

全国高等医药院校
麻醉学专业教材



IV

麻醉药理学

主编 段世明 郑斯聚

QUANGUO GAODEN YIYAO YUANXIAO

MAZUIXUE

ZHUANYEJIAOCAI

上海科学技术文献出版社

全国高等医药院校麻醉学专业教材

(第Ⅳ册)

麻 醉 药 理 学

主 编 段世明
郑斯聚

编著者 (以姓氏笔划为序)

庄心良	(上海第一人民医院)
刘俊杰	(同济医科大学)
郑斯聚	(沈阳军区总医院)
杨拔贤	(北京医科大学)
段世明	(徐州医学院)
戴体俊	(徐州医学院)

上海科学技术文献出版社

全国高等医药院校麻醉学专业教材
(第Ⅳ册)

麻醉药理学

主编 段世明 郑斯聚

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销

上海科技文献出版社昆山联营厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 11.5 字数 287,000

1996年4月第1版 1997年9月第2次印刷

印数: 5,101—8,100

ISBN 7-5439-0775-5/R·228

定价: 18.30元

内 容 提 要

本书是根据全国麻醉学专业麻醉药理学基本要求编写的。在高等医药院校麻醉学专业试用教材基础上修订而成。全书共 11 章。重点放在全身麻醉药、局部麻醉药、肌肉松弛药以及镇痛药等。根据本专业给药途径的特点,在第一章中重点叙述了静脉给药、吸入给药的药代动力学和药效动力学,并提供了几个静脉给药方案供学生学习。

本书除可供麻醉学专业本科、专科作为教材外,还可供临床麻醉工作者及从事急救、重症监测治疗工作的医护人员参考。

全国高等医药院校麻醉学专业教材

编辑委员会

主任编委	曾因明	徐州医学院
副主任编委	(以下以姓氏笔划为序)	
	郑方	哈尔滨医科大学
	徐启明	湖南医科大学
主审	李德馨	南京军区总医院
	金士翱	同济医科大学
编委	邓迺封	天津医科大学
	石中梁	徐州医学院
	孙大金	上海第二医科大学
	况铎	昆明医学院
	李文硕	天津医科大学
	李俊成	湖南医科大学
	范从源	徐州医学院
	郑方	哈尔滨医科大学
	郑斯聚	沈阳军区总医院
	段世明	徐州医学院
	徐启明	湖南医科大学
	盛卓人	中国医科大学
	曾因明	徐州医学院
	谭秀娟	湖南医科大学

序 言

全国高等医学院校麻醉学专业教材一套七册现在正式出版了。它是在过去“试用教材”经过全国各地麻醉学系或麻醉学专业本科教学实践四年后,根据在国家教委领导下编写的“麻醉学专业《课程基本要求》”,在“试用教材”的基础上修改、增加内容或重新编写出的。参加这次“正式教材”的编写人员都是办麻醉学专业有教学实践经验的教师和专家。他们在各校大力支持下,不辞辛苦、不畏寒暑,将各自分工的七册教材按章节及时完成,从蕴酿讨论到成稿、出书仅一年余时间。这种深厚的历史责任感和认真负责精神,是值得称赞和学习的。

“正式教材”七册,即《麻醉物理学》、《麻醉解剖学》、《麻醉生理学》、《麻醉药理学》、《临床麻醉学》、《重症监测治疗与复苏》和《疼痛诊治学》,这些课程教材占麻醉学12个主要课程的7个[参见:国家教育委员会高等教育司编《普通高等学校本科专业目录和专业简介》(1993年7月颁布),代码100308,高等教育出版社,1993]。用好、学好这些教材,有助于使本专业学生达到国家教委提出的业务培养目标和要求。

随着我国高等医学教育的发展和麻醉学专业为临床医学界的重视及其与临床医学发展的关系,麻醉学教材也和其他学科教材一样,亦应根据学科本身的发展,不断更新、修订,使其能适应我国大多数医院的要求。教材毕竟不是参考书,不能罗列全部内容。教材改写的原则仍然以重视基本知识、基本技能和基础理论为重要依据,但也增加了近十年来麻醉学发展的新内容。虽然如此,各位教师在应用时仍然以启发学生独立思考,举一反三,由此及彼,并结合与实践结合,必要时尚需参考有关专著,才能收到较好效果。

限于时间,此次麻醉学教材的重新编写,仍会出现这样、那样缺点,希望各院校教师在使用后提出修改意见,为几年后再版,给予帮助。

金士翱

1994年12月

序 言

《高等院校麻醉学专业试用教材》一套六册自问世4年来,经有关院校试用和专科医师作为继续教育的参考书,深受欢迎,虽经数次重印或复印仍然告缺,可见编写正式教材,趁机更新和充实内容,已是大势所趋,众望所归。由于上级领导和有关各方的大力支持,经多方努力,尤其是参与编写的各位麻醉界的同道,不计名利、不辞辛苦、不避寒暑,将分工的各章节和分册及时成稿,从蕴酿讨论到出书仅一年余时间,若无一点公心,一份深厚的历史责任感,一片对专业的痴情和一股治学的傻劲,是不可能达到如此高速度的,故本教材实为我国当今麻醉界的带有中国特色的社会主义的集体劳动成果,是弥足珍贵的。

据我理解,作为教材既应是入门的钥匙,前进的路牌,也应是登高的基石。随着半个多世纪来近代医学的发展,麻醉学这门专业已极大地掺入或渗进了各医学基础学科的知识和技术,本身又广泛分支并“侵入”其他专业,成为既自成体系、又广泛涉猎的一门新兴学科,其内容已非当初的“麻醉”二字所能包容。考虑到这一点,目前教材虽由六册增至七册,恐仍难以全部包罗,有些问题亦只能浅尝即止,但如若凭这钥匙、路牌和基石得以入门、登堂而起步攀登,就可说已达到了教材的基本要求。

以往一直有这样一个概念:教科书总是落后于发展的。现在看来确是如此。其原因是事物永远在运动发展,人们对它的认识永远没有尽头,麻醉学这门专业也许更是如此。例如:全身麻醉的机理尚未有定论,各类药物和仪器经常有新品种问世,休克、多器官功能衰竭等问题,有关其定义、病理生理和治疗策略等好象已是人所共知,实际上尚有反复。面对以上情况,教材就只得取其久经考验或当前从所公认的观点加以介绍,对尚未有定论或刚有苗头的理论、假设等只能稍予触及,这样方能不致使教员和学员乱了方寸。为此,我想各位参与编写的同道在这方面都已尽了最大努力。也由于以上任何知识都经常处于一个继承、发展、创新和否定的反复和螺旋形上升的过程中,由此,教材并非“圣经”,是允许经常补充和修改的。故在实际讲解和学习时,在立足教材、强调掌握基本原则、概念、理论和技能的基础上,不妨追溯过去,联系实际,展望未来,适当地接触一些教材以外的东西,也许对开拓今后的思路和促进专业的发展是不无裨益的。真能起承前启后作用的教材就是好教材。

李德馨

1994年11月

前 言

从1946年乙醚麻醉临床示范(Morton)揭开近代麻醉学的序幕,麻醉学已经历了百余年的发展历史。特别是通过近30余年的发展,医院麻醉科的工作发生了深刻的变化,现代麻醉学已从其自身实践与发展中吸取并集中了基础医学、临床医学、生物医学工程以及多种边缘科学中有关麻醉学的理论与技术,形成了麻醉学自身的理论与技术体系。因此,麻醉学已从三级学科(外科学的一个专科)的地位发展成为一门独立的二级学科,现今麻醉学已是一门研究临床麻醉、重症监测治疗、生命复苏、疼痛机制及诊治的科学。

重视麻醉学专业的教学工作,加速人才培养,从整体上提高我国麻醉专业人员的学历结构与素质,对我国麻醉学科的发展具有重要而又深远的意义。对于麻醉专科医师的培养,国际的做法是在医学院毕业后,再接受5年左右时间的住院医师培训,经考试、考核合格后发给专科医师证书,这种培养方式称毕业后教育(Postgraduate Education, PGE)。对毕业后教育,我国正在创造条件,争取及早实现。在过渡时期,国家教委在1986年决定试办、1987年正式批准在普通高等医药院校中设立麻醉学专业(本科),这是国际经验与我国国情和现有基础相结合的结果。我国麻醉学专业教育的基本思路是,以麻醉学专业(本科)为基础,积极发展研究生教育,努力普及成人教育,为尽快与国际CME(Continue Medical Education)接轨创造条件。

国家教委在1993年7月颁布《普通高等学校本科专业目录和专业简介》,规定麻醉学专业(代码100308)学生的培养要求是必须掌握基础医学、临床医学和麻醉学的基本理论知识及临床麻醉的操作技术,毕业后能从事临床麻醉、重症监测治疗和急救复苏工作,为麻醉专科医师奠定良好的基础。为此麻醉学专业开设麻醉解剖、麻醉物理、麻醉生理、麻醉药理、临床麻醉及重症监测治疗与复苏六门课程。1989年经国家教委同意,并在谢荣教授主持下组织全国专家教授编写高等医药院校麻醉学专业试用教材(一套六册),并于1991年正式出版,试用教材的出版对麻醉学专业教学内容的规范和教学质量的提高起到很大的推进作用,也为我国填补了长期缺乏教材的空白。经过近四年的教学实践,在吸取了广大师生的反映和建议后,经国家教委同意,在全国医学教育委员会麻醉学教育分会的组织下,从1993年起着手编写正式教材。经过各位编著者近一年的努力和艰苦劳动,终于1994年9月完成全稿。为适应麻醉学科发展的需要,此次编写中除保留原六册外,还增加了《疼痛诊疗学》(第Ⅶ册)。本次教材的编写工作是以麻醉学专业课程基本要求为纲,从形式和内容上均较“试用教材”有所改进,突出教材的概念性、条理性、逻辑性与科学性。但是,由于时间较紧,缺乏反复推敲、研讨与修改的机会,特别是组织能力与学识的限制。因此,教材的实际水平与客观要求之间肯定还会有所距离,殷切期望教材正式出版之日就是再版编写工作开始之时,若如此,各位编著者能吐故纳新,在教学实践中不断吸取意见,加以修改。那么,一套更成熟、更完善的教材可望在不久的将来诞生,谨以此共勉之。

曾因明 徐启明 郑方

1994年10月于徐州医学院

编写说明

一、本教材是根据高等医药院校本科制麻醉学专业麻醉药理学基本要求编写的。全书共 11 章,教学时数(不包括实验课)为 32 学时,大专制麻醉学专业和麻醉学专业成人教育如果采用本教材,教学学时可适当调整。

二、本教材是在讲授完普通药理学后讲授的,故对药理学总论不再作系统介绍,只在总论中介绍与麻醉学密切相关的知识。本书只包括与麻醉学直接或间接有关的药物的药理学。有些药物虽然与麻醉学有关,但已在普通药理学中作了详尽介绍的(如强心药等),也未包括在本书内。麻醉学专业成人教育采用本教材时,应适当补充普通药理学的内容。

三、本教材部分章节之后附有参考资料,是为反映该类药物当前的进展或某些尚无定论的理论问题而编写的,仅供教学参考。

四、每章之后附有“制剂”,其内容以国内产品为主。正名之后,附以拉丁名。对剂量和用法只作原则性介绍,详细用法请参阅麻醉学专业的《临床麻醉学》等教材。

五、本教材用于麻醉学专业本科制教学时,为防止与普通药理学内容重复,第一、二、三、八、九章可讲授部分内容。

六、本书原则上采用卫生部药典委员会编的《药名词汇》(化学工业出版社出版)中的药名,如 droperidol 译作氟哌利多,不作氟哌啉。为方便读者,药名第一次出现时,括号内加注旧译名。个别药物仍沿用习用的名称,如 enflurane 仍作安氟醚,不作恩氟烷。

编者

1994. 9. 15

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 静脉给药的药物代谢动力学及药物效应动力学	(1)
一、静脉给药的药物代谢动力学	(1)
二、静脉给药的药物效应动力学	(15)
第二节 吸入给药的药物代谢动力学及药物效应动力学	(21)
一、吸入麻醉药的药物代谢动力学	(21)
二、吸入麻醉药的药物效应动力学	(24)
第三节 影响药物作用的因素	(25)
第二章 镇静催眠药与安定药	(30)
第一节 巴比妥类	(30)
一、概述	(30)
二、苯巴比妥	(34)
三、其他巴比妥类	(34)
第二节 苯二氮草类	(34)
一、概述	(35)
二、安定	(38)
三、咪唑安定	(39)
四、其他苯二氮草类	(40)
五、苯二氮草类拮抗药——氟马西尼	(41)
第三节 吩噻嗪类	(42)
一、概述	(42)
二、氟丙嗪	(44)
三、异丙嗪	(45)
四、其他吩噻嗪类	(46)
第四节 丁酰苯类	(46)
一、概述	(46)
二、氟哌啶醇	(46)
三、氟哌利多	(47)
第五节 其他镇静催眠药	(47)
一、水合氯醛	(47)
二、甲丙氨酯	(48)
三、羟嗪	(48)
第三章 中枢性镇痛药及其拮抗药	(50)
第一节 概述	(50)
第二节 阿片受体激动药	(52)

一、吗啡	(52)
二、哌替啶和苯哌利啶	(54)
三、芬太尼及其衍生物	(55)
四、二氢埃托啡	(57)
第三节 阿片受体激动-拮抗药	(58)
一、喷他佐辛	(58)
二、烯丙吗啡	(59)
三、其他阿片受体激动-拮抗药	(60)
第四节 阿片受体拮抗药	(61)
一、纳洛酮	(61)
二、纳曲酮	(62)
第五节 非阿片类中枢性镇痛药	(62)
一、曲马朵	(62)
二、氟吡汀	(63)
第四章 吸入全麻药	(65)
第一节 概述	(65)
一、历史回顾	(65)
二、吸入全麻药的理想条件	(66)
三、理化性质及分类	(66)
第二节 乙醚	(66)
第三节 氟烷	(71)
第四节 甲氧氟烷	(75)
第五节 安氟醚	(75)
第六节 异氟醚	(78)
第七节 七氟醚	(81)
第八节 氧化亚氮	(82)
第五章 静脉全麻药	(90)
第一节 巴比妥类静脉全麻药	(90)
一、硫喷妥钠	(90)
二、其他巴比妥类静脉全麻药	(93)
第二节 非巴比妥类静脉全麻药	(93)
一、氯胺酮	(93)
二、羟丁酸钠	(96)
三、依托咪酯	(97)
四、异丙酚	(98)
第六章 局部麻醉药	(99)
第一节 概述	(99)
第二节 常用局麻药	(106)
一、普鲁卡因	(106)
二、丁卡因	(106)
三、利多卡因	(107)

四、布比卡因	(107)
五、其他局麻药	(108)
第七章 骨骼肌松弛药及其拮抗药	(112)
第一节 概述	(112)
第二节 去极化肌松药	(116)
一、琥珀胆碱	(117)
二、氨酰胆碱	(118)
第三节 非去极化肌松药	(119)
一、筒箭毒碱	(119)
二、阿库氯铵	(121)
三、泮库溴铵	(121)
四、维库溴铵	(121)
五、阿曲库铵	(122)
六、哌库溴铵	(122)
七、杜什氯铵	(122)
八、罗库溴铵	(123)
九、美维松	(123)
第四节 肌松药拮抗药	(123)
一、抗胆碱酯酶药	(123)
二、钾通道阻滞药	(125)
第八章 作用于胆碱受体的药物	(127)
第一节 概述	(127)
一、胆碱能神经的递质及其受体	(127)
二、作用于胆碱受体的药物分类	(128)
第二节 拟胆碱药	(129)
一、乙酰胆碱	(129)
二、氨甲酰胆碱	(130)
三、毛果芸香碱	(130)
第三节 M 胆碱受体阻滞药	(131)
一、阿托品	(131)
二、东莨菪碱	(133)
三、山莨菪碱	(134)
四、格隆溴铵	(134)
第四节 N ₁ 胆碱受体阻滞药	(134)
第九章 作用于肾上腺素受体的药物	(137)
第一节 概述	(137)
一、肾上腺素能神经及其递质	(137)
二、肾上腺素受体	(139)
三、肾上腺素能神经一般作用及其作用原理	(139)
第二节 拟肾上腺素药	(141)
一、构效关系	(141)

二、 α 、 β 受体激动药	(142)
三、 α 受体激动药	(146)
四、 β 受体激动药	(149)
第三节 肾上腺素受体阻滞药	(150)
一、 α 受体阻滞药	(150)
二、 β 受体阻滞药	(152)
第十章 控制性降压药	(158)
第一节 血管扩张药	(158)
一、硝普钠	(158)
二、硝酸甘油	(160)
三、三磷酸腺苷和腺苷	(162)
第二节 神经节阻滞药	(163)
一、咪芬	(163)
二、六甲溴铵	(164)
第十一章 血浆容量扩充药	(165)
一、右旋糖酐	(165)
二、羟乙基淀粉	(166)
三、明胶制剂	(166)
四、全氟碳化合物	(167)

第一章 总 论

可逆地作用于神经系统而使病人不感到手术疼痛的药物称为麻醉药。麻醉药的药理属于基础药理学中的神经系统药理学范畴。近年来,随着现代麻醉学的飞速发展,麻醉实践除了解决手术操作时的无痛以外,还要解决围术期种种问题,包括解除病人的焦虑、紧张、恐惧,使病人安静(或神志消失),肌肉松弛,调控和保持循环、呼吸的相对稳定,减轻伤害性刺激所引起的躯体或植物神经的反射或应激反应,必要时还要进行降压、降温等等以配合手术的进行。随着危重病人增多、手术日趋复杂冗长,麻醉恢复室和重症监测治疗也纳入了麻醉科工作范围。再加上急救复苏和疼痛治疗专业的建立,随时都涉及合理选择用药,制定用药方案的问题,否则既不能完成任务,又不能保证病人的安全。因此,麻醉(及其有关)工作中用药繁多,用药方式也较独特,大多需要严格控制药物作用的起始和结束,所用药物又多属毒剧药,病人情况的差异也很悬殊,加之已知的药理学知识在这种特定情况下已远远显得不足。由于这些特点,无论药理或临床科研人员都对之进行了大量的研究并不断取得了新的成果,逐渐在药理学中形成了一个新的亚学科,即麻醉药理学(anesthetic pharmacology)。麻醉药理学较强调药理和临床的结合,成为临床药理学的一个组成部分。当然,临床药理学与基础药理学之间密切相关,不能绝然分割。具体而言,麻醉药理学主要阐明麻醉实践过程中应用各种药物的效果,这些药物在特定条件下的体内转运和转化规律,不良反应的强度和性质以及多种药物伍用时药物之间的相互作用及其机理,并对新问世的药物作出科学的评价等。

本章主要介绍静脉给药和吸入给药的药效动力学和药代动力学的一些基本概念,有关麻醉药的具体药理学将在有关章节中阐述。

第一节 静脉给药的药物代谢动力学及药物效应动力学

一、静脉给药的药物代谢动力学

药物代谢动力学(Pharmacokinetics)简称药代动力学,是定量研究机体对药物处置(吸收、分布、代谢及排泄)动态变化规律的学科。大多数药物的治疗作用、不良反应的强度、作用时间与药物的体内过程密切相关。调节体内药量(或血药浓度)既可达到用药的预期目的,又可减少或避免不良反应。间断静脉注射,或持续静滴一种或多种药物,其药物效应除取决于剂量之外,还与药物代谢动力学过程密切相关。药代动力学的研究通常是概括生物体样本药量与时间的函数关系,从而建立数学模型,导出算式,并确定有关参数,以便用数学语言定量并概括地描述药物体内过程的动态规律。根据该数学模型可以模拟、探讨并预报生物体药量(或血药浓度)的规律,进而指导合理用药、设计或优选给药方案,为临床用药提供确切而科学的依据。

(一) 房室模型

药物在体内吸收、分布、代谢及排泄都是随时间推移而变化的动态过程。线性乳突模型(linear mammillary model)把机体视为一个系统,根据药物跨过生物膜的转运速率不同,系统之内又划分一个或若干个房室(compartment),其中有一个室处于中心位置,能与其他各室进行可逆的药物转运。处于中心位置的房室叫中央室,其余各房室统称外周室,并假定消除仅发生在中央室,而且吸收、分布及消除都属一级过程。房室概念与解剖学、生理学的概念不同,它是人为地把转运速率及分布相仿的部位合并成房室,所以它是理论上的空间组合,是一抽象名词。房室的划分主要根据药物对组织的亲和力、蛋白结合率以及组织、器官的血流量、生物膜的通透性等因素而定。一般认为,中央室包括血液以及血流丰富的组织器官,例如肝、肾、心、脑及腺体等;外周室包括脂肪、皮肤及静止状态的肌肉组织等。其中脑组织对脂溶性高的药物可视为中央室,对脂溶性低、极性高的药物则应划为外周室。药物进入循环后,向全身分布,很快地(通常1~2分钟)各组织、器官的药量达到动态平衡,形成匀一单元,于是整个机体可视为单一房室,称之为单房室(或一室)模型。若在平衡之前有较慢的转运过程,然后逐渐与各组织、器官之间达到动态平衡,此时就应把机体视为多房室模型,如二房室(或二室)模型、三房室(或三室)模型等(图N-1-1),其中二房室模型最为常用。

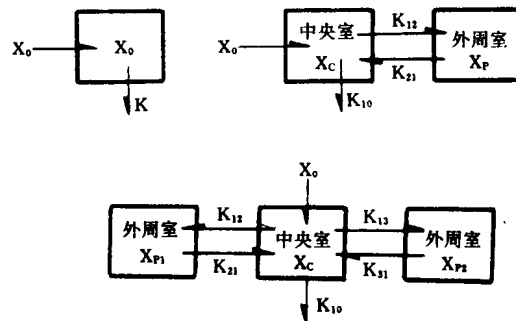


图 N-1-1 线性乳突房室模型示意图

X_c, X_p , 中央室、外周室的药量; X_0 , 给予的药量; $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$: 药物按一级动力学转运的速率常数;
 k, k_{10} : 药物按一级动力消除的速率常数

(二) 细胞膜的结构与药物的转运

药物达到作用部位产生药理效应,必须先通过一层或几层细胞膜。麻醉药和麻醉作用机理也无不与细胞膜的结构和功能密切相关。细胞膜主要由类脂(磷脂为主)和蛋白质组成,此外还含有胆固醇、核酸、涎酸和糖。其分子结构的模式,一般认为是“液态镶嵌模型”。生物膜是可塑的、流动的、嵌有蛋白质的类脂双层分子的膜状结构。两层类脂分子是细胞膜的基架,每一类脂分子一端为亲水端,另一端为疏水端。由磷脂甘油基团形成的亲水端都向着膜的表面;脂肪酸碳链是疏水端,朝向膜的中央。蛋白质镶嵌于类脂双层分子之间者称为“镶嵌蛋白质”,附在类脂双层分子层的内面者称为“附着蛋白质”。镶嵌蛋白质具有很多重要功能,如转运膜内外物质的载体,药物或激素作用的受体,催化作用的酶,具有个体特异性的抗原等。附着蛋白质的功能则与吞噬、胞饮等作用有关。由于膜的类脂双分子层处于液态,所以镶嵌蛋白质可在膜的类脂双层分子中移动。类脂分子、蛋白质空间分布与膜功能的变化有着密切联系。总之,机体各部位的生物膜具有很高的脂质性质。

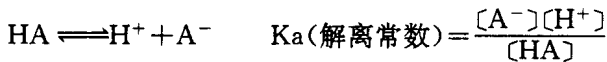
药物在体内的分布,除首先溶于水之外,还必须跨过各类生物膜。药物跨过生物膜的运

动称之为药物的转运。药物的转运大致分为被动转运(passive transport)和特殊转运(specialized transport)两种方式。

1. 被动转运 药物从细胞膜高浓度一侧向低浓度一侧的顺浓度差转运,称为被动转运。这种转运不耗能,没有饱和限速的影响,也不受其他转运物质的竞争性制约。膜的两侧只要存在浓度差,药物的转运就不会停止。被动转运一般分为简单扩散和滤过。

简单扩散(simple diffusion)又称脂溶扩散,主要受药物的脂溶性、极性和解离度等因素的影响。药物的脂溶性高、极性低,就容易直接溶于膜的脂质中,容易通过细胞膜。大多数药物属弱电解质,或为有机弱酸,或为有机弱碱。在体液中,药物的解离型和非解离型处在动态平衡之中。非解离型的药物比解离型的脂溶性高、极性小,易通过细胞膜。因此在考虑药物扩散的速率时,除观察药物的脂溶性外,还要了解非解离型与解离型的浓度比。这个比值主要取决于药物所在环境的 pH 值。可用 Henderson-Haseelbalch 公式说明。

以弱酸性药物为例:



$$\text{整理,取对数} \quad \log[H^+] = \log k_a + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$\text{令 } pH = -\log[H^+] \quad pK_a = -\log K_a$$

$$\text{则 } pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \dots\dots\dots(1-1)$$

设药物解离 50% 时,根据(1-1)式则 $pK_a = pH$ 。所以 pK_a 是药物解离常数的负对数,其值等于药物解离 50% 时溶液的 pH 值。

将(1-1)式整理,去对数

$$10^{pH-pK_a} = \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{[\text{解离型}]}{[\text{非解离型}]} \quad \dots\dots\dots(1-2)$$

同理:弱碱性药物

$$10^{pK_a-pH} = \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{[\text{解离型}]}{[\text{非解离型}]} \quad \dots\dots\dots(1-3)$$

从(1-2)和(1-3)式可见,溶液的 pH 与药物的 pK_a 之差呈算术级数改变时,药物的解离型与非解离型浓度之比呈几何级数改变,即溶液 pH 明显影响药物的解离度。体液 pH 的改变明显影响药物的转运(吸收、分布、排泄)。就 pK_a 而言,不同药物的 pK_a 不同,在同一体液条件下解离度不同,进入靶细胞的量不同,产生的效应强度也不同。例如阿芬太尼与舒芬太尼,前者的脂溶性虽比后者低,但前者的 $pK_a(6.5)$ 低。在生理 pH 条件下,前者约 90% 为非解离型,易通过血-脑屏障,同一给药途径作用的起始并不比后者慢。

弱酸(碱)性药物在不同的 pH 条件下,药物总离子数比值可用下列公式计算,以估算药物的转运及分布。

弱酸性药物:

$$\text{总离子数比} = \frac{1 + \text{antilog}(pH_1 - pK_a)}{1 + \text{antilog}(pH_2 - pK_a)} \quad \dots\dots\dots(1-4)$$

弱碱性药物:

$$\text{总离子数比} = \frac{1 + \text{antilog}(pK_a - pH_1)}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH_2)} \quad \dots\dots\dots(1-5)$$

例如:弱碱性药物吗啡($pK_a = 8$)中毒时,求胃($pH = 1.4$)和血液($pH = 7.4$)药物的总离子数

比? 根据(1-5)式,总离子数比 = $\frac{1 + \text{antilog}(8-1.4)}{1 + \text{antilog}(8-7.4)} = 79.9$ 万(倍),即胃和血液中的药物达到动态平衡时,胃内药物总离子数是血液中的 79.9 万倍(理论值)。

药物的 pKa 与其酸(碱)强度相关:弱酸性药物的 pKa 越小,则酸性越强;弱碱性药物的 pKa 越大,则碱性越强。应该指出,药物的简单扩散并非一定受体液 pH 的影响。极弱或极强的酸(碱)性药物在生理范围内,pH 的改变对药物的解离度影响不大,pKa=3~7 的弱酸性药物及 pKa=7~11 的弱碱性药物,简单扩散易受生理 pH 变化的影响。

滤过(filtration)又称膜孔扩散,主要与药物分子大小有关。不论极性或非极性物质,只要分子小于膜孔,又是水溶性的,都可以借助细胞膜两侧流体静压或渗透压差被水带到低压侧的过程,如肾小球的滤过等。

2. 特殊转运(specialized transport) 其特点是药物先与膜的某种成分相互作用,形成复合物,再借助载体或转运酶系统从膜的一侧移向膜的另一侧,然后将药物释入液相基质。载体对药物有特异的选择性,两种药物如结构相似,且通过同一机制转运,伍用时可出现竞争性抑制。当被转运的底物浓度高至一定程度时,转运系统即达饱和。特殊转运可分为三种类型。

(1) 主动转运(active transport):又称耗能载体转运或膜泵转运。这是逆浓度差的“上坡”转运,消耗能量。载体是一种蛋白质或脂蛋白或特异性通道的蛋白质,它们具有高度特异性,只能转运特定的物质,例如钠泵、钙泵等。肾小管上皮向管腔分泌弱酸、弱碱性药物,以及肝细胞将某药分泌入胆汁等,都属主动转运过程。

(2) 易化转运:又称易化扩散(facilitated diffusion),虽不耗能,顺浓度差扩散,但必需依赖载体,而且特异性高。有饱和性,又可出现竞争性抑制。机体细胞摄取葡萄糖或某些氨基酸是通过易化转运完成的。

(3) 胞饮(pinocytosis):不需载体参与。胞饮是指细胞膜的某些蛋白质对一些高分子物质具有特殊亲和力,此物质附着在细胞膜上,然后膜的一部分内陷,并形成小泡,再进行消化、吸收的过程。

(三) 药代动力学的速率过程

药代动力学的研究直接涉及药物通过细胞膜的量及其转运速率。药物跨膜转运或在机体内消除,其药量变化的微分方程:

$$\frac{dx}{dt} = -kX^n \quad \dots\dots(1-6)$$

x:药量;t:时间;k:跨膜转运(或消除)的速率常数;n=1 时为一级动力学过程;n=0 为零级动力学过程;负号:药量随时间延长而减少。

一级动力学过程(n=1),则(1-6)式写成:

$$\frac{dx}{dt} = -kX \quad \dots\dots(1-7)$$

积分,整理得:

$$X_t = X_0 e^{-kt} \quad \dots\dots(1-8)$$

X₀:初始的药量;X_t:t 时刻的药量。从上式可见,药量的变化与初始药量呈正比。药物跨膜转运或消除,随时间的延长,药物的量呈指数衰减。对(1-8)式取对数得:

$$\log X_t = \log X_0 - \frac{k}{2.3026} t \quad \dots\dots(1-9)$$