



面向 21 世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材 • 供麻醉学专业用

# 麻醉药理学

主编 段世明

 人民卫生出版社

面向 21 世纪课程教材

全国高等医药院校教材

供麻醉学专业用

# 麻 醉 药 理 学

主编 段世明

副主编 戴体俊 徐美英

编者 (以姓氏笔画为序)

庄心良 (上海第一人民医院)

郑斯聚 (沈阳军区总医院)

段世明 (徐州医学院)

莫宁 (广西医科大学)

徐美英 (第二军医大学)

戴体俊 (徐州医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

## 麻 醉 药 理 学

110584/14

主 编：段世明  
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](mailto:pmph@pmph.com)  
印 刷：三河市宏达印刷厂  
经 销：新华书店  
开 本：850×1168 1/16 印张：14  
字 数：292 千字  
版 次：2000 年 6 月第 1 版 2001 年 1 月第 1 版第 2 次印刷  
印 数：5 001—15 015  
标准书号：ISBN 7-117-03921-3/R·3922  
定 价：18.00 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）

## 编写说明

全国高等医药院校麻醉学专业教材(以下简称教材)是国家教育部《面向 21 世纪麻醉学专业课程体系和教学内容改革研究》课题的重要组成部分。因此,教材的编写必须符合 21 世纪我国麻醉学人才培养的目标和规格,体现教育部 1998 年颁布的《普通高等学校本科专业目录》的要求与精神。麻醉学专业课程设置虽是基于临床医学专业课程,但是面向未来的发展,麻醉学专业也应具有较宽的覆盖面,特别是危重病、急救及急症医学、疼痛诊疗、生命复苏以及药物依赖及其治疗等领域。因此,这次编写的教材共 7 本,包括麻醉学的基础部分 4 本:《麻醉解剖学》、《麻醉生理学》、《麻醉药理学》及《麻醉设备学》;麻醉学临床部分有 3 本:《临床麻醉学》、《危重病医学》和《疼痛诊疗学》。教材主要读者对象是全国高等医药院校麻醉学专业本科生,接受规范化培训的麻醉科住院医师,也可供急诊科、急救中心及 ICU 医师参考。

《麻醉学专业课程体系和教学内容改革的研究》于 1996 年立项,1997 年正式启动。经过准备与协商,由全国高等麻醉学教育分会主持,1998 年提出了教材编写计划并成立编审委员会。这次教材的编写具有以下几个特点:①以《普通高等学校本科专业目录》为准则,以面向 21 世纪我国麻醉学人才培养的目标和规格为指导;②内容突出“三基”(基础理论、基本知识和基本技能),强调“少而精”,体现思维、素质及创新教学;③在前两版教材的基础上,经过广泛听取教师及学生的意见和建议后重新编写,在内容上有重大的改革,例如《麻醉物理学》改为《麻醉设备学》;《麻醉解剖学》与临床医学《局部解剖学》进行有机的合并,实际上是麻醉专业用的局部解剖学;将《重症监测治疗与复苏》改为《危重病医学》等;④本次教材的编写组织者与各位编者均具有较强的责任心和使命感,投入了较多的人力、物力与财力。

在此,我们深深地感谢教育部高等教育司及农林医药处的关心与支持,感谢卫生部教材办公室及人民卫生出版社的支持与具体指导,感谢各主编单位对教材编写的关心与支持。与此同时,我们深感时代的发展步伐与自己的滞后,因此,真正奉献一部“精品”还是力不从心,只能带着一点遗憾面对读者,对此,我们并没有期求读者的原谅之意,而是更加自勉,更希望广大读者爱护和提出宝贵的意见。

曾因明

郑方

徐启明 敬启

2000 年元月 12 日

## 必修课教材

- |            |         |    |
|------------|---------|----|
| 1. 《麻醉解剖学》 | 张励才     | 主编 |
| 2. 《麻醉生理学》 | 谭秀娟 李俊成 | 主编 |
| 3. 《麻醉药理学》 | 段世明     | 主编 |
| 4. 《麻醉设备学》 | 郑方 范从源  | 主编 |
| 5. 《临床麻醉学》 | 徐启明 李文硕 | 主编 |
| 6. 《危重病医学》 | 曾因明     | 主编 |
| 7. 《疼痛诊疗学》 | 谭冠先     | 主编 |

## 全国高等医药院校麻醉医学 专业第一届教材编审委员会

**主任委员** 曾因明（徐州医学院）

**副主任委员** 郑方（哈尔滨医科大学）

徐启明（湖南医科大学）

**委员**（以姓氏笔画为序）

孙大金（上海第二医科大学）	张励才（徐州医学院）
李文硕（天津医科大学）	金士翱（同济医科大学）
李俊成（湖南医科大学）	段世明（徐州医学院）
李德馨（南京军区总医院）	谭秀娟（湖南医科大学）
范从源（徐州医学院）	谭冠先（广西医科大学）

# 前 言

本教材供全国高等医药院校麻醉学专业用，麻醉药理学是学习基础药理学后开设的专业基础课。为保持教材的完整性，书中仍保留总论，镇静、催眠、安定药，作用于胆碱受体和肾上腺素受体的药物及强心苷等章节。

本书作为麻醉学专业的专业基础教材，为麻醉学专业服务，突出药物在临床麻醉中的应用。在保留的章节中也与基础药理学的内容有所不同，例如总论中我们重点阐述静脉给药（线性二室模型的药物）和吸入给药的药代动力学及药效动力学，并编写了计算机辅助静脉输注及其在临床麻醉中的应用；镇痛药中芬太尼及其衍生物和激动-拮抗药占的篇幅较大等。本书重点讲述的内容是全身麻醉药、局部麻醉药、肌松药、控制性降压药以及血容量扩充药。其他章节可根据各院校的情况选择讲解内容。

由于编写人员的知识所限，虽尽最大的努力，仍存在不足或错误，请读者给予批评指正。

编 者

2000年1月24日

# 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	16
第二节 吸入麻醉药的药物代谢动力学及药物效应动力学	23
一、吸入麻醉药的药物代谢动力学	23
二、吸入麻醉药的药物效应动力学	28
第三节 影响药物作用的因素	29
第二章 镇静催眠药与安定药	33
第一节 巴比妥类	33
一、概述	33
二、苯巴比妥	37
三、其他巴比妥类	38
第二节 苯二氮草类	38
一、概述	38
二、地西洋	41
三、咪达唑仑	42
四、其他苯二氮草类	44
五、苯二氮草类拮抗药——氟马西尼	45
第三节 吩噻嗪类	46
一、概述	47
二、氯丙嗪	49
三、异丙嗪	50
四、其他吩噻嗪类	50
第四节 丁酰苯类	51
一、概述	51
二、氟哌啶醇	51
三、氟哌利多	52
第五节 其他镇静催眠药	52
一、水合氯醛	53
二、甲丙氨酯	53
三、羟嗪	54
第三章 阿片类镇痛药及其拮抗药	55
第一节 概述	55

一、构效关系 .....	55
二、阿片受体 .....	56
三、阿片类镇痛药的分类 .....	57
四、临床应用 .....	57
五、耐受性和依赖性 .....	57
第二节 阿片受体激动药 .....	58
一、吗啡 .....	58
二、哌替啶和苯哌利啶 .....	60
三、芬太尼及其衍生物 .....	61
第三节 阿片受体激动-拮抗药 .....	64
一、喷他佐辛 .....	64
二、烯丙吗啡 .....	65
三、其他阿片受体激动-拮抗药 .....	66
第四节 阿片受体拮抗药 .....	67
一、纳洛酮 .....	67
二、纳曲酮 .....	68
三、纳美芬 .....	69
第五节 非阿片类中枢性镇痛药 .....	69
一、曲马多 .....	69
二、氟吡汀 .....	70
<b>第四章 吸入麻醉药</b> .....	<b>72</b>
第一节 概述 .....	72
一、历史回顾 .....	72
二、吸入全麻药的理想条件 .....	73
三、理化性质及分类 .....	73
四、作用机制 .....	75
第二节 安氟醚 .....	78
第三节 异氟醚 .....	83
第四节 氟烷 .....	85
第五节 七氟醚 .....	88
第六节 地氟醚 .....	90
第七节 甲氧氟烷 .....	91
第八节 乙醚 .....	91
第九节 氧化亚氮 .....	92
<b>第五章 静脉全麻药</b> .....	<b>96</b>
第一节 巴比妥类静脉全麻药 .....	96
一、硫喷妥钠 .....	96
二、其他巴比妥类静脉全麻药 .....	99
第二节 非巴比妥类静脉全麻药 .....	100



一、氯胺酮·····	100
二、羟丁酸钠·····	102
三、依托咪酯·····	103
四、异丙酚·····	104
五、甾体静脉全麻药·····	105
<b>第六章 局部麻醉药</b> ·····	107
<b>第一节 概述</b> ·····	107
一、分类和构效关系·····	107
二、局麻药作用机制·····	109
三、药理作用·····	110
四、影响局麻药作用的因素·····	111
五、体内过程·····	112
六、不良反应·····	113
<b>第二节 酯类局麻药</b> ·····	114
一、普鲁卡因·····	114
二、氯普鲁卡因·····	115
三、丁卡因·····	115
四、苯佐卡因·····	115
五、可卡因·····	115
<b>第三节 酰胺类局麻药</b> ·····	115
一、利多卡因·····	115
二、布比卡因·····	116
三、辛可卡因·····	116
四、依替卡因·····	116
五、甲哌卡因·····	116
六、丙胺卡因·····	117
七、罗哌卡因·····	117
<b>第七章 骨骼肌松弛药及其拮抗药</b> ·····	119
<b>第一节 概述</b> ·····	119
一、神经肌肉兴奋传递·····	119
二、肌松药作用机制·····	121
三、肌松药的药效动力学·····	122
四、肌松药的药代动力学·····	123
<b>第二节 去极化肌松药</b> ·····	124
琥珀胆碱·····	125
<b>第三节 非去极化肌松药</b> ·····	126
一、泮库溴铵·····	127
二、哌库溴铵·····	127
三、多库氯铵·····	127
四、维库溴铵·····	127

五、罗库溴铵·····	130
六、阿曲库铵·····	130
七、顺式阿曲库铵·····	131
八、米库氯铵·····	131
第四节 肌松药的拮抗药·····	132
一、抗胆碱酯酶药·····	132
二、钾通道阻滞药·····	133
<b>第八章 作用于胆碱受体的药物</b> ·····	134
第一节 概述·····	134
一、胆碱能神经的递质及其受体·····	134
二、作用于胆碱受体的药物分类·····	136
第二节 拟胆碱药·····	136
一、乙酰胆碱·····	136
二、氨甲酰胆碱·····	137
三、毛果芸香碱·····	137
第三节 M胆碱受体阻滞药·····	138
一、阿托品·····	138
二、东莨菪碱·····	141
三、山莨菪碱·····	142
四、格隆溴铵·····	142
五、哌仑西平·····	142
第四节 N <sub>1</sub> 胆碱受体阻滞药·····	143
<b>第九章 作用于肾上腺素受体的药物</b> ·····	145
第一节 概述·····	145
一、肾上腺素能神经及其递质·····	145
二、肾上腺素受体·····	147
三、肾上腺素能神经外周一般作用及其作用机制·····	147
第二节 拟肾上腺素药·····	149
一、构效关系·····	149
二、 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药·····	150
三、 $\alpha$ 受体激动药·····	155
四、 $\beta$ 受体激动药·····	159
第三节 肾上腺素受体阻滞药·····	161
一、 $\alpha$ 受体阻滞药·····	161
二、 $\beta$ 受体阻滞药·····	163
<b>第十章 强心药</b> ·····	170
第一节 强心苷类·····	170
一、来源和化学结构·····	170
二、药理作用·····	171

三、作用机制·····	172
四、体内过程·····	172
五、临床应用·····	173
六、毒性反应及防治·····	173
第二节  磷酸二酯酶Ⅲ抑制药·····	174
一、概述·····	174
二、氨力农·····	174
三、米力农·····	175
四、依诺昔酮·····	175
<b>第十一章  控制性降压药·····</b>	<b>176</b>
第一节  血管扩张药·····	176
一、硝普钠·····	176
二、硝酸甘油·····	178
三、三磷腺苷和腺苷·····	180
第二节  钙通道阻滞药·····	182
一、概述·····	182
二、尼卡地平·····	183
三、尼莫地平·····	183
第三节  其它降压药·····	184
一、乌拉地尔·····	184
二、前列腺素类药物·····	184
三、神经节阻滞药·····	184
<b>第十二章  血浆容量扩充药·····</b>	<b>186</b>
一、右旋糖酐·····	186
二、羟乙基淀粉·····	187
三、明胶制剂·····	188
四、全氟碳化合物·····	188
<b>第十三章  药物依赖性·····</b>	<b>190</b>
第一节  概述·····	190
一、常用术语·····	190
二、依赖性药物的分类·····	191
三、依赖性药物滥用的危害·····	192
四、药物依赖性潜力的实验评价·····	193
五、药物滥用的防治原则·····	194
第二节  阿片类药物依赖·····	195
一、依赖性的发生机制·····	195
二、治疗·····	196
第三节  其它药物依赖·····	198
一、镇静催眠药依赖·····	198

二、苯丙胺类依赖·····	199
三、可卡因类依赖·····	199
四、大麻类依赖·····	200
五、致幻剂依赖·····	200
<b>第十四章 围手术期的药物相互作用</b> ·····	<b>202</b>
<b>第一节 概念</b> ·····	<b>202</b>
一、基本概念·····	202
二、药物相互作用的基本机制·····	203
<b>第二节 手术前治疗用药与麻醉用药的相互作用</b> ·····	<b>205</b>
一、 $\beta$ -受体阻滞药与麻醉用药·····	205
二、抗癫痫药与麻醉用药·····	206
三、强心苷与麻醉用药·····	206
四、抗心律失常药与麻醉用药·····	206
五、抗高血压药与麻醉用药·····	206
六、钙通道阻滞药与麻醉用药·····	207
七、支气管解痉药与麻醉用药·····	207
八、激素与麻醉用药·····	208
九、抗癌药与麻醉用药·····	208
<b>第三节 麻醉用药之间的相互作用</b> ·····	<b>208</b>
一、吸入麻醉药与镇静催眠药·····	208
二、吸入麻醉药与静脉全麻药·····	209
三、吸入麻醉药与吸入麻醉药·····	209
四、局麻药与局麻药·····	209
五、氯丙嗪与麻醉用药·····	209
六、肌松药与麻醉用药·····	209
<b>第四节 手术中用药与麻醉用药的相互作用</b> ·····	<b>210</b>
一、肾上腺素与麻醉用药·····	210
二、抗凝药与麻醉用药·····	210
三、控制性降压药与麻醉用药·····	211
四、垂体后叶激素与麻醉用药·····	211
五、抗菌药物与麻醉用药·····	211

# 第一章 总 论

---

可逆地抑制神经传导和(或)引起意识消失,消除或减轻手术等伤害性刺激引起的感受、反应,以利于手术进行的药物统称为麻醉药。麻醉药的药理属于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,还要解决围手术期种种问题,包括解决病人的焦虑、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,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,不能截然分割。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应,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制,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,或持续静脉输注一种或多种药物,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,并确定有关参数,导出算式,以使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)变化的规律,从而指导合理用药、设计和优选给药方案,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,其余各房室统称为外周室,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与组织的亲和力、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和器官,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。药物进入血循环后,向全身分布,很快地(通常1~2min)各组织、器官的药量达到动态平衡,形成均一单元,于是整个机体可视为单一房室,称为一房室(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 1-1),其中二、三房室模型最为常用。

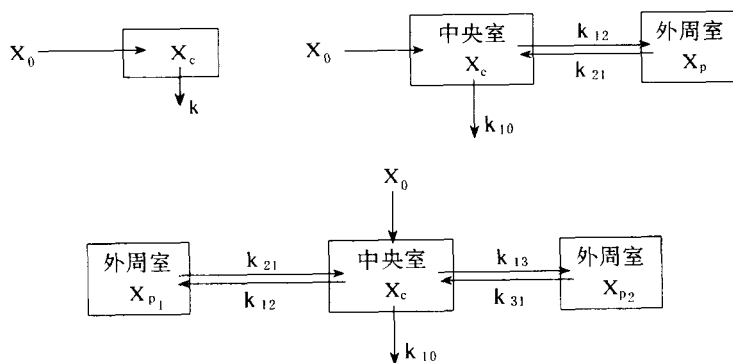


图 1-1 线性乳突房室模型示意图

$X_c$ 、 $X_p$ : 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;  $k$ 、 $k_{10}$ : 药物按一级动力学消除的速率常数

### (二)细胞膜的结构与药物的转运

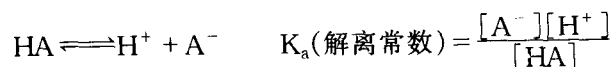
药物达到作用部位产生药理效应,必须先通过一层或几层生物膜。麻醉药和麻醉

作用机制也都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的基架,每一类脂分子一端为亲水端,另一端为疏水端。有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,如转运膜外物质的载体,药物或激素作用的受体,催化作用的酶,具有特异性的抗原等。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为药物的转运。药物的转运以被动转运(passive transport)为主。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。可用 Henderson-Hasselbalch 公式说明。

以弱酸性药物为例:



整理,取对数  $\lg[\text{H}^+] = \lg K_a + \lg \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$

令  $\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$   $\text{p}K_a = -\lg K_a$

则  $\text{pH} = \text{p}K_a + \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$  (1-1)

设药物解离 50% 时,根据(1-1)式则  $\text{p}K_a = \text{pH}$ 。所以  $\text{p}K_a$  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。

将(1-1)式整理,去对数

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

同理:弱碱性药物

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

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。例如阿芬太尼的脂溶性虽比舒芬太尼低,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-脑脊液屏障,同一给药途径作用的起始并不比后者慢。

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。

### (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:

$$\frac{dX}{dt} = -kX^n \quad (1-4)$$

X: 药量; t: 时间; k: 跨膜转运(或消除)的速率常数; n=1 时为一级动力学方程; 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(1-4)式写成:  $dX/dt = -kt$

积分, 整理得:

$$X_t = X_0 e^{-kt} \quad (1-5)$$

$X_0$ : 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成正比。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(1-5)式取对数得:

$$\lg X_t = \lg X_0 - \frac{k}{2.3026} t \quad (1-6)$$

此式相当于  $Y = a + bx$ , 故称线性动力学。如以  $X_t$  对 t 在半对数纸作图, 则可得一条直线, 直线的斜率  $b = -k/2.3026$ 。k 是一项比例常数或转运速率常数或消除速率常数。根据(1-6)式  $t_1$ 、 $t_2$  时体内的药量分别为:

$$\begin{cases} \lg X_{t_1} = \lg X_0 - \frac{k}{2.3026} t_1 \\ \lg X_{t_2} = \lg X_0 - \frac{k}{2.3026} t_2 \end{cases}$$

解此联立方程得:

$$k = 2.3026 \left( \frac{\lg X_{t_1} - \lg X_{t_2}}{t_2 - t_1} \right)$$

k 是单位时间内转运或消除的份数。k 能定量地描述一个药物转运或消除的快慢。k 值大, 说明转运或消除速率大。

零级动力学过程(n=0), 则(1-4)式改写成:  $dX/dt = -k$ 。

积分, 整理:

$$X_t = X_0 - kt \quad (1-7)$$



$X_t$  对  $t$  作图在普通坐标纸上呈一直线,斜率,  $b = -k$ ,  $k = (X_0 - X_t)/t$ , 即单位时间内转运或消除恒量的药物。

#### (四) 药物的吸收

吸收是指药物从给药部位进入血循环的过程。除直接注入血管内之外, 给药后直至出现全身作用之前, 都要经细胞膜的转运被吸收入血。吸收速率和吸收程度直接影响血药浓度和药物作用强度。

影响吸收的因素甚多, 诸如药物的理化性质、剂型、给药途径、给药部位的血流量以及病理状态等。多数情况下, 溶解的药物以被动转运的方式吸收。脂溶性大、极性小、分子量不大的药物易跨过生物膜, 跨膜转运的速率与细胞膜两侧的浓度差、吸收面积成正比。凡能增加两侧浓度差者, 则可增加吸收, 例如肌内注射后局部热敷或按摩, 吸收加快。休克时由于微循环障碍或局部使用血管收缩药, 吸收减慢。吸入给药, 由于肺泡表面面积大, 药物吸收迅速。极性较大的药物虽不易跨过细胞膜, 但炎症时可增加膜的通透性, 药物也易通过。肌内注射, 如水相作溶媒, 脂溶性高的药物吸收快而完全; 如以有机溶剂助溶(加入丙二醇等), 吸收比等剂量的口服还要慢, 且不完全, 例如地西洋注射液, 其原因可能是由于给药部位由丙二醇相转为水相, 形成药物沉淀所致。

口服给药, 除上述影响吸收的因素外, 尚与片剂的崩解速度、胃的排空、肠的蠕动、药物的伍用、肠内和肝内药物的代谢等有关。虽然弱酸性药物在酸性胃液中非解离型占优势, 易于吸收, 但由于小肠表面面积大, 血流丰富等原因, 药物大部分仍在肠道吸收。

某些药物口服后, 经肠壁或(和)肝内药物代谢酶的作用, 进入体循环的药量减少, 这一现象称为首过消除(first pass elimination)。肺也是一个药物消除的场所, 吸入麻醉药主要通过肺排出体外。严格地说, 除动脉给药外, 其他各种给药途径皆有首过消除。

生物利用度(bioavailability)的含义应包括吸收速率和吸收程度。但实际工作中生物利用度常常只用来说明药物吸收的程度或药物进入全身循环的量。口服给药后, 进入体循环量常小于所给剂量, 其原因是: 一些水溶性差的药物剂型, 达到结肠前仅释放了一部分药物; 极性大的药物吸收受到了限制; 有些药物存在着明显的首过消除等等。血管外给药的生物利用度(F)常根据血药浓度-时间曲线下总面积(area under the curve, AUC)与静注同剂量的曲线下总面积之比来估算:

$$F = \frac{\text{AUC(口服)}}{\text{AUC(静注)}} \times 100\%$$

鞘内给药时, 药物直接进入脑脊液, 迅速发挥中枢神经系统作用。由于肺泡面积大, 吸入给药的药物可以迅速进入循环, 与静脉给药一样迅速发挥作用, 同时还可避免药物的肝首过消除效应以及血管外给药的吸收延迟。

#### (五) 药物的分布

药物被吸收入血液循环后, 随血液输送到各组织、器官。药物在各组织、器官的分布常具有选择性, 即药物在体内的分布是不均一的, 但处于动态平衡, 随药物的吸收与消除不断变化着。虽然药物的分布并非全然与药理作用平行, 但药理作用强度取决于