

4. 血流量 血流量的改变可以影响细胞膜两侧药物浓度差。

5. 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 P-糖蛋白的功能,从而影响药物的跨膜转运。

二、药物的吸收

药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。除静脉注射和静脉滴注给药外,其他给药途径都存在吸收过程。不同给药途径药物吸收由快到慢顺序为:腹腔注射>吸入>舌下>直肠>肌肉注射>皮下注射>口服>皮肤。临床上常用的给药途径可分为四类,即口服给药、注射给药、呼吸道给药和皮肤黏膜给药。

许多因素都可以影响药物的吸收,其中以给药途径的影响最为重要。

(一) 口服给药

口服(per os, po)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,缓慢蠕动增加药物与黏膜接触机会,是吸收的主要部位。影响因素较多,如药物溶解释放速率、胃肠道 pH、吸收面积、胃肠分泌与蠕动功能、局部血流量和饮食等,均可使药物吸收速率和程度有所不同。药物吸收后由肝门静脉进入肝脏,然后再进入体循环。有些药物在进入体循环之前首先在胃肠道、肠黏膜细胞和肝脏被灭活代谢一部分(主要是在肝脏),导致进入体循环的实际药量减少,这种现象称为首过消除(first-pass elimination)。口服给药虽然方便有效,但是多数药物吸收较慢且吸收不完全。口服给药不适用于在胃肠被破坏、对胃刺激大、首过消除多的药物,也不适用于不能口服的患者,如婴儿和昏迷患者。

(二) 注射给药

静脉注射(intravenous, iv)可使药物迅速而准确地进入体循环,没有吸收过程。肌肉注射(intramuscular, im)及皮下注射(subcutaneous, sc)药物也可全部吸收,一般较口服快,吸收速度取决于局部循环速度,局部热敷或按摩可加速吸收,注射液中加入少量缩血管药则可延长药物的局部作用。动脉注射(intraarterial, ia)可将药物输送至该动脉分布部位发挥局部疗效以减少全身反应。例如,将溶栓药直接用导管注入冠状动脉以治疗心肌梗死。注射给药还可将药物注射至身体任何部位发挥作用,如局部麻醉。注射给药需要医护进行,使用不方便,如果计算剂量有误,过量注入将无法回收。

(三) 呼吸道给药

肺泡表面积大(达 $200m^2$),与血液只隔肺泡上皮及毛细管内皮各一层,而且血流量大,药物只要能

到达肺泡,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。药物溶液需要经喷雾器分散为微粒,气雾剂可将药液雾化为直径达 $5\mu\text{m}$ 左右的微粒,可以到达肺泡而迅速吸收,如在雾化器及口罩罩间加用一个气室则效果更好。 $2\sim 5\mu\text{m}$ 直径以下的微粒可在到达后被呼出, $10\mu\text{m}$ 直径微粒可在小支气管沉积。后者可用于异丙肾上腺素治疗支气管哮喘。较大雾粒的喷雾剂只能用于鼻咽部的局部治疗,如抗菌、消炎、祛痰、通鼻塞等。

(四) 皮肤黏膜给药

皮肤黏膜给药经皮(transdermal)给药,除汗腺外,皮肤不透水,但脂溶性药物可以缓慢通过,如许多杀虫药可以经皮吸收中毒。利用这一原理可以经皮给药以达到局部或全身药效,近年来有许多透皮吸收促进剂加入氮酮(1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮),可与药物制成贴剂,如硝苯地平贴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剂预防心绞痛发作,每日只贴一次。

三、药物的分布

药物吸收后随血液循环到各组织器官中的过程称为分布。药物的分布有明显的规律性。①药物先向血流量相对多的组织器官分布,然后向血流量相对少的组织器官转移,这种现象称为再分布(redistribution)。例如,静脉麻醉药硫喷妥先向血流量相对大的脑组织分布,迅速产生麻醉效应,然后向脂肪组织转移,效应又迅速消失。②药物在体内的分布有明显的选择性,多数呈不均匀分布。例如,碘制剂集中在甲状腺组织中。③检测血药浓度可以对药效的强弱做出预测。给药后经一定时间,血液和组织器官中的药物浓度达到相对平衡后,血浆中的药物浓度水平可间接反映靶器官的药物浓度水平,进而可反映药效强弱。

(一) 药物与血浆蛋白的结合

药物进入血循环后可不同程度地与血浆蛋白结合,酸性药物通常与白蛋白结合,碱性药物与 α_1 酸性糖蛋白或脂蛋白结合,人源性物质及维生素等主要与球蛋白结合。绝大多数药物的结合是疏松而可逆的,使药物的游离型和结合型保持动态平衡。但也有个别药物的结合是牢固而不可逆的,如四环素在新生儿的牙齿和骨骼组织中与钙的结合终生存在,可影响牙齿和骨骼的生长和发育。游离型药物分子小,利于转运并发挥药理活性;结合型药物由于结合血浆蛋白,分子较大成了暂时失去活性的储存型。游离型药物和结合型药物可以相互转化。除原型药物外,一些药物的代谢产物也具有游离型和结合型两种形式。

药物与血浆蛋白结合对药物的吸收、分布、代谢、

排泄和药物作用强度均有影响。由于药物与血浆蛋白结合程度会对药效和不良反应产生影响,所以,一些血浆蛋白结合率高而安全范围窄的药物,临床用药时应注意药物相互作用,如需进行药物浓度监测,应测定其游离药物浓度,以免因仅测血药总浓度引致错误的结论。老年人、婴幼儿、孕妇及特殊病理状态如:肝硬化、烧伤、肾病综合征等病人用药时均应注意。

(二) 机体内的屏障

机体中有些组织对药物的通透性具有特殊的屏障作用,如血-脑屏障(blood-brain barrier)、胎盘屏障(placental barrier)及血-眼屏障(blood-eye barrier)等。血-脑屏障是血液与脑组织、血液与脑脊液、脑脊液与脑组织三种隔膜的总称。其中前两者对药物的通过具有重要的屏障作用,这是因为脑内的毛细血管内皮细胞紧密连接,间隙较小,同时基膜外还有一层星状细胞包围,大多数药物较难通过,只有脂溶性高、相对分子质量较小的药物及少数水溶性药物可以通过血-脑屏障。新生儿及炎症时血-脑屏障通透性可以增加。胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,对胎儿是一种保护性屏障。多数药物均能通过胎盘进入胎儿体内,程度、快慢有别。在妊娠早期禁止使用对胎儿发育成长有影响的药物。血-眼屏障是血与视网膜、血与房水、血与玻璃体屏障的总称。它的存在可使药物在眼内的浓度受到影响,脂溶性药物及相对分子质量小于100的水溶性药物易于通过。全身给药时药物在眼内难以达到有效浓度,可采取局部滴眼或眼周给药,包括结膜下注射、球后注射及结膜囊给药等。

四、药物的生物转化

药物作为外源性物质在体内发生化学结构的改变称为转化或称生物转化(biotransformation)。体内能够使药物发生转化的器官主要是肝脏,其次是肠、肾、肺等组织。肝脏的病理状态可以影响药物在体内的代谢过程,从而影响药物的疗效和不良反应。另外,药物在代谢过程中的产物,可以造成肝损害。

(一) 生物转化方式

药物生物转化可分为两种类型,即I相反应和II相反应。I相反应包括氧化反应(oxidation)、还原反应(reduction)、水解反应(hydrolysis),使药物分子结构中引入或暴露出极性基团,如产生羟基、羧基、巯基、氨基等;II相反应为结合反应(conjugation),是药物分子结构中的极性基团与体内的化学成分如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等经共价键结合,生成易溶于水且极性高的代谢物排出体外。氧化反应的类型有硫氧化、氮氧化、环氧化、胺氧化、烯氧化、醇氧化、醛氧化、嘌呤氧化、羟基化等加氧去氢的失电子反应。还原反应的类型有硝基还原、羰基还原、

偶氮还原、醛类还原等。水解反应的类型有酯键水解、酰胺键水解、糖苷水解等。结合反应的类型有与葡萄糖醛酸、甘氨酸、牛磺酸、谷氨酰胺、谷胱甘肽、硫酸、甲基、乙酰基等结合。

（二）生物转化结果

药物经过转化后其药理活性发生改变。大多数药物失去活性（减弱或消失），称为灭活（inactivation），少数药物可在被活化（activation）后出现药理活性，如可待因在肝脏去甲基后变成吗啡而生效。这种需经活化才能产生药理效应的药物称为前药（pro-drug）。另外，原型药物经过转化后生成的代谢产物，有的有药理活性，有的有毒性。例如，普萘洛尔的代谢物4-羟基普萘洛尔仍然具有 β 受体阻断效应，但较原型药弱；非那西丁的代谢物醋氨酚有较原形药强的解热镇痛活性；异烟肼的代谢物乙酰肼对肝脏有较强的毒性。药物体内生物转化后，目的是使其脂溶性降低、极性增加、易排出体外，达到消除“异物”的效果。

（三）生物转化酶

药物的转化必须在酶的催化下才能进行。这些催化酶分为两类，即专一性酶和非专一性酶。前者有胆碱酯酶、单胺氧化酶（MAO），分别转化乙酰胆碱（acetylcholine, ACh）和单胺类药物。非专一性酶主要指存在于肝细胞微粒体的混合功能氧化酶系统（hepatic microsomal mixed function oxidase system），简称肝药酶。该酶系统由三部分组成：①血红蛋白类，包括细胞色素 P450（cytochrome P450 或 CYP450，简称 CYP）、细胞色素 b5（cytochrome b5）；②黄素蛋白类，包括还原型辅酶 II-细胞色素 P450 还原酶（NADPH-cytochrome P450 reductase）、还原型辅酶 I-细胞色素 b5 还原酶（NADH-cytochrome b5 reductase）；③磷脂类，主要是磷脂酰胆碱。其中最关键的酶为 CYP（因与一氧化碳结合后其吸收光谱主峰在 450nm 处）。CYP 属于含铁原卟啉 IX 的 B 族细胞色素。

CYP 酶由许多种酶所组成，在人类，可由三大酶系统组成，即 CYP1、CYP2、CYP3；每一个酶又可分为 A、B、C、D 及 E 五个子酶单位，在每个子酶单位再用阿拉伯数字来表明单个的酶，如 CYP3A4、CYP2D6 等。在子酶系统中与药物代谢的相关密切程度依次为 CYP3A > CYP2D > CYP2C > CYP1A 及 CYP2E。其中 CYP3A4 是最常见的酶，它作用的底物甚多，又能被药物诱导或抑制，因此，它是药物相互作用中重要的酶，而 CYP2D6 在遗传上存在变异因素，形成了药物氧化多态性。近年亦证明了 CYP2C9 亦存在遗传氧化多态性，且涉及的药物较多，如甲苯磺丁脲、华法林、苯妥英钠及非甾体类抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）等引起人们的重视。

肝药酶的特性在于：①选择性低，它能催化多种

药物；②变异性较大，常因遗传、年龄、营养状态、机体状态、疾病的影响而产生明显的个体差异；③酶活性易受外界因素影响而出现增强或减弱现象。能够增强酶活性的药物称为酶诱导剂（enzyme inducer），而能够减弱酶活性的药物称为酶抑制剂（enzyme inhibitor）。当药物合用时，酶诱导剂可使其他药物的代谢加快，因而效应比单用时减弱；酶抑制剂可使其他药物代谢减慢，因而效应比单用时增强。常见的酶诱导剂如，苯巴比妥类、格鲁米特、灰黄霉素、保泰松、利福平、苯妥英钠；常见的酶抑制剂如，氯霉素、异烟肼、西咪替丁、双香豆素、口服避孕药等。酶诱导剂和酶抑制剂还可增强或减弱自身的转化导致药物效应强弱变化。自身诱导作用是药物产生耐受性的重要原因。例如，长期应用苯巴比妥后出现耐受性（tolerance）可能与此有关。保泰松对肝药酶活性的改变依药物种类不同而异，对安替比林、可的松、地高辛等药它是酶诱导剂，而对甲苯磺丁脲等则是酶抑制剂。

五、药物的排泄

排泄是指药物及其代谢物经机体的排泄器官或分泌器官排出体外的过程。药物的排泄与药效、药效维持时间及不良反应密切相关。机体的排泄或分泌器官主要是肾脏，其次是胆道、肠道、唾液腺、乳腺、汗腺、肺等。药物或代谢物经这些器官排泄时具有如下共同规律：①大多数药物和代谢物的排泄属于被动转运，少数药物属于主动转运（如青霉素）；②在排泄或分泌器官中药物或代谢物浓度较高时既具有治疗价值，同时又会造成某种程度的不良反应（如氨基糖苷类抗生素、红霉素）；③各药的排泄速率不同，尤其是这些器官功能不良时均可改变排泄速率，使绝大多数药物的排泄速率减慢，应根据减慢程度调整用药剂量或给药间隔。

（一）肾脏

药物从尿排出是肾小球的滤过、肾小管分泌及肾小管重吸收的结果。

1. 肾小球滤过（glomerular filtration） 肾小球毛细血管壁有很多小孔，药物可以以膜孔扩散方式滤过，如药物与血浆蛋白结合则不能滤过，所以经肾小球滤过后，尿中主要含游离的原型药物和代谢物，其浓度与血浆中浓度相等。在生理情况下，肾小球滤过率约为 125 ml/min。如药物只经肾小球滤过，并全部从尿排出，则药物排泄率与滤过率相等。

2. 肾小管分泌（secretion） 药物的肾小管分泌作用主要发生在近曲肾小管，这种分泌作用具有主动转运特点，如可以逆浓度梯度转运、由载体转运、需能量、有饱和现象等，而且有机酸及有机碱有各自的

转运系统,如青霉素属有机酸,它在肾小管有分泌作用,但丙磺舒与其有竞争作用,能阻断青霉素在肾小管的分泌,因而青霉素的有效血药浓度能较持久地维持,延长了抗菌作用时间。

3. 肾小管重吸收 (tubular reabsorption) 药物的肾小管重吸收有两种转运方式。主动重吸收 (active reabsorption): 主要在近曲肾小管进行,重吸收的物质主要是身体必需的营养品,如葡萄糖、氨基酸、维生素及某些电解质等。被动重吸收 (passive reabsorption): 主要在远曲肾小管进行,其重吸收方式为被动扩散。因此,药物能否在肾小管重吸收,取决于药物的理化性质,因为肾小管细胞膜的种类特性与机体其他部位生物膜相似,亲脂性分子易被重吸收。同时,尿流速度及尿 pH 也可以影响重吸收,因为尿液 pH 影响药物的解离度,从而影响药物的重吸收。临床上可用调节尿液 pH 的方法,作为解救药物中毒的有效措施之一。例如,巴比妥类、水杨酸类等弱酸性药物中毒,可服用碳酸氢钠碱化尿液加速药物排出,相反,氨茶碱、哌替啶及阿托品等弱碱性药物中毒,酸化尿液可加速药物排泄。

肾脏排泄药物的速率是肾小球滤过率、肾小管分泌率及肾小管重吸收率的综合结果,如下所示。

药物排泄率 = $(1 - F_R)$ (滤过率 + 分泌率)

注: F_R 是重吸收比例分数。

(二) 胆汁

药物经肝脏转化形成极性较强的水溶性代谢物,而后从胆汁排泄。不是所有的药物都能经胆汁排泄的,只是具有一定特殊化学基团、相对分子质量在 300~5000 的药物才能从胆汁排泄。药物由肝细胞转运至胆汁有三种载体,有机阳离子、有机阴离子和甾体类载体,均属于主动转运过程。前两者为非选择性载体,可以出现竞争性抑制现象。有的药物在肝细胞内与葡糖醛酸结合后分泌到胆汁中,随后排泄到小肠中被水解,游离型药物可经肠黏膜上皮细胞吸收,由肝门静脉重新进入全身循环,这种在小肠、肝、胆汁间的循环称肝肠循环 (hepato-enteral circulation)。它可使药物在血液中维持时间延长,如洋地黄毒苷、地高辛、地西泮等。还有些代谢物在小肠被重吸收入血,而后由肾排出体外。

(三) 肠道

经肠道排泄的药物主要来源于三部分,口服后肠道中未吸收部分、随胆汁排泄到肠道的部分、由肠黏膜分泌排入肠道的部分。

(四) 其他途径

许多药物可通过唾液、乳汁、汗液、泪液排泄,其排泄程度依赖于两方面,非解离的药物依赖于从腺上皮细胞扩散到分泌液中的量,解离的药物依赖于

pH。唾液中的药物浓度与血浆中的浓度有良好的相关性,由于唾液采集容易且有无创伤性等优点,现在临床上常以此代替血液标本进行血药浓度监测。乳汁的 pH 略低于血浆,弱碱性药物较弱酸性药物更容易通过乳汁排泄,在哺乳儿体内产生药效或不良反应。挥发性药物、全身麻醉药可通过肺呼气排出体外。

第二节 药动学模型与速率过程

药物在体内的转运及转化形成了药物的体内过程,从而产生了药物在不同器官、组织、体液间的浓度变化,并且是一个随时间变化而变化的动态过程,称为动力学过程或速率过程。为了准确地描述这种动态变化,首先要绘制曲线图,然后选配物理模型,建立数学方程,最后计算药动学参数。这些参数能够定量地反映药物在体内动态变化的过程,同时也是临床制订和调整给药方案的重要依据。

一、药物浓度-时间曲线

给药后药物随时间迁移发生变化,这种变化以药物浓度 (或对数浓度) 为纵坐标,以时间为横坐标绘出曲线图,称为药物浓度-时间曲线图 (concentration-time curve, $C-t$), 简称浓度-时间曲线或时量曲线。由于血液是药物和代谢物在体内吸收、分布、代谢和排泄的联系中介,各种体液和组织中的药物浓度又都与血液中的药物浓度保持一定的比例关系,加上有些体液采集比较困难,因此,血药的浓度变化最具有代表性,是最常用的标本,其次是尿液和唾液。现以血液中药物时量曲线为例说明其变化规律。由图 2-1 可见单次血管外给药后的曲线能反映出药物在体内吸收、分布、代谢和排泄之间的关系。上升支主要是吸收,当大部分药量已吸收后分布即占主要部分。当各组织间的分布达到相对平衡后,代谢和排泄逐渐占据主要部分,这就是曲线下降部分。因此说吸收、分布、代谢和排泄没有严格的分界线,只是在某段时间内以某一过程为主而已。由坐标轴和曲线围成的面积称为曲线下面积 (AUC), 表示一段时间内吸收到血液中相对累积量。

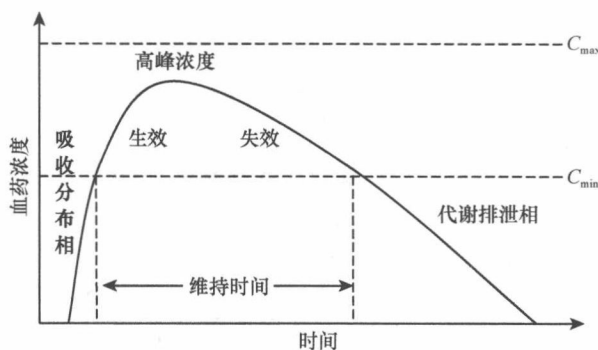


图 2-1 单次血管外给药后时间药物浓度曲线