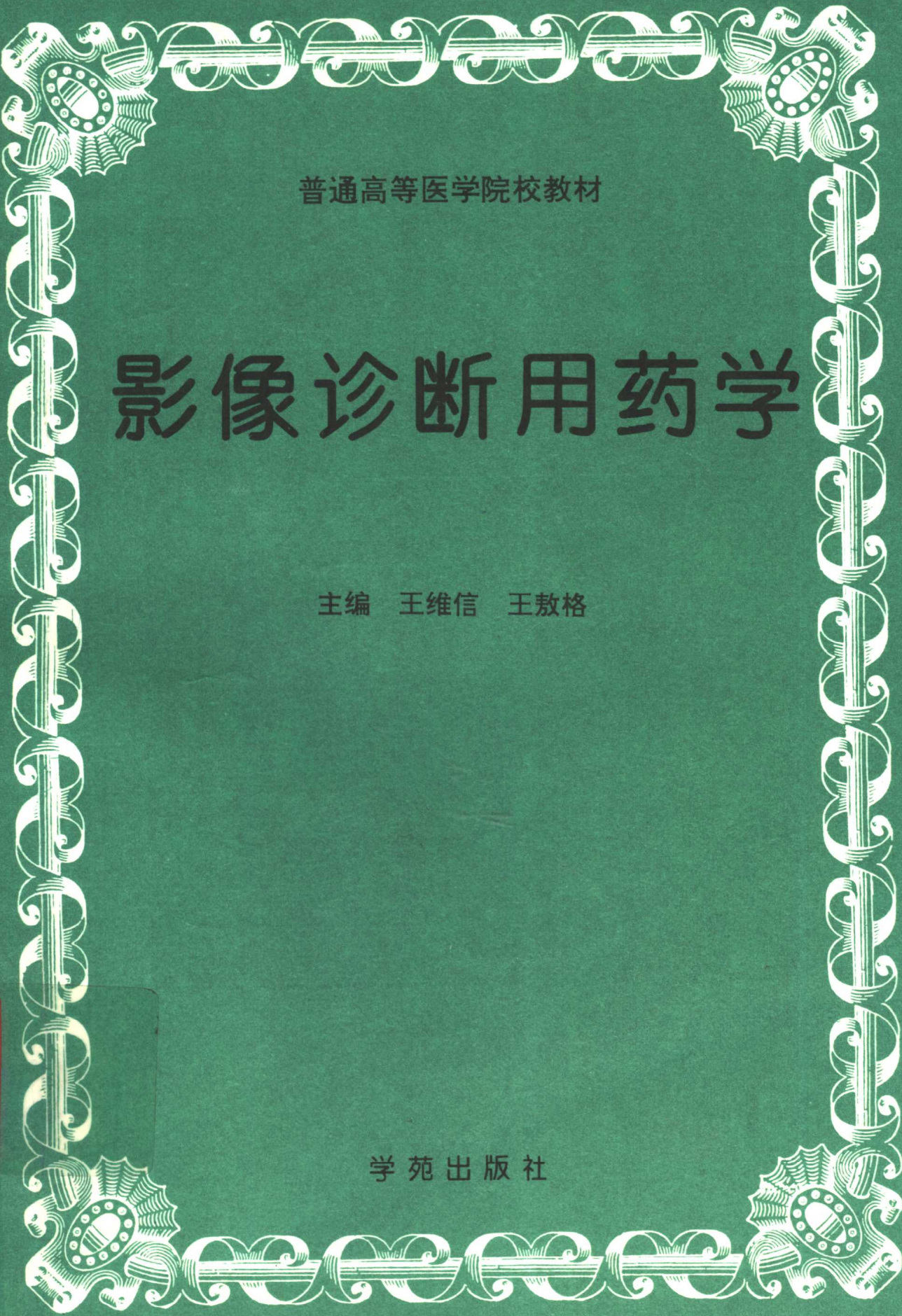




普通高等医学院校教材

影像诊断用药学

主编 王维信 王敖格

学苑出版社



普通高等医学院校教材

影像诊断用药学

主 编	王维信	王敖格	
副主编	王连华	王健春	王健琳
	王雅君	孙丽敏	李莉莉
	韩守智	张 雪	贾玉海
	薛秉文		
编 委	王连华	王敖格	王健春
	王健琳	王维信	王雅君
	孙丽敏	关秀敏	段 晶
	韩守智	张 雪	贾玉海
	薛秉文	薛 铁	赵经国

学苑出版社

内容提要

本书由锦州医学院王维信、王敖格二位教授担任主编。本书分总论及各论两篇,共九章,五十二节,着重阐述了各类常用造影剂的特点、应用及最新进展。较详细地介绍了各种X线造影辅助用药的作用、应用及不良反应。较全面地叙述了放射性同位素扫描诊断用药,并结合临床应用,重点介绍了降低放射性损伤的常用中药。本书重点突出,实用性强,可作为高等医药院校医学影像专业、临床医学专业及药专业学生的教材;也可作为放射科医师常备资料和晋级的复习参考书;亦可作为临床医师了解和熟悉影像诊断用药的书籍。

图书在版编目(CIP)数据

影像诊断用药学/王维信,王敖格主编. —北京:学苑出版社,

ISBN 7—5077—0813—6

I. 影… I. ①王… ②王… II. X射线摄影(诊断)—药效—手册 N. R445

责任编辑:林霖

封面设计:李戎

出版发行:学苑出版社 邮政编码:100036

排 版:北京市手拉手计算机开发中心

社 址:北京市海淀区万寿路西街11号

印 刷:北京市广内印刷厂 经 销:全国各地新华书店

开 本:787×1092 1/16 印 张:5.875 字数:122千字

印 数:0001—3000册

版 次:1994年3月北京第1版第1次

1996年7月北京第2版第1次

ISBN 7—5077—0813—6/R·137

定 价:8.00元

前 言

近年来临床影像诊断工作进展非常迅速,无损伤、早期的、较精确的诊断方法倍受临床医师和患者的欢迎。在X线诊断、CT诊断、数字减影、磁共振诊断以及核素诊断等方面,都必须恰当地应用影像诊断药物,才能发挥良好的诊断效果。

影像诊断用药学是一门新兴学科,是研究机体与影像诊断药物之间相互作用的一门科学。影像诊断所用药物,本身具有许多特殊性,在药物作用及不良反应方面,都有与一般药物的不同之处,而在用药诊断过程中,为了充分发挥药效或针对不良反应进行防治,经常要用多种药物作为辅助用药。因此掌握和运用好影像诊断药物,已不仅是临床放射科医务人员的需要,而且是各科医师在运用影像诊断之前,所应熟悉和掌握的内容。

本书最初是根据锦州医学院医学影像专业教学中所编写的教材,经过五个年级的教学实践,并经过三版修订的基础上,编写出“影像诊断用药指南”一书,为了不断改进教学,将“指南”一书在教学中应用过两个年级以后,又改编成本书—影像诊断用药学。选入了最新现代的影像诊断药物如:伊索显、优维显、以及磁共振成像造影剂、马根维显等也作了详细介绍。对有关的理论部分,亦尽量应用新观点加以说明;并且为了介入放射学的应用,在用药方法中将相关联的解剖学和病理学知识也编入本书中。

本书共分总论及各论两篇,包括九章,五十二节。内容有X线诊断用药、CT诊断用药、磁共振成像用药、X线造影辅助用药、放射性同位素扫描诊断用药以及降低放射性损伤作用中药等。内容新颖,论述重点突出,有实用价值,可做为高等医药院校医学影像专业,临床医学专业、药学专业用教材,亦可供临床医师实践工作中参考。本书还增添了各级放射科医师晋级考试中所必需掌握的有关知识,资料比较集中,便于熟悉掌握。

本书因编写时间较紧,工作中难免有不足之处,请广大读者在实际应用中多提出宝贵意见。

编 者

一九九六年六月

目 录

第一篇 总 论	(1)
第一章 绪 言.....	(1)
第二章 药效学.....	(3)
第一节 药物的作用.....	(3)
第二节 药物作用机理.....	(5)
第三章 药动学.....	(7)
第一节 生物膜与药物转运.....	(7)
第二节 药物的体内过程.....	(7)
第三节 药动学基本参数及其意义	(11)
第四章 影响药物作用因素	(12)
第一节 机体方面因素	(12)
第二节 药物方面因素	(12)
第二篇 各 论	(14)
第一章 X射线诊断用药	(14)
第一节 X射线诊断用药的基本药理作用	(14)
第二节 X射线造影剂的概念及分类	(14)
第三节 造影前的准备工作	(15)
第四节 碘过敏反应的表现及其发生机理	(16)
第五节 碘过敏反应的抢救处理	(15)
第六节 应用造影剂产生栓塞时的紧急处置	(17)
第二章 各类常用造影剂	(18)
第一节 主要用于胃肠道造影剂	(18)
第二节 主要用于胆道系统造影剂	(20)
第三节 主要用于支气管造影剂	(26)
第四节 主要用于泌尿系统造影剂	(28)
第五节 主要用于循环系统造影剂	(33)
第六节 女性生殖系统造影剂	(37)
第七节 中枢神经系统造影剂	(38)
第八节 眼科用造影剂	(38)
第九节 其他器官造影剂	(38)
第十节 新型造影剂	(39)
第十一节 磁共振成像造影剂	(47)
第三章 X线造影辅助用药	(50)
第一节 拟胆碱药	(50)
第二节 抗胆碱药——M胆碱受体阻断药	(51)

第三节	拟肾上腺素药	(52)
第四节	抗肾上腺素药	(54)
第五节	局部麻醉药	(54)
第六节	全身麻醉药	(55)
第七节	镇静催眠药	(55)
第八节	镇痛药	(57)
第九节	解热镇痛药	(58)
第十节	中枢兴奋药	(59)
第十一节	强心甙类药	(61)
第十二节	抗心律失常药	(62)
第十三节	利尿药	(65)
第十四节	脱水药	(66)
第十五节	抗凝血药	(67)
第十六节	促凝血药	(68)
第十七节	抗心绞痛药	(68)
第十八节	抗组织胺药	(69)
第十九节	抗喘药	(70)
第二十节	祛痰药	(71)
第二十一节	清洁肠腔药物	(71)
第二十二节	改变胃肠道状态药物	(72)
第二十三节	止吐药物	(73)
第二十四节	几种影响肠道功能药物	(73)
第二十五节	肾上腺皮质激素类药物	(73)
第二十六节	磺胺类药物	(75)
第二十七节	抗肿瘤药物	(76)
第四章	放射性同位素扫描诊断用药	(78)
第五章	治疗放射性损伤用中药	(84)
第一节	治疗放射性损伤的中药	(84)
第二节	治疗放射性损伤的中药方剂	(88)

第一篇 总 论

第一章 绪 言

一、影像诊断用药学的学科任务

随着医学科学的迅猛发展,临床上采用无损伤的、早期的、较准确的检查方法,即应用影像诊断的方法,日益受到重视。在诊断过程中,造影剂是必需的药物之一。因此影像诊断用药学的学科任务是:

1. 研究影像诊断用药物对机体的作用,以及研究机体对该药物的影响。研究该类药物的药效学(药物效应动力学)及药动学(药物代谢动力学)的基本知识,运用这些知识,为临床合理用药打下良好基础。

2. 运用影像诊断药物的药理学和毒理学理论,为寻找新药开辟途径。如近年研制出的新药伊索显、优维显、马根维显等,即说明本门科学理论的应用价值。

3. 创建影像诊断用药的实验药理学。

4. 研究影像诊断用药的辅助用药的新形式和新作用。以增强诊断效果,提高临床对疾病的确诊率。

本书中将放射性同位素对机体损伤的防护用中药,即降低放射性损伤的药物也编写在内,其目的是为了更好的预防或治疗由于放射性同位素对机体产生的不良反应。其中介绍多种中药及常用的方剂。

二、X 线造影剂的发展简史

自从 1895 年德国物理学家伦琴(Röntgen)发现 X 线后,X 线造影剂即相继出现。早年的研究,主要致力于增加碘原子,以增加对比度,导致产生许多种三碘苯甲酸的衍生物。随着临床诊断的需要,要求更高剂量的三碘造影剂,因而安全性变得更为重要。大致可将造影剂的发展分为三个阶段:

第一阶段:是从无机碘到有机碘,由直链化合物到苯环化合物,从 2 碘环到 3 碘环,这样可降低毒性、增加对比度。

第二阶段:研究的中心是使患者如何能够更好的接受造影剂的作用,因而研究如何增加药物的亲水性、降低亲脂性、减少钠盐的制剂而改用葡胺盐,以及降低药物的粘滞度等方法以达到患者易于接受用药的目的。

第三阶段:研究降低造影剂的毒性:应用降低离子电荷,从单体化合物进一步研究出二聚体化合物,由离子型到非离子型,减少粒子数,从而降低渗透压,接近于人体等渗状态,减少药物的不良反应,使患者对药物更容易耐受。

世界上许多国家都在积极进行研制多种、多用途的 X 线造影剂。其中德国先灵公司的研究工作系统性强、成果多、质量高,在几十年的研究中,成功的研制出应用于胆道系统、泌尿系统、胃肠道及血管造影等方面的新的造影剂,如胆影葡胺、尿泛影葡胺、胃影葡胺、安其格纳芬、碘托葡胺等新药。而在 1985 年以后又连续研制成功多种非离子型造影剂,如优维显(Ultravist)用于尿路及血管造影。其后又研制成第一个二聚体造影剂伊索显(Isovist),为非离子型造影剂,具有等

渗性,专门用于脊髓造影,其他体腔造影亦可应用。1988年先灵公司进一步研制成最新的造影剂马根维显(Magnevist),主要供给磁共振成像应用。经静脉给药后,使中枢神经系统磁共振图像对比度增强,从而提供出平扫时所不能获得的诊断信息。

在这期间,其他国家亦在积极进行研制工作,如挪威奈科明公司研制出世界上第一个非离子型造影剂室椎影(Amipaque),渗透压低,对组织损害小,但性能不稳定,需现用现配,吸收速度快,所以要求操作人员条件高,操作熟练。

总的来看,新型造影剂不断出现,药效增强,不良反应降低,逐渐适应临床需要。

三、非离子型低渗造影剂应用的进展:

非离子型造影剂的问世是碘造影剂发展中的一个突破性进展。国内外大量调查和临床实践证明,非离子型低渗造影剂的副作用及严重反应显著低于离子型高渗造影剂。在对352812例的分析,副作用的发生率离子型(高渗)造影剂为12.66%,而非离子型(低渗)造影剂为3.13%。重度不良反应,前者为0.22%,后者为0.04%。从而证明非离子型造影剂更为安全、可靠。

根据1991年由《中华放射学杂志》编委会组织召开的全国造影剂临床应用及进展专题座谈会精神结合我国现实情况,提出合理选用非离子型碘造影剂的临床使用范围:

1. 具有高危因素的病人。
2. 高危造影检查:如脊髓造影、肺动脉和冠状动脉造影。
3. 鞘内注射,如脑室和脑池造影。
4. 精神紧张、焦虑或不能合作的病人

上述高危因素包括:①肾功能减退。②哮喘、荨麻疹。③糖尿病。④充血性心力衰竭。⑤造影剂过敏史和其他药物过敏史。⑥某些特殊病例。⑦65岁以上高龄和1岁以下婴儿。

在非离子型造影剂的应用中,一般都选用伊索显(德国先灵公司生产),专门用于脊髓造影、间接淋巴造影等。

第二章 药效学——药物对机体作用

第一节 药物的作用

(一)药物的基本作用

本书中介绍 X 线诊断用造影剂、X 线造影辅助用药以及放射性同位素扫描诊断用药等,药物所涉及的作用面很广,药物作用各有不同,但主要都是在机体原有生理生化机能的基础上产生的。

药物作用的表现形式有两种类型:

1. 兴奋 是药物使器官原有机能水平提高,如腺体分泌增加,肌肉收缩等。

2. 抑制 是药物使器官原有机能水平下降,如腺体分泌减少,肌肉松弛等。

兴奋和抑制在一定条件下是可以互相转化的。

(二)药物的作用方式

1. 局部作用 当药物与机体接触,未被吸收入血前,在用药部位所表现的效果。例如口服硫酸钡作胃肠透视时,药物在胃肠内呈现影像,即是局部作用。

2. 吸收作用 当药物被机体吸收进入血液循环,分布到全身各组织、器官所呈现的作用。例如应用硫酸钡作胃肠透视时,一旦因药物纯度不够,其中钡离子被机体吸收入血,则可产生中枢兴奋,抽搐等中毒症状则为吸收作用。

(三)药物作用的选择性

药物吸收后,只对一、二种器官或组织产生明显作用,而对其他组织作用很小或无作用,则称为药物的选择作用。例如利尿药对肾脏的作用,或强心甙对心脏的作用等。

药物作用的选择性是由于某些组织细胞对药物的反应性高,或是药物与其亲和力大所致。

(四)治疗作用和不良反应

治疗疾病时,希望达到预防和治疗效果的作用,则称为治疗作用。与治疗目的无关的药物作用,并给病人带来痛苦、不适的反应,称为不良反应。

治疗作用可以分为对症治疗和对因治疗两种。

不良反应可分为以下几方面

1. 副作用 是药物的固有的作用,是指药物在治疗剂量下出现与用药目的无关的作用。它可给病人带来不适或痛苦,但一般危害不大,多是可以恢复的功能变化。例如,应用麻黄碱解除支气管哮喘时,也可引起中枢神经系统兴奋,产生失眠。为避免或减少副作用的产生,可同时给予巴比妥类催眠药。

2. 毒性反应 本反应的出现绝大多数是由于用药量过大,或用药时间过久,或机体对某种药物特别敏感时所发生的,对机体有损害甚至危及生命的反应。

个别敏感性高的病人既使在治疗剂量,也可能出现毒性反应,所以应很好注意用药剂量。

有的毒性反应的发生是因药物不纯,其中含有对机体损害物质,如硫酸钡药物不纯,其中含有可溶性钡盐,亦可导致中毒。另外给药途径的错误亦可导致毒性反应,例如泛影葡胺常用于泌尿系统造影剂,如误将该药注入蛛网膜下腔做为脊髓造影剂,结果导致病人中毒身亡。故临床上应认真注意用药,预防毒性反应的发生。

3. 过敏反应 也称变态反应。是免疫反应的一种特殊表现。是过敏体质的病人与某种药物重复接触后所产生的对该药物的特殊反应。例如应用碘造影剂过程中,有的人即对碘过敏。

目前认为与造影剂产生过敏反应的发病原因,可以包括以下四个主要方面:

i) 介质释放 在实验动物和人体,注射造影剂可引起组织胺的释放。体外试验发现,过敏反应的发生和造影剂诱发的组织胺释放之间有一定联系,因而新造影剂在临床前的实验中,应包括对组织胺释放的实验,一般是使用家兔腹腔液中的肥大细胞,与不同浓度的造影剂孵化,测量从肥大细胞中释放的组织胺,从而对新造影剂作出评价。

ii) 抗体——抗原反应 造影剂反应与过敏反应在临床上有类似性,例如对特异质病人,造影剂反应发生率较高。

iii) 激活各种系统 很多证据提示,激活各种系统在造影剂反应中起重要作用,在体内和体外均发现应用造影剂后补体系统的激活,也证实了凝血系统的活性和溶纤维素的升高。补体系统、凝血系统、激肽和溶纤维酶都受 C_1 脂酶抑制素的调节。与没有造影剂反应者相比, C_1 脂酶抑制素水平在有反应者反应前的血清中明显较低,而在严重反应者的血清中,该素水平更低。 C_1 脂酶抑制素有助于阻止激活各种系统。可用体外实验在临床前实验阶段估计造影剂激活补体的能力。

注射造影剂于血管内,可以损伤血管内皮细胞,释放介质,导致严重反应。高渗的离子型造影剂,和非离子型造影剂相比,高渗离子型造影剂更易造成血管内皮损伤,因而非离子型造影剂可减少反应。

iv) 精神性反应 目前尚无定论。

综上所述,为了使患者减少过敏反应的发生,在使用造影剂前应认真做到以下三项:

- ① 详细询问病人的用药史,有无过敏反应。
- ② 用药前应进行过敏试验。
- ③ 作好抢救准备。

4. 物理——化学反应 物理——化学反应是造影剂进入血液循环后所特有的不良反应。本反应的发生率和严重性,是与造影剂的应用剂量有关,用药量越多反应越重。本反应与下列各种因素密切相关:

i) 渗透压 离子型造影剂如泛影葡胺等,其渗透压可高达 $1600\text{mosm/kgH}_2\text{O}$,而非离子型造影剂如优维显渗透压大大降低,为 $500\text{—}700\text{mosm/kgH}_2\text{O}$ 。德国先灵药厂推出最新的二聚体非离子型造影剂如伊索显的渗透压更为降低,已达到与血液等渗状态,该药的渗透压为 $270\text{—}320\text{mosm/kgH}_2\text{O}$ 。由于造影剂渗透压高可给机体带来许多影响,有如下几方面:

(a) 对内皮细胞和血脑屏障的损害:当静脉注射高渗造影剂时,内皮细胞常发生损害,而内皮细胞间的结合是保护各器官的“屏障”,如造影剂的高渗性导致局部血脑屏障损害时,由于内皮细胞发生渗透性的皱缩,使内皮细胞间的紧密连结变为松散开放,造影剂分子或离子通过毛细血管壁进入神经组织中,对神经组织产生毒性作用。

(b) 对红细胞的损害:高渗造影剂使红细胞内水分缺失,导致红细胞硬化,细胞浆粘度增加,从而使红细胞的塑性减小,可发生微循环紊乱,变硬的红细胞可以严重破坏肺毛细血管床,使血流阻滞。

(c) 高血容量的影响:注射高渗透性造影剂后,因渗透作用使组织中液体进入毛细血管内,使血容量增加,数秒钟内可增加 $10\%\text{—}15\%$,导致心脏负荷增加。

(d) 对肾脏的毒性:造影剂诱发肾功能衰竭的报告愈来愈多,一些研究中提示高危组(如糖尿

病、高血压等病人)病人,血管造影后肾功衰竭的发生率可高达10—20%。

造影剂可经过三个主要途径导致肾损害,即损害血管、损害肾小球和损害肾小管。主要因渗透压高和化学毒性造成。

(e)对心脏的毒性:除由于造影剂渗透压高而使液体转移作用外,在选择性冠状动脉造影中,造影剂的高渗透性对窦房结的直接抑制作用,引起心动过缓,脑血管造影时也可发生心动过缓,这是造影剂直接作用于颈动脉内化学感受器和脑内心血管中枢的结果。造影剂的高渗透性也使房室和室内传导减慢,可引起心律不齐,心室纤颤的发生率较高。因此对心脏病患者用药时更应注意。

(f)疼痛和血管扩张:在外周血管造影时,造影剂渗透压高引起最显著的作用是疼痛。动脉造影时大多数病人疼痛的临界阈值是在650—800mosm/kgH₂O。所以在血管造影中,使用低渗性非离子型二聚体造影剂可避免疼痛。高渗透性造影剂产生疼痛的机制尚不完全清楚,大多数人倾向于造影剂的渗透力直接作用于血管壁,由内皮细胞和血细胞释放出血管活性物质如组织胺、血清素等所造成的结果。

注射造影剂后小动脉扩张,引起局部热感及不舒适感觉。动脉扩张的原因主要是由于造影剂对小动脉平滑肌的直接松弛作用。

ii)水溶性:理想的造影剂应是完全亲水性的,碘造影剂的水溶性来自阳离子的盐,一般为钠盐或葡胺盐。

iii)电荷:离子型造影剂的电荷,增加体液的传导性,扰乱了电离环境和电解质平衡,影响生物学过程,特别是对神经组织。使用离子型造影剂有时可导致患者出现癫痫。这就是由于造影剂通过受损坏的血脑屏障或经蛛网膜下腔与神经元接触后,只少部分的原因是由于电荷的作用而引起的。因此在脊髓造影中,必需考虑使用无电荷的非离子型造影剂。

iv)粘稠度:粘稠度的大小对临床耐受性有很大影响,对于要求迅速通过毛细血管床和在检查中快速注射,如血管造影和动态CT时,需用低粘稠度。椎管内注射时,使用较低浓度(170—280mgI/ml),因为剂量小(10—20ml),给药慢。高粘度不是障碍,实际上高粘稠度的水溶性脊髓造影剂可以提供更好的诊断效果。近年来发展的高粘稠度的水溶性脊髓造影剂伊索显就能表现出良好的效果。

随着碘浓度的增加,粘稠度呈指数增加,浓度不变时,粘稠度随温度的增加而降低,因此若需快速注射时,则需相应地加温。

v)化学毒性:化学毒性是造影剂分子与机体内生物大分子结合,引起机体功能紊乱所造成的。棘细胞的形成是由于造影剂的高渗透性作用于红细胞的结果。然而造影剂也可以在红细胞膜上发挥直接的毒性作用,使红细胞变为棘细胞和干燥细胞。

5. 后遗效应 是指停药以后,血浆药物浓度已降至阈浓度以下时残存的生物效应。例如服用巴比妥类催眠药所产生的宿醉现象。也可能有比较持久的,例如长期应用肾上腺皮质激素,一旦停药后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

第二节 药物作用机理

药物作用机理是解释药物为什么引起作用和如何引起作用的理论。对于药物作用机理的认识,随着科学技术的不断发展,已从器官水平深入到细胞水平、亚细胞水平及分子水平。所以不应将药物的作用机理看成固定不变的,而应看到它是发展的,是逐渐趋向完善的理论。因为药物是

通过影响机体机能而发挥作用的,所以药物作用机理也是多样的。主要有几个方面:

1. 理化条件的改变 例如 X 线造影剂应用后,可因机体各部位通过 X 线量的不同而产生成像不同,用以进行诊断。

2. 影响机体的代谢过程 某些药物通过参与机体生化过程而发挥作用,如用维生素 B₁ 治疗脚气病,铁剂治疗小细胞贫血,应用放射性同位素 ⁵⁹Fe 测定血浆铁的清除率等。

3. 影响生物膜的功能 可影响细胞膜的受体或酶,而导致机体生化过程的改变,另外还可影响离子通道而发生作用。例如局部麻醉药抑制钠通道而阻断神经传导。

4. 改变酶的活性:许多药物通过对酶的抑制作用而产生疗效,例如新斯的明抑制胆碱酯酶而发挥作用;有些药物能促进酶的活性,也有些药物能诱导酶的产生,如巴比妥类药物能诱导肝微粒体酶等。

5. 改变生理递质的释放或激素的分泌 例如麻黄碱能促进去甲肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素。又如大量碘可抑制甲状腺素的释放。

6. 药物与受体结合 在细胞膜和细胞浆内有许多种受体,药物可与受体结合而产生一系列药理作用。

第三章 药动学——机体对药物的作用

药动学是研究药物在体内转运及代谢过程动态规律的科学。它常用数学公式或图解来表达,设计或改进给药方案,以达到提高疗效,减少毒副作用的目的。

第一节 生物膜与药物转运

药物从给药部位进入血液循环,分布到各组织、器官,亦即药物无论是口服或注射,在药物到达预期的作用部位——细胞上的受体之前,以及自体内代谢或排泄,都必须通过生物膜。

生物膜包括细胞膜及各种细胞器膜,目前认为它主要是由磷脂和蛋白质所组成,以液态脂质双分子层为基架,其中镶嵌着蛋白质,该蛋白质具有多种生理功能,在膜上还存在有孔道,可贯穿于膜内外。膜的外侧附有树枝状的糖链,具有受体、信息识别和传递的作用。由于生物膜主要是液状脂质所构成,所以脂溶性药物容易通过;又因为生物膜上具有孔道,所以水溶性小分子药物也可以通过。因此将这一过程,称为药物的跨膜转运。

生物膜对药物的转运,可分为两种主要方式:

(一)被动转运:

又名“下坡”转运。是不耗能的顺差转运过程。药物由浓度高(或电位高)的一侧向浓度低(或电位低)的一侧转运。浓度差越大,扩散的速度越快,直到两侧可扩散的药物分子相等时,即处于动态平衡,包括三种类型:

1. 简单扩散 又称脂溶扩散,药物依其脂溶性通过双分子层脂膜而扩散进入血液或组织中,脂溶性越大、极性越小的药物越容易扩散。大多数药物都是通过简单扩散方式转运的。

由于药物多属于弱酸性或弱碱性物质,在体液中均有一定程度的解离,解离型的极性高,难以通过简单扩散转运;非离子型则脂溶性大,易于扩散。

药物的解离度随体液的 pH 而不同。弱酸性药在碱性体液中易于解离,弱碱性药则在酸性体液中易于解离;当生物膜两侧的 pH 不同时,弱酸性药物易由较酸侧进入较碱侧,在跨膜扩散平衡时,弱酸性药物在较碱侧的浓度大于较酸侧,而弱碱性药则与其相反。例如巴比妥类药物中毒时,碱化体液和尿液是急救措施之一。

2. 滤过扩散 简称滤过。是指有外力促进的扩散;肾小球滤过药物就是由于有静水压力(血压)的因素参与,使得药物或代谢物由肾小球向肾小管扩散的速度加快。

3. 易化扩散 某些药物通过与生物膜上的特异性载体形成可逆性复合物,从而进行不耗能的顺差扩散,但因载体数量有限,转运速率则受到一定的限制。如几种药物皆需通过同一载体转运时,则药物之间可出现竞争性抑制。

(二)主动转运:

又名“上坡”转运,是一种逆浓度(或电位)差的转运,是一种需要消耗能量,并且要有载体参加的转运方式,因此即出现饱和现象和竞争抑制,例如细胞内 Na^+ 向细胞外转运,去甲肾上腺素神经末梢对去甲肾上腺素的再摄取等。

第二节 药物的体内过程

(一)吸收

药物由给药部位进入血循环的过程称为吸收。除了发挥局部作用,或直接将药物注射到血管内,要使药物达到作用器官或组织,首先要从用药部位越过生物膜进入血液循环,然后分布到全身各器官组织。吸收速度的快慢和吸收量的多少,直接影响着药物作用出现的快慢和强弱,所以应仔细分析能够影响吸收的因素,常见的影响因素有以下几个方面:

1. 药物的理化性质 药物的分子越小,脂溶性越大,越容易被吸收。口服时,除少数弱酸性药物(如阿斯匹林、巴比妥类药物等)可有一部分由胃内吸收外,大多数药物都以肠道吸收为主,因肠粘膜表面积很大,肠壁附近接近中性,对弱酸性和弱碱性药均容易吸收。但有少数解离度很高的药物(如链霉素、筒箭毒碱等)在胃肠道几乎不被吸收。而吸入性麻醉药可通过肺泡上皮细胞吸收。

2. 药物的制剂 片剂的崩解度,制剂的类型、药物颗粒大小及溶剂性质均可影响吸收。从临床用药来看,水溶液最易吸收,因容易与体液混合,油溶液吸收较差,常在注射局部形成一个小型储库。而混悬剂则难于吸收,可以维持较长的作用时间。

3. 给药途径 由于给药途径不同,药物吸收速度亦不一致。药物吸收最快的途径是静脉注射,其次的顺序是吸入和肌内注射、皮下注射、直肠和舌下、口服、粘膜和皮肤。

4. 吸收环境 口服时,胃的排空时间、胃肠蠕动情况,以及同时服用的其他药物和食物,均能影响药物的吸收;注射部位的血液循环对吸收亦有很大影响,当组织发炎时则吸收增加,而当病人休克时,全身循环很差,则不能口服给药,而需静脉注射。

在吸收环境中,pH值的改变对药物吸收的影响是很重要的。相当多的属于弱电解的药物,当pH改变时,可使脂溶性的非解离型向水溶性的解离型转变,而影响其吸收和在体内分布。例如阿司匹林和苯巴比妥是弱酸性药物,在胃液的酸性环境下,几乎全部为非解离型,因而脂溶性较大,能较好的从胃中吸收。但大多数弱酸性药物仍均以肠道吸收为主。弱碱性药物亦多从小肠吸收。

上述道理在药物治疗中有实际意义,因为通过调节体液环境的pH值,可以促进或者抑制吸收率。

完全离子化的化合物如季铵类及甘露醇等则吸收速度最慢。

5. 首过消除 药物在胃肠吸收的途径主要是经过毛细血管首先进入肝门静脉。某些药物在通过肠粘膜及肝脏时经受灭活代谢,使进入体循环的药量减少,叫做“首过消除”。

(二)分布

药物吸收进入血液循环之后,继续通过各种细胞膜进入到作用部位(靶器官)而发挥作用。药理作用的强度虽然取决于药物在靶器官内的浓度,但与药物的分布并不完全一致。例如,强心甙选择性地作用于心脏,却广泛分布于横纹肌和肝脏;吗啡作用于中枢,却大量集中于肝脏。

影响药物分布的因素有以下几方面:

1. 药物与血浆蛋白结合的能力 大多数药物在血浆中,都有与血浆蛋白不同程度的可逆性结合,主要是与血浆中白蛋白结合。结合型药物暂时失去活性,又因与血浆蛋白结合后,分子加大,降低药物穿透细胞膜进入其他组织的速率,妨碍转运和分布,也不能由肾脏排泄,相当于暂时储存。

如同时应用两种与蛋白结合率都很高的药物时,两药之间可发生竞争置换现象,一种药物可将另一种药物从血浆蛋白结合部位置换下来,此时被置换下来的药物游离型增多,则其药理作用及毒性反应均增强,例如抗凝血药双香豆素几乎全部与血浆蛋白结合,如同时合用保泰松,则排

挤双香豆素与血浆蛋白的结合,而使血浆非结合型双香豆素浓度增高,抗凝作用增强,甚至造成出血不止。因此,在药物的合并用药上应加以注意,尤其是对老年人、久病体弱的人以及血浆蛋白较低病人(如慢性肾炎、肝硬化)应适当调整用量,以免引起药物的毒性反应。

2. 药物与组织的亲和力 药物对某些组织有特殊亲和力,例如碘在甲状腺中的浓度比其他组织高一万倍。另外,脂肪组织是某些脂溶性药物易于储存的处所,如硫喷妥钠由于脂溶性高,进入机体后大量积累于脂肪组织中,这也是药物作用消除的一种方式。

3. 药物的理化特性 药物的分子大小、与组织的亲和力、脂溶性、极性、 pK_a 以及药物的稳定性等都与药物的分布有密切关系。

4. 局部器官的血流量 脑的血流量约为 $70\text{ml}/\text{分} \cdot 100\text{g}$ 组织,是血流量较大的器官之一,当静脉注射硫喷妥钠后,首先大量进入脑组织发挥麻醉作用。脂肪组织血流量仅 $1\text{ml}/\text{分} \cdot 100\text{g}$ 组织,但体内脂肪组织比脑组织多 10 倍以上,摄取硫喷妥钠的能力也大,所以硫喷妥钠又逐渐由脑向脂肪转移,以致病人仅在维持短时间麻醉后迅速又清醒,将这种现象称为药物在体内的“再分布”。

5. 体内的特殊屏障 体内有某些特殊屏障,如血脑屏障、血眼屏障、胎盘屏障等,因组织结构的特异性,而使某些药物不易通过,影响药物的分布,故在选用药物时,应予注意。而其中的胎盘屏障在结构上和一般细胞膜没有明显区别,因此,全麻药、镇痛药、巴比妥类药物均可通过胎盘屏障,对胎儿产生抑制中枢神经系统作用,故在孕妇及临产妇用药时,应注意母体用药对胎儿的影响。

(三)生物转化

药物在生物体内所发生的化学改变称为生物转化,也称为药物的代谢。这种生物转化是在药物进入机体后,吸收及分布的同时即在进行着生物转化。

药物的起效决定于药物的吸收和分布,药物作用的中止则取决于药物的消除。药物的消除方式主要是体内的生物转化和排泄。

药物在体内的生物转化可分为两个步骤:第一步骤包括氧化、还原、水解过程。多数药物经过第一步骤代谢后失去活性,称为“灭活”,如巴比妥类药物氧化灭活、普鲁卡因水解灭活等。但有的药物经生物转化后的中间代谢产物仍具有活性,甚至活性更强,如非那西丁的代谢产物对乙酰氨基酚(扑热息痛)的作用更强;某些药物未经代谢前,对机体本无活性,如经代谢后,成为具有活性的物质,如抗癌药环磷酰胺经代谢生成磷酰胺氮芥才具有抗癌作用,称这种现象为“活化”。因此不能简单地把药物在体内的生物转化叫做解毒作用。

第二步骤为结合过程,药物经过第一步骤生物转化后的代谢产物或某些药物的原形,可与乙酰基、甲基、葡萄糖醛酸、甘氨酸、硫酸等结合后,药理活性减少或消失,药物本身及其作用均趋于消除。在这个过程中经与一些物质结合后,代谢的中间产物或药物原形的水溶性均加大而易于排泄。

药物的所有生物转化过程都需要酶系统参加,机体中有些酶系统可以代谢与体内正常物质类似的药物,如血浆酯解酶可水解普鲁卡因。在肝脏除有上述酶外,还有与药物代谢密切相关的“肝微粒体酶”,存在于肝细胞的滑面内质网内,药物以及外源性物质多由该酶催化代谢,所以也称为“微粒体药物代谢酶”,简称为“药酶”或“肝药酶”。肝药酶不是单一的酶,而是一组混合功能酶系统,其中包括有细胞色素 P_{-450} ,这是一种多功能氧化还原酶,另外还有多种分解酶和结合酶等。据现代研究证明肝药酶的作用专一性很低,活性有限;个体差异很大,具有种属差异和遗传性

个体差异,此外生理因素如年龄、营养状态、激素功能、应激反应及疾病都能影响肝药酶的活性。由于肝脏是主要的药物代谢器官,故肝脏功能不好时,以肝脏代谢为主的药物均应慎用,以免发生中毒。

有些药物能够增强肝药酶活性、或促进肝药酶合成,加速药物本身和另一些药物的转化,将这些药物称为“肝药酶诱导剂”。例如苯巴比妥能促进双香豆素的代谢,使双香豆素作用降低。而另有一些药物可以抑制肝药酶活性,或降低肝药酶的合成,从而减慢某些药物的代谢,使其作用明显增强,称这些药物为“肝药酶抑制剂”。例如氯霉素可使苯妥英钠的血药浓度增高4—6倍。临床合并用药时,对这些可以影响肝药酶活性的药物,应特别注意。

下面举出几种较常见的肝药酶诱导剂及抑制剂:

肝药酶诱导剂:苯巴比妥、导眠能、苯妥英钠、保泰松、尼可刹米。

肝药酶抑制剂:氯霉素、双香豆素、去氢可的松、异菸肼、华法令、阿司匹林。

(四)排泄

应用于X线诊断的造影剂以及辅助药物,进入机体后,最后都要排出体外,这个过程称为“药物的排泄”。

1. 肾排泄 肾是药物排泄的主要途径。

碘的离子型药物或非离子型的二聚体,经口服或静脉注射的制剂,最后都主要由肾脏排泄。其他药物亦大部分由肾脏排泄。

经过转化解毒后的药物代谢产物,于排泄途径中一般没有药理作用,但是未经转化或转化后仍具有活性的药物,在排泄的途径中则可能呈现治疗作用或毒性反应,如磺胺类药物及其代谢产物因难溶于水,在排泄过程中,如不做好预防工作,有损害肾脏的可能。

经肾脏排泄的药物,在肾小球滤过后,有的可被肾小管再吸收,剩余部分随尿液排出,其再吸收的多少根据药物的脂溶性大小和尿液的pH而不同,例如弱酸性药巴比妥类药物在碱性尿中因解离型增多,再吸收减少而由肾脏排泄加快。

在近曲小管分泌的药物一般排泄较快,因为在肾小管上有主动转运弱酸性与弱碱性两个转运系统,例如青霉素和丙磺舒是通常弱酸性转运系统排泄,而苯丙胺和奎宁则通过弱碱性转运系统排泄。因主动转运系统中有载体,转运能力则受到一定限制,如同类药物都由同一系统转运时,则相互间出现竞争性抑制,如丙磺舒可抑制青霉素的排泄,而使青霉素排泄时间延长,并增强青霉素的疗效。

2. 胆汁排泄 某些药物经肝脏生物转化成为极性高的水溶性代谢产物后向胆管转运。经胆汁排于肠内,其中部分药物又被肠道再吸收入血,将此过程称为“肝肠循环”。具有肝肠循环作用的药物,药物作用持久,并应注意蓄积中毒。

3. 乳汁排泄 药物可自乳汁排泄。由于乳汁偏酸性,因而弱碱性药物如吗啡、奎宁等较容易进入乳腺管内。所以哺乳期妇女在用药上应加以注意。

4. 其他排泄途径

肺:挥发性药物可由肺内排出。

肠道:未吸收的药物如口服或灌肠的硫酸钡,可随肠内容物排出体外。

汗腺:碘离子(I^-)和溴离子(Br^-)可由汗腺排泄。

唾液腺:碘离子(I^-)可由唾液腺排出,有特殊的金属味。

第三节 药动学基本参数及其意义

(一)生物利用度(F):是指不同剂型的药物能吸收,并且经过首过消除过程后,进入体循环的相对份量和速度,它与药物作用的强度和速度有关。一般用口服吸收百分率(%)表示,

$$F(\text{生物利用度}) = \frac{A(\text{进入循环药量})}{D(\text{服药剂量})} \times 100\%$$

生物利用度与药物制剂的制作过程有密切关系,即在同一药厂的不同批号产品也难完全相同,现在规定某些药物在出厂前应测定其生物利用度,以保证药物的疗效。

(二)表观分布容积(Vd):

是指药物吸收达到平衡或稳态时,按照血药浓度(c)推算体内药物总量(A)在理论上应占有的体液容积。

$$Vd(L) = \frac{A(\text{mg})}{C(\text{mg/L})} = \frac{FD(\% \cdot \text{mg})}{C(\text{mg/L})}$$

表观分布容积并不是机体中真正的容积数值,它只是一种比例因素。利用这个数值可以用血浆浓度算出体内药物总量,或者利用这一数值算出要求达到某一血浆有效浓度所需要的剂量。

(三)半衰期($t_{\frac{1}{2}}$):

一般是指血浆半衰期,它的概念是血浆药物浓度下降一半所需要的时间。凡符合一级动力学消除的药物,它的血浆半衰期($t_{\frac{1}{2}}$)是一个固定的数值。

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K} = 0.693 \times \frac{Vd}{Cl}$$

Cl:清除率

K:消除速率常数

亦即 $t_{\frac{1}{2}}$ 与分布容积成正比,与清除率成反比。

$t_{\frac{1}{2}}$ 在临床上的实用价值是,根据药物的血浆半衰期长短,可以提出合适的给药间隔时间,并可计算多剂量给药时,到达稳态所需要的时间,以及一次给药后药物基本消除的时间。例如一次给药后约经4—5个半衰期血浆药物浓度下降95%左右,可以认为药物已经基本消除。连续恒速滴注或重复恒量用药必须经过4—5个半衰期才能达到稳态血药浓度(C_{ss}),也称为坪浓度或坪值。

(四)房室概念:

在药代动力学中常根据药物在体内转运速率把机体看成单一房室模型或二室模型;以致於多室模型。一般的药物在体内转运和分布符合二室模型,但经过一段时间体内药物分布达到平衡后,其消除率恒定时,此时两室可视为一室。

(五)清除率(CL)

药物在体内的清除率是指在单位时间内,有多大容积血浆所含药物被清除。以每单位时间容量(L/min 或 L/h)表示。根据这个定义,清除率(Cl)与血浆药物浓度的乘积就是消除速率,即

$$\text{消除速率} = Cl \times C$$

C:血浆药物浓度