

全国执业药师资格考试培训教材

# 药 理 学

国家医药管理局科技教育司 组织编写

中国医药科技出版社

D

106849

全国执业药师资格考试培训教材

# 药 理 学

国家医药管理局科技教育司 组织编写

主 编 李 端  
主 审 苏怀德  
编写人员 李 端 苏怀德 芮耀诚  
          郑钦岳 钱之玉 崔景荣  
          程彰华

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075号

### 内 容 提 要

本书为全国执业药师资格考试培训教材,全书分8篇,共44章。第一篇叙述药物与机体相互作用的一些理论和基本规律,其余各篇按药物作用的生理系统分类,阐明药物作用机制,药动学特点,临床应用及主要不良反应等,并能从中比较鉴别其它同类药物的特性。

### 图书在版编目(CIP)数据

药理学/国家医药管理局科技教育司组织编。

-北京:中国医药科技出版社,1996.3

全国执业药师资格考试培训教材

ISBN 7-5067-1548-1

I. 药… II. 国… III. 药理学-药剂人员-资格考核-教材  
IV. R96

中国版本图书馆CIP数据核字(96)第05423号

中国医药科技出版社 出版  
(北京海淀区文慧园北路甲22号)  
(邮政编码100088)

华云电子数据中心 照排  
世界知识印刷厂 印刷  
全国各地新华书店 经销

\*

开本 787×1092mm<sub>1/16</sub> 印张 15 3/4

字数 370千字 印数 1—20000

1996年5月第1版 1996年5月第1次印刷

---

定价:20.50元

# 全国执业药师资格考试培训教材

## 编 审 委 员 会

名誉主任委员 郑筱萸

主任委员 张鹤镛

副主任委员 王明学 白惠良 苏怀德

委 员 (以姓氏笔画为序)

尹德洲 卢玲爱 孙嘉庆 李 端

朱景申 朱世斌 毕殿洲 华维一

刘良述 刘镇宇 郑 虎 郑俊华

杨世民 杨志超 杨荣光 杨维濂

余传隆 吴美琪 吴凯云 张钧寿

张智德 金蓉鸾 崔 征 董善年

高霞云 俞观文 徐刚绪 徐效勉

蔡庆参 潘广成

## 编写说明

中共中央十四届三中全会于1993年11月14日通过的《关于建立社会主义市场经济体制若干问题的决定》中指出：“要把人才培养和合理使用结合起来，配套改革劳动人事与干部选拔制度。要制订各种职业的资格标准和录用标准，实行学历文凭和职业资格两种证书制度，逐步实行公开招聘，平等竞争，促进人才合理流动”。

据此，国家劳动部、人事部于1994年2月22日联合发文，颁发《职业资格证书规定》。《规定》指出：“职业资格是对从事某一职业所必备的学识、技术和能力的基本要求。职业资格包括从业资格和执业资格。从业资格是指从事某一专业(工种)学识、技术和能力的起点标准。执业资格是指政府对某些责任较大、社会通用性较强、关系公共利益的专业(工种)实行准入控制，是依法独立开业或从事某一特定专业(工种)学识、技术和能力的必备标准。国家职业资格证书参照国际惯例，实行国际双边或多边互认”。

药品是特殊商品，与人民健康和生命息息相关，因此国家人事部和国家医药管理局于1994年3月15日联合发文，决定在全国药品生产和药品流通领域实施执业药师资格制度，要求“凡从事药品生产、经营活动的企事业单位，在其关键岗位必须配备有相应的执业药师资格人员。执业药师通过资格考试取得执业资格，依法独立执行业务”。

为提供统一、合格的教学材料，国家医药管理局科技教育司依据国家医药管理局编写、国家人事部审定的考试大纲，计划组织编写“全国执业药师资格考试培训教材”。“培训教材”按考试大纲要求编写，是对执业药师有关方面业务要求的具体体现，因此是考生备考的主要材料。执业药师资格制度尚在试点阶段，有关教材编写更需要一个建设过程。因此所编教材，开始将提供试用，通过教学实践，而后再修订完善。有关执业药师资格考试培训用的其它正式材料及教学文件等也将由国家医药管理局科技教育司统一组织。

全国执业药师资格考试培训教材包括下列书目：

《考试大纲》、《药事管理知识》、《药事法规汇编》、《药剂学》、《药理学》、《药物分析》、《药物化学》、《生药学》、《综合知识与技能概要》、《实用药学英语》、《实用药学日语》、《药事法规解说》、《药学专业知识复习大纲》。

此外，为了正确引导考生复习并帮助各地考前培训教师正确把握考试要求合理安排教学，我司在1995年全国执业药师考试结束后即组织有关专家编写了《1995年全国执业药师考试试题与解答》一书，供各地师生参考。

本教材既适合面授教学，也适合函授和考生自学。全套教材均经国家医药管理局执业药师考试培训教材编审委员会审定。

国家医药管理局科技教育司

1995年12月

## 前 言

《药理学》是全国执业药师资格考试培训教材之一。各培训中心在对学员进行考前培训或读者自学时,应按《考试大纲》要求,并借助于药理学复习大纲,可主要应用本教材温课迎考。

本教材在编写内容的取材方面,充分考虑到《考试大纲》的要求,注意到在内容选择上的科学性、先进性及实用性。除参照中国药典 95 年版、国家基本药物目录、全国医药产品大全及进口药品目录等以外,还有选择地借鉴了国内外几部参考书目,遴选了一些重点药物,尽可能地用较成熟的理论去阐明药物的作用机制及用途等。因此,希望学员在复习时,注意理论联系实际,在掌握和熟悉药物作用规律以及按药理作用分类的基础上,进一步分析每类药物的共性;而对重点药物,则要求全面掌握它的药理作用、作用机制、药物代谢动力学特点、临床应用及主要的不良反应等,并能从中比较、鉴别出其它同类药物的特性。

本教材由国家医药管理局科技教育司组织编写,本人承担主编任务,苏怀德教授主审。参编者尚有上海医科大学药学院程彰华教授,中国人民解放军第二军医大学药学院芮耀诚教授、郑钦岳教授、中国药科大学钱之玉教授、北京医科大学药学院崔景荣副教授。

李 端

于上海医科大学药学院

# 目 录

<b>第一篇 总论</b> .....	<b>李 端</b> (1)
绪论.....	(1)
第1章 机体对药物的作用——药动学.....	(2)
第2章 药物对机体的作用——药效学 .....	(15)
第3章 影响药效的因素 .....	(23)
<b>第二篇 外周神经系统药理</b> .....	<b>程彰华</b> (29)
第4章 传出神经系统药理概论 .....	(29)
第5章 胆碱受体激动药和作用于胆碱酯酶药 .....	(36)
第6章 胆碱受体阻断药 .....	(41)
第7章 肾上腺素受体激动药 .....	(46)
第8章 肾上腺素受体阻断药 .....	(52)
第9章 局部麻醉药 .....	(57)
<b>第三篇 中枢神经系统药理</b> .....	<b>钱之玉</b> (61)
第10章 全身麻醉药.....	(61)
第11章 镇静催眠药.....	(65)
第12章 抗癫痫药及抗惊厥药.....	(70)
第13章 抗精神失常药.....	(73)
第14章 抗震颤麻痹药.....	(79)
第15章 镇痛药.....	(82)
第16章 解热镇痛抗炎药及抗痛风药.....	(87)
第17章 中枢兴奋药.....	(93)
<b>第四篇 内脏系统药理</b> .....	<b>芮耀诚 郑钦岳</b> (96)
第18章 抗高血压药.....	(96)
第19章 抗心绞痛药及抗动脉粥样硬化药 .....	(106)
第20章 强心甙 .....	(112)
第21章 抗心律失常药 .....	(118)
第22章 利尿药 .....	(126)
第23章 血液系统药 .....	(131)
第24章 抗组胺药 .....	(139)
第25章 消化系统药 .....	(143)
第26章 呼吸系统药 .....	(146)
<b>第五篇 激素类药物药理</b> .....	<b>苏怀德</b> (151)
绪论.....	(151)
第27章 肾上腺皮质激素类药物 .....	(151)

第 28 章	性激素及避孕药 .....	(156)
第 29 章	甲状腺激素及抗甲状腺药 .....	(165)
第 30 章	胰岛素及口服降血糖药 .....	(169)
<b>第六篇</b>	<b>抗病原微生物药物药理</b> .....	<b>崔景荣</b> (177)
	概述.....	(177)
第 31 章	喹诺酮类、磺胺类及硝基呋喃类等合成抗菌药.....	(179)
第 32 章	$\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	(186)
第 33 章	大环内酯类与林可霉素类抗生素 .....	(196)
第 34 章	氨基甙类与多肽类抗生素 .....	(199)
第 35 章	广谱抗生素 .....	(204)
第 36 章	抗真菌药 .....	(207)
第 37 章	抗结核病药及抗麻风病药 .....	(209)
<b>第七篇</b>	<b>抗寄生虫病药物药理</b> .....	<b>程彰华</b> (215)
第 38 章	抗疟药 .....	(215)
第 39 章	抗阿米巴病药及抗滴虫病药 .....	(218)
第 40 章	抗血吸虫病药及抗丝虫病药 .....	(221)
第 41 章	抗肠虫药 .....	(223)
<b>第八篇</b>	<b>抗病毒、抗肿瘤及免疫药物药理</b> .....	<b>崔景荣</b> (226)
第 42 章	抗病毒药 .....	(226)
第 43 章	抗恶性肿瘤药 .....	(229)
第 44 章	影响免疫功能的药物 .....	(238)



# 第一篇 总 论

---

---

## 绪 论

### 一、药理学的内容和任务

药物 (drug, pharmakon) 是指用于预防、诊断或治疗疾病的物质, 是人类与疾病作斗争的重要武器。在药物、食物与毒物之间既有质的区别, 也无绝对的界限, 仅存在着剂量的差别。如食盐、葡萄糖及维生素等均为食物成份, 但在人体严重缺乏它们而致病态时, 它们也就成为药物, 但当充血性心力衰竭或高血压患者用过多食盐或补给生理盐水过量, 反会使原有疾病加重。

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体相互作用规律的一门科学。主要研究两方面问题: ①药物效应动力学 (pharmacodynamics) 简称药效学, 它研究药物对机体 (包括病原体) 作用的规律, 阐明药物防治疾病的机制。所谓机制又称作原理或机理。②药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 简称药动学, 它研究机体对药物的处置 (disposition) 即从量的角度研究药物在体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程的动态变化及其规律, 特别是血药浓度随时间变化的规律。

上述两个过程同时进行, 并且相互联系。

药理学是基础医学与临床医学之间的桥梁, 也是药学与医学之间的桥梁。药理学阐明药效学和药动学, 以及药物在临床上应用的用法、适应症和禁忌症, 为正确地合理用药, 发挥药物的治疗效果, 防治不良反应等提供依据, 为寻找新药提供线索。对药理学的学习也有助于了解机体机能的生理生化过程的本质。

### 二、药理学的发展

药理学从药物学中独立出来约在 19 世纪中叶。其后它的发展便与现代科学技术的发展密切相关, 并且随之而迅速发展。

近年来, 由于分子生物学、生物化学、生物物理学、免疫学、生物统计学的迅猛发展, 以及新技术在药理学中的应用, 药理学又有了很大发展。对药物作用机制的研究, 已由原来的系统、器官水平, 深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平。

在药理学的深度和广度方面出现了许多新的药理学分支学科, 如生化药理学、分子药理学、量子药理学、神经精神药理学、免疫药理学、遗传药理学、时辰药理学等, 分别从不同方面研究药物作用的基本理论。

# 第1章 机体对药物的作用——药动学

药动学研究机体对药物的处置即药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程的动态变化，有时简称药物的体内过程。在上述过程中，药物浓度随时间变化的规律，常用数学方程式或药动学参数来描述。药物在体内的吸收、分布及排泄过程称药物转运；代谢变化过程称生物转化。药物的代谢和排泄合称为消除。这些动态变化的相互关系见图 1-1。

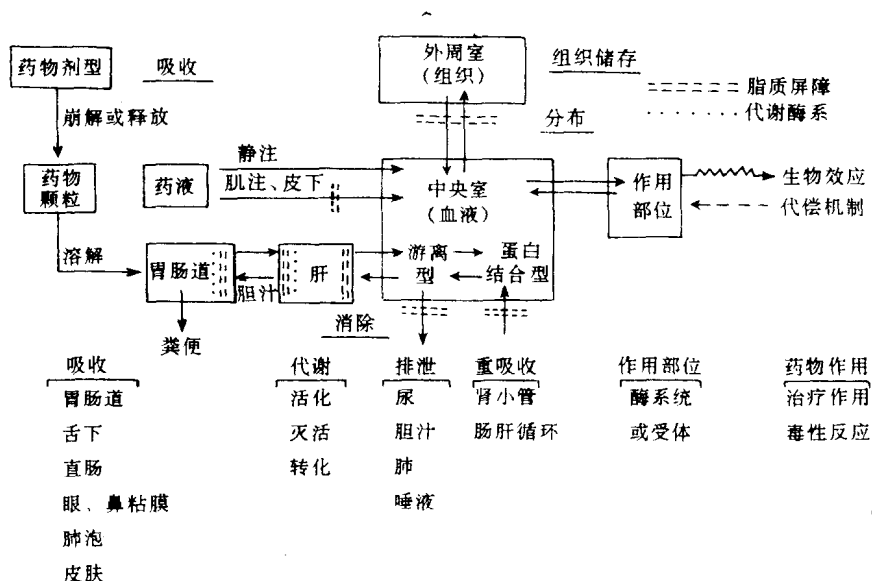


图 1-1 药物在体内的转运与转化

## 1.1 药物的转运

### 1.1.1 药物的跨膜转运

药物从给药部位到引起药理效应，首先须通过体内的生物膜。生物膜是细胞外表的质膜和细胞内的各种细胞器膜如核膜、线粒体膜、内质网膜和溶酶体膜等的总称。各种膜主要由脂类（磷脂、胆固醇与糖脂）和蛋白质组成。每个脂质分子一端含有磷酸甘油基团，带负电荷因而为亲水端，另一端为脂肪酸链呈疏水性。脂质呈双分子层排列。每一层的脂质分子均是亲水端朝向膜的表面，疏水端朝向膜的内面。因此脂质双分子层的中间部分是疏水区，膜的内外两面则是亲水区，以此构成膜的双分子层基本骨架。膜蛋白质则呈球形，可分两类。一类由亲水性氨基酸组成，以非共价键结合在脂质双分子层上，称为表面蛋白；它可伸缩活动，因而使膜变形，具有吞噬、胞饮作用；另一类则为内在蛋白，它们有的嵌入脂质双分子层，有的从膜一侧穿向另一侧，组成生物膜的受体、酶、载体和离子通道等。膜呈液晶态，具流动性。药物的吸收、分布、排泄及代谢与物质的跨膜转运密切相关。

跨膜转运的方式主要有被动转运、主动转运和膜动转运。

**1. 被动转运 (passive transport)** 脂质双分子层的内部是疏水的, 带电荷的物质 (离子) 极难通过。药物跨膜转运的扩散率主要取决于分子量大小、脂溶性和膜的通透性。药物分子只能由浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧, 其转运速度与膜两侧药物的浓度差 (浓度梯度) 成正比。浓度梯度愈大, 扩散愈容易。当膜两侧的药物浓度达到平衡状态时, 即从膜的左侧扩散向右侧的药物与从膜右侧扩散向膜左侧的药物量相等。等于没有发生只向一侧的转运。因而就没有净转运。

被动转运不需消耗 ATP, 只能顺浓度差转运。可包括简单扩散、滤过和易化扩散。

(1) 简单扩散 (simple diffusion) 脂溶性药物可溶于脂质而通过细胞膜。药物的脂/水分配系数愈大, 在脂质层的浓度愈高, 跨膜转运速度愈快。大多数药物的转运方式属简单扩散。其扩散速率  $R$  与药物的扩散常数  $D'$ 、膜的面积  $A$  以及药物的浓度梯度成正比; 而与膜的厚度  $X$  成反比。

简单扩散受药物解离度的影响。多数药物是弱有机酸或弱生物碱, 在体液中可部分解离。解离型药物极性大, 脂溶性小, 难以扩散; 非解离型药物极性小, 脂溶性大, 容易跨膜扩散。非解离型药物的多少, 取决于药物的解离常数 ( $K_a$ ) 和体液的 pH。可用公式说明。式中  $pK_a$  是解离常数的负对数值。

弱酸性药物	弱碱性药物
$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$	$BH^+ \rightleftharpoons H^+ + B$
$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$	$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$
$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$	$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$
$\frac{[\text{非解离型弱酸}]}{[\text{解离型弱酸}]} = \frac{[HA]}{[A^-]} = \lg^{-1}(pK_a - pH)$	
$\frac{[\text{解离型弱碱}]}{[\text{非解离型弱碱}]} = \frac{[BH^+]}{[B]} = \lg^{-1}(pK_a + pH)$	

当  $pH = pK_a$  时,  $[HA] = [A^-]$  或  $[BH^+] = [B]$ ,  $pK_a$  是弱酸性或弱碱性药物的溶液在 50% 解离时的 pH 值。根据药物的  $pK_a$  值和环境的 pH 值之差, 可算出简单扩散达到动态平衡时, 解离型和非解离型药物的比值。

弱酸性药在酸性环境中不易解离, 在碱性中易解离。弱碱性药则相反, 在酸性环境中大部分解离, 而在碱性中解离少。

在生理性 pH 变化范围内, 强酸、强碱以及极性强的季铵盐可全部解离, 不易透过生物膜, 难于吸收。弱酸性或弱碱性药物大多数是非解离型, 被动扩散较快。一般说,  $pK_a 3 \sim 7.5$  的弱酸药及  $pK_a 7 \sim 10$  的弱碱药受 pH 的影响较大。

(2) 滤过 (filtration) 即水溶扩散 (aqueous diffusion) 滤过是指有外力促进的扩散, 如肾小球滤过。其相对扩散率与该物质在膜两侧的浓度差成正比。分子量小于 100、不带电荷的极性分子, 如水、乙醇等水溶性小分子药物以及  $O_2$ 、 $CO_2$  等气体分子均可通过水溶扩散而跨膜转运。

(3) 易化扩散 (facilitated diffusion) 也称载体转运。分两种扩散过程:

一种是通过细胞膜中某些特异性蛋白质—通透酶 (permease) 的帮助, 将分子或离子向着降低它们的浓度梯度或电化学梯度扩散, 不需供应 ATP。

易化扩散速率比简单扩散快得多。每一种通透酶只能转运一种分子或离子, 或与这种分子或离子非常相似的基团。当药物浓度过高时, 载体可被饱和, 转运率可达最大值。载体可被类似物质占领, 表现竞争性抑制作用。

另一种是膜上存在多种离子通道蛋白 (ion channel protein), 可分别选择性地与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  结合, 可以形成通道, 允许相应的离子迅速地顺着浓度差移动。

离子通道蛋白的开放和关闭, 如果主要受膜两侧电位差的影响, 称电压依赖性通道; 如果主要受化学物质决定, 称化学依赖性通道。各种离子通道蛋白可被特异性阻断剂所抑制。

**2. 主动转运 (active transport)** 又称逆流转运。需要膜上的特异性载体蛋白。特点是需要消耗 ATP; 分子或离子可由低浓度或低电位差的一侧转运到较高侧。

主动转运的转运能力有一定限度, 即转运过程可有饱和现象。由同一载体转运的两个药物间可出现竞争性抑制作用。另外, 缺氧或抑制能量产生的药物, 可抑制主动转运。

**3. 膜动转运 (cytosis)** 大分子物质的转运都伴有膜的运动。

(1) 胞饮 (pinocytosis) 某些液态蛋白质或大分子物质可通过生物膜的内陷形成的小胞吞噬而进入细胞内。如脑垂体后叶粉剂, 可从鼻粘膜给药吸收。

(2) 胞吐 (exocytosis) 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。

### 1.1.2 吸收

吸收 (absorption) 是指药物从用药部位进入血液循环的过程。除静脉注射外, 药物吸收的快慢和多少与药物的给药途径、理化性质、吸收环境等有关。

**1. 消化道吸收** 药物口服后, 主要通过被动转运从胃肠道粘膜吸收。药物分子量愈小、脂溶性愈大或非解离型比例越大, 越易吸收。胃液 pH 0.9~1.5, 弱酸性药可从胃中吸收, 但因胃内吸收表面积较小, 且药物在胃内滞留时间较短, 许多药物在胃内的吸收量很少。吸收的主要部位是小肠, 小肠表面有绒毛, 吸收面积大, 肠蠕动快, 血流量大, 肠腔内 pH 4.8~8.2, 肠段愈下 pH 值愈高, 对弱酸及弱碱药均易溶解吸收。除简单扩散外, 还有易化扩散、主动转运等方式有利于药物吸收。药物从胃肠道吸收后, 都要经过门静脉进入肝脏, 再进入血液循环。

舌下给药或直肠给药, 分别通过口腔、直肠和结肠粘膜吸收。两者吸收表面积虽小, 但血流供应丰富, 药物可迅速吸收到血液循环, 而不必首先通过肝脏。在胃肠道易被破坏或迅速在肝中代谢的药物, 可用这两种途径给药。如硝酸甘油、异丙肾上腺素或甲基睾丸素, 可用舌下给药。

**2. 注射部位的吸收** 皮下或肌肉注射, 药物先沿结缔组织扩散, 再经毛细血管和淋巴内皮细胞进入血液循环。毛细血管具有微孔, 常以简单扩散及滤过方式转运。药物的吸收速率常与注射部位的血流量以及药物的剂型有关。肌肉组织的血流量比皮下组织丰富, 故肌肉注射的吸收比皮下注射快。

休克状态时, 全身微循环很差, 必须静脉注射。其它方式给药, 吸收慢而不完全, 一旦休克改善, 可将积累于局部的药物大量吸收, 反有中毒的危险。

水溶液吸收迅速, 油剂、混悬剂或植入片可在局部滞留, 吸收慢, 但作用持久。

**3. 呼吸道的吸收** 成年人的肺泡有 3 亿~4 亿个, 可以进行气体交换的总面积达 70~90m<sup>2</sup>。因此, 小分子脂溶性, 挥发性的药物或气体, 如乙醚, 亚硝酸异戊酯等可从肺泡上皮细胞迅速吸收。气雾剂也可从肺泡吸收。凡颗粒直径小于 2μm 者即可进入肺泡, 粒径过大停留在支气管, 粒子过小可随气体排出。

**4. 皮肤和粘膜的吸收** 完整的皮肤吸收能力较差，外用药物主要发挥局部作用。粘膜的吸收能力远较皮肤强，鼻腔粘膜的吸收面积大且血管丰富，要注意防止吸收中毒。

### 5. 影响药物吸收的因素

(1) 药物的理化性质 一般说，水和脂肪均不溶的物质很难吸收。如硫酸钡口服时不溶解、不吸收，可用作造影剂；水溶性钡盐口服可吸收有剧毒。硫酸镁水溶液口服难吸收，常用作泻药。pH 对吸收的影响前已述及。

(2) 首过效应 (first-pass effect) 又称第一关卡效应。口服药物在胃肠道吸收后，经门静脉到肝脏，有些药物在通过肠粘膜及肝脏时极易代谢灭活，在第一次通过肝脏时，即有一部分被破坏，使进入血液循环的有效药量减少，药效降低。这种现象称为首过效应。硝酸甘油通过首过效应可灭活约 90%，故口服疗效差，需要舌下给药。有明显首过效应的药物还有氯丙嗪、乙酰水杨酸、哌替啶、利多卡因等。改变给药途径时，将会改变吸收、分布和排泄，应注意剂量的差别。

(3) 吸收环境 胃的排空快慢、肠蠕动的快慢、胃内容物的多少和性质都可影响口服吸收。排空快、蠕动增加或肠内容物多，可阻碍药物与吸收部位的接触，使吸收减慢而少。油及脂肪等食物可促进脂溶性药物的吸收。

### 1.1.3 分布

药物吸收后，从血液转运到各组织器官的过程称为分布 (distribution)。大多数药物在体内的分布是不均匀的，这主要取决于药物与血浆蛋白的结合率、各器官的血流量、药物与组织的亲和力、体液 pH 和药物的理化性质以及血脑屏障等因素。

药物的体内分布不仅影响药物的贮存及消除速率，也影响药效和毒性。

**1. 与血浆蛋白结合** 药物与血浆蛋白结合率是决定药物体内分布的重要因素之一。药物可与血浆蛋白呈可逆性结合，结合型药物由于分子量增大，不能跨膜转运，暂无生物效应，又不被代谢排泄，在血液中暂时贮存。游离型药物转运到作用部位产生生物效应，游离型药物浓度与作用强度密切相关。当游离型药物被分布、代谢或排泄，血药浓度降低时，结合型药物可释出游离药物，两者处于动态平衡之中。蛋白结合率高的药物在体内消除较慢，作用维持时间较长。

血浆蛋白以白蛋白为主，也有少量的  $\alpha$  球蛋白和  $\beta$  球蛋白与药物结合。各种药物的血浆蛋白结合率不同，当血药浓度过高，血浆蛋白结合率达饱和时，血浆内游离药物突然增多，可引起药效加强，甚至出现毒性反应。

同时应用两种血浆蛋白结合率很高的药物，如磺胺类与降血糖药甲苯磺丁脲，磺胺类可竞争性置换出甲苯磺丁脲，使后者游离型骤增，可诱发低血糖。

**2. 局部器官血流量** 人体组织各脏器血流量分布，以肝最多，肾、脑、心次之。这些器官血管丰富，血流量大，药物吸收后在这些器官内可迅速达到较高浓度。

静脉注射硫喷妥钠后，首先分布到含类脂质高的脑组织中，迅速产生全身麻醉作用。随后药物迅速自脑向脂肪组织中转移，这称为药物在体内的重分布 (redistribution)。脂肪组织面积大是脂溶性药物的巨大贮存库。

**3. 组织的亲和力** 某些药物对特殊组织有较高的亲和力。如碘主要集中在甲状腺；钙沉积于骨骼中；汞、砷、锑等重金属和类金属在肝、肾中分布较多，中毒时可损害这些器

官。有时药物分布到的一些组织，不是它们发挥疗效的场所。如硫喷妥钠重分布到脂肪组织，铅沉积在骨组织；这种分布可称为贮存。四环素与钙络合沉积于骨骼及牙齿中，可使儿童骨骼生长抑制及牙齿变黄。

**4. 体液 pH 和药物的理化性质** 在生理情况下细胞内液 pH 约 7.0，细胞外液 pH 约 7.4。弱酸性药物在较碱的细胞外液中解离增多，易自细胞内向细胞外转运；弱碱性药物则相反，在细胞内浓度略高。在临床上，口服碳酸氢钠可使血浆及尿液碱化，促进巴比妥类弱酸性药物由脑细胞向血浆转运，使肾小管对弱酸性药物的重吸收减少，加速药物自尿排出，这是抢救巴比妥类药物中毒的措施之一。

**5. 体内屏障** 血-脑之间有一种选择性地阻止各种物质由血入脑的屏障，称血脑屏障 (blood brain barrier)，它有利于维持中枢神经系统内环境的相对稳定。

中枢神经系统中物质转运以主动转运和脂溶扩散为主。葡萄糖和某些氨基酸可易化扩散。分子较大、极性较高的药物不能通过血脑屏障。脑膜炎症时血脑屏障的通透性增加，与血浆蛋白结合较少的磺胺嘧啶能进入脑脊液，治疗化脓性脑脊髓膜炎。

胎盘屏障 (placental barrier) 将母体与胎儿血液隔开的胎盘也起屏障作用，称胎盘屏障。脂溶性高的全身麻醉药和巴比妥类可进入胎儿血液。脂溶性低、解离型或大分子药物如右旋糖酐则不易通过胎盘。有些药物能进入胎儿循环，引起畸胎或对胎儿有毒性，故孕妇应禁用。

## 1.2 药物的消除

药物的消除 (elimination) 为药物生物转化和排泄两过程的总称。

### 1.2.1 生物转化的意义及场所

生物转化 (biological transformation, biotransformation) 也称药物代谢 (drug metabolism)，是指药物在体内发生的化学变化。

大多数药物主要在肝脏经酶催化，进行化学变化。部分药物亦可在其它组织被有关的酶催化。药物转化的意义在于：使药理活性改变，由活性药物转化为无活性的代谢物，称为灭活 inactivation；由无活性药物变为活性药物，亦可由活性较低的药物变为活性强的药物，称为活化 (activation)。某些水溶性药可在体内不转化，以原形从肾排泄。但大多数脂溶性药物在体内转化，成为水溶性高的或解离型代谢物，不易被肾小管重吸收，迅速从肾脏排出。药物转化的最终目的是促使药物排出体外。

### 1.2.2 药物代谢的反应和步骤

药物在体内的代谢反应有：氧化、还原、水解及结合四种方式，但是按照药物在体内代谢的步骤可分为两步：

第一步：氧化、还原及水解

**1. 氧化** 包括羟化、醛氧化、醇氧化、脱氢氧化等。如苯巴比妥经肝微粒体酶羟化而灭活，再与葡萄糖醛酸结合，由肾脏排泄。乙醇经肝非微粒体酶的脱氢酶及微粒体酶氧化成醛后，再氧化成乙酸。单胺类可被线粒体单胺氧化酶催化后进行脱氢氧化。

2. 还原 如氯霉素可经肝微粒体酶还原；水合氯醛经非微粒体酶还原成作用更强的三氯乙醇。两药均与葡萄糖醛酸结合后，从肾脏排泄。

3. 水解 普鲁卡因可在血浆内被假性胆碱酯酶水解，生成对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇而失效。

第二步：结合 上述苯巴比妥、氯霉素和水合氯醛等的第一步代谢产物，其它原形药物结构上的羟基、酚基、羧基或胺基，在相应转移酶催化下，与体内的葡萄糖醛酸、醋酸、甘氨酸或硫酸等结合。使代谢物的水溶性和极性增加，药物活性减少或灭活后经肾脏排出。但是某些药物的活化中间产物对机体有毒性。如异烟肼乙酰化成 N-乙酰异烟肼，后者再水解成异烟酸及乙酰肼。乙酰肼可与体内大分子蛋白质乙酰化对肝脏有毒性。

### 1.2.3 药物代谢酶系

1. 肝微粒体药物代谢酶系 也称混合功能氧化酶系或单加氧酶系，由于它能催化药物等外源性物质的代谢，故简称药酶 (hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme systems)。此酶系存在于肝细胞内质网上，微粒体是肝细胞匀浆超速离心后的沉淀物，实际上是内质网碎片形成的微粒。其中主要的氧化酶系是细胞色素 P-450，其结构与血红蛋白相似，有以 Fe 为中心的血红素。由于它与 CO 结合后的吸收主峰在 450nm 处故名 P-450 酶系。

药酶氧化药物的过程见图 1-2。①复合：药物与氧化型细胞色素 P-450 ( $P-450Fe^{3+}$ ) 结合成复合物。②还原： $P-450 Fe^{3+}$ -药物接受还原型辅酶 II (NADPH) 提供的电子，由辅酶 II-细胞色素 C 还原酶 ( $F_{50}$ ) 传递，还原成  $P-450Fe^{2+}$ -药物。③接受一分子氧：药酶中的低铁血红素能与分子氧结合。④再接受电子还原： $O_2$ - $P-450 Fe^{2+}$ -药物再接受两个电子，由 NADPH 提供或由还原型辅酶 I (NADH) 供给，NADH-细胞色素  $b_5$  还原酶 ( $b_5$ ) 传递，激活分子氧成两个离子氧 ( $O_2^{-}$ )。⑤氧化：一个离子氧使药物氧化，另一个与氢结合成水。同时， $P-450-Fe^{2+}$  失去一个电子，还原再生成  $P-450-Fe^{3+}$ ，可被反复利用而起催化作用。由于细胞色素 P-450 存在于肝细胞内质网的脂质中，只能催化脂溶性高的药物。药酶的催化作用需要分子氧、辅酶 I 及辅酶 II。特异性不高，能催化许多结构不同的药物，是药物代谢的主要酶系。

2. 非微粒体酶 少数脂溶性小，水溶性较大的药物，结构与体内正常代谢物相类似，可在其它组织被非微粒体酶催化破坏。如细胞浆中的醇脱氢酶、醛氧化酶、黄嘌呤氧化酶等。后者能使抗癌药 6-巯嘌呤及硫唑嘌呤破坏。线粒体中的单胺氧化酶能使儿茶酚胺类、5-羟色胺等自身活性物质、外源性胺类 (酪胺等) 脱氨基氧化成醛。血浆中假性胆碱酯酶可使局部麻醉药普鲁卡因和肌松药琥珀酰胆碱水解而失活。

### 1.2.4 药物对肝药酶的影响

某些药物可使肝药酶的活性增强或抑制，因而影响该药本身及其它药物的疗效，在合并用药时应注意。

1. 药酶诱导 有些药物可使肝药酶降解减慢或使药酶合成加速。如酒可诱导药酶，使其活性增高，可使同时服用的苯巴比妥或甲磺丁脲的代谢加速。苯巴比妥、水合氯醛、甲丙氨酯、苯妥英、利福平等有药酶诱导作用。特别是苯巴比妥连续用药可使抗凝血药双香

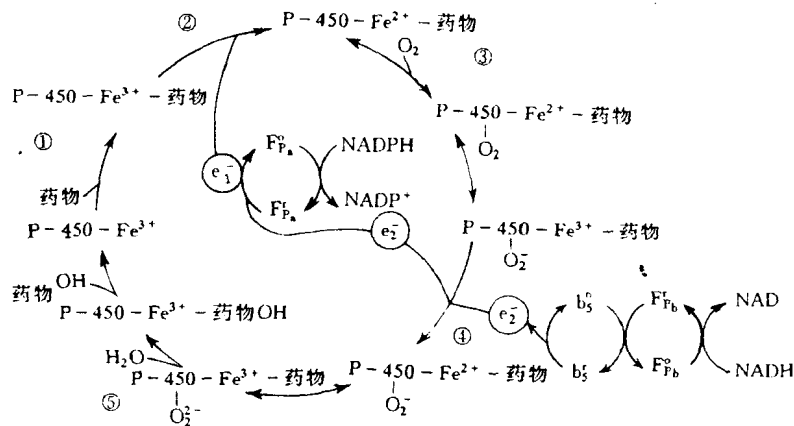


图 1-2 肝微粒体酶系氧化药物的过程

豆素破坏加速，使凝血酶原时间缩短，突然停用苯巴比妥，又可使双香豆素血药浓度升高。

此外，连续使用巴比妥类、甲丙氨酯、氯氮草，也能加速药物自身的代谢，因而使机体产生耐受性。孕妇在产前二周服用苯巴比妥 60mg/日，可诱导新生儿肝微粒体酶，促进血中游离胆红素与葡萄糖醛酸结合后从胆汁排出，用于预防新生儿的脑核性黄疸。

药酶诱导作用可解释连续用药产生的耐受性及交叉耐受性，停药敏化现象，药物的相互作用以及药物的遗传差异、个体差异及性别差异等。

**2. 药酶抑制** 有些药物能抑制肝药酶活性，如氯霉素、对氨基水杨酸、异烟肼、保泰松等可强烈抑制肝药酶活性。氯霉素与苯妥英同时合用，可使苯妥英在肝内生物转化减慢，血药浓度升高，甚至可引起毒性反应。

### 1.2.5 排泄

药物在体内最终以原形或代谢产物通过不同途径排出体外称排泄 (excretion)。挥发性药物及气体可从呼吸道排出。非挥发性药物则主要由肾脏排泄。

**1. 肾脏排泄** 肾脏是药物排泄最重要的器官。肾小球毛细血管的膜孔较大，且滤过压较高，故通透性大。除了与血浆蛋白结合的药物外，解离型药物及其代谢产物可水溶扩散，其过滤速度受肾小球滤过率及分子大小的影响。在近曲小管内已滤过的葡萄糖和氨基酸可分别与  $\text{Na}^+$  同向转运，也可易化扩散而重吸收。有些弱酸药（如丙磺舒、青霉素、氢氯噻嗪等），以及弱碱性药（如普鲁卡因胺、奎宁、胆碱等），可分别通过两种不同的非特异性转运过程从近曲小管分泌排出。当两个弱酸性药合用时可发生竞争性抑制。如丙磺舒与青霉素合用，丙磺舒的转运较慢可抑制青霉素的分泌，提高青霉素的血浓度。

弱酸性药和弱碱性药在肾小管内可通过简单扩散而重吸收。弱酸性药在碱性尿中解离型增加，脂溶性小，不易被肾小管重吸收，排泄加快。因此，尿液的 pH 能影响这些药物从肾脏排泄。

**2. 胆汁排泄** 许多药物经肝脏排入胆汁，由胆汁流入肠腔，然后随粪便排出。如果有些药物在肠腔内又被重吸收，可形成肝肠循环 (hepatoenteral circulation)，如强心甙中的洋地黄毒甙在体内可进行肝肠循环，使药物作用持续时间延长。



3. 乳腺排泄 药物从乳腺排出属被动转运。由于乳汁偏酸性，一些弱碱性药（如吗啡、阿托品等）易自乳汁排出。故哺乳期妇女用药应慎重，以免对乳儿引起不良反应。

4. 其它 药物可从肠液、唾液、泪或汗中排泄。近年发现唾液中某些药物浓度与血药浓度有一定的相关性，可测定唾液药物浓度，以代替监测血药浓度。

了解药物生物转化和排泄过程的实际意义在于：药物在体内的灭活、活化和排泄，决定药物作用的强度和持续时间；新生儿和早产儿由于肝及肾功能发育尚不完全，肝硬化者或肝功能不全者，应用在肝内灭活的药物应特别慎重；肾功能不全者应慎用肾脏排泄的药物。

## 1.3 血药浓度的动态变化

### 1.3.1 血药浓度-时间曲线

药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄是一连续变化的动态过程，它不但影响药物作用开始的快慢、作用持续时间的长短，也与药物的治疗效果或毒性密切相关。

在药动学研究中，药物的体内过程可用药物浓度随时间变化的动态过程来表示。在给药后不同时间采血样，测定药物浓度，以时间作横坐标，以血药浓度作纵坐标，可绘出药物浓度时间曲线（drug concentration-time curve），简称药时曲线，通过曲线可定量地分析药物在体内动态变化。

非静注给药的体内过程一般可分为三个期：潜伏期、持续期及残留期（图 1-3）。潜伏期是用药后到开始出现疗效的一段时间，主要反映药物的吸收和分布过程，静注给药时一般无潜伏期。药峰时间（peak time）是指用药后达到最高浓度的时间。通常，药峰浓度与药物剂量成正比。持续期是指药物维持有效浓度的时间，其长短与药物的吸收及消除速率有关。残留期是指体内药物从降到有效浓度以下开始，到从体内完全消除所经历的时间。残留期的长短与消除速率有关。

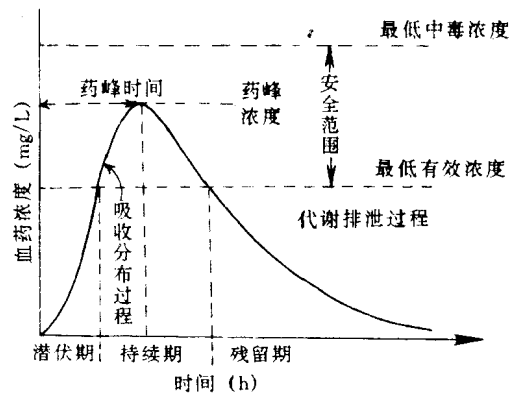


图 1-3 肌内注射给药的药时曲线

残留期长反映药物在体内储存，多次反复用药易引起积蓄中毒。

时效曲线（time-effect curve）如以效应作纵坐标，时间作横坐标，可绘出时效曲线，其形态和分期均与药时曲线相似。

### 1.3.2 给药途径与药时曲线的关系

同一药物，在以不同途径给药时，药时曲线不同。静注后立即见效，无潜伏期，作用维持时间短。改变给药途径时，曲线上升段的斜率不同。吸收快时斜率大；吸收慢时斜率较小。表明不同给药途径的潜伏期、药峰浓度、药峰时间，药效持续时间均有明显差别。除给药途径外，剂量和分布情况亦可影响药时曲线。