

• 现代临床药物治疗学丛书 •

现代消化病药物治疗学

XIANDAI XIAOHUABING YAOWU ZHILIAOXUE

主 编 李兆申

副主编 谢渭芬 邹晓平 潘 雪



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

现代临床药物治疗学丛书

总编委会名单

名誉主编	白书忠				
主 编	芮耀诚	胡晋红	姜远英		
副 主 编	袁天锡	张万年	殷 明	刘忠令	
主 审	龙 焜	崔若兰			
编 委	(以姓氏笔画为序)				
	万 谟 彬	第二军医大学长海医院感染科			主任医师、教授
	王 卓	第二军医大学长海医院药学部			主管药师
	王亚杰	第二军医大学长海医院肿瘤科			主任医师、教授
	王健民	第二军医大学长海医院血液科			主任医师、教授
	方 风	第二军医大学长海医院儿科			主任医师、教授
	石 晶	第二军医大学长海医院药学部			副研究员
	龙 焜	第二军医大学长海医院药学院药理教研室			教授
	刘忠令	第二军医大学长海医院呼吸内科			主任医师、教授
	许国明	第二军医大学长海医院消化内科			主任医师、教授
	孙颖浩	第二军医大学长海医院泌尿外科			主任医师、教授
	芮耀诚	第二军医大学药学院药理教研室			教授
	李 珍	第二军医大学长海医院药学部			副主任药师
	李 强	第二军医大学长海医院呼吸内科			主任医师、教授
	李万亥	第二军医大学药学院药理教研室			教授
	李兆申	第二军医大学长海医院消化内科			主任医师、教授
	邹大进	第二军医大学长海医院内分泌科			主任医师、教授
	闵碧荷	第二军医大学长海医院血液科			主任医师、教授
	宋洪杰	第二军医大学长海医院药学部			主管药师
	余猛进	第二军医大学长海医院急诊科			副主任医师副教授
	沙金燕	第二军医大学长海医院妇产科			主任医师 教授
	张万年	第二军医大学药学院药化教研室			教授
	张俊年	第二军医大学药学院生化教研室			副教授
	陈玉林	第二军医大学长海医院烧伤科			主任医师、教授
	范国荣	第二军医大学长海医院药学部			副主任药师

周水森	第二军医大学长海医院耳鼻咽喉科	主任医师、教授
郑惠民	第二军医大学长海医院神经内科	主任医师、教授
孟济明	第二军医大学长海医院风湿免疫科	主任医师、教授
胡晋红	第二军医大学长海医院药学部	主任医师、教授
姜远英	第二军医大学药学院药理教研室	教授
秦永文	第二军医大学长海医院心内科	主任医师、教授
袁天锡	总后卫生部药材局	局长、教授
袁伟杰	第二军医大学长海医院肾内科	主任医师、教授
顾 军	第二军医大学长海医院皮肤科	主任医师、教授
殷 明	第二军医大学药学院药理教研室	教授
高 申	第二军医大学药学院药剂教研室	教授
陶 沂	第二军医大学长海医院神经内科	副主任医师、副教授
黄 矛	第二军医大学药学院药理教研室	教授
崔若兰	第二军医大学长海医院肾内科	主任医师、教授
韩丽荣	第二军医大学长海医院眼科	主任医师、教授
韩星海	第二军医大学长海医院风湿免疫科	主任医师、教授
霍正禄	第二军医大学长海医院急诊科	主任医师、教授
魏水易	第二军医大学药学院药事管理教研室	副教授

编 著 者 名 单

主 编	李兆申			
副主编	谢渭芬	邹晓平	潘 雪	
编著者	(以姓氏笔画为序)			
	丁 华	于凤海	叶 萍	朱 樑
	刘 苏	孙 波	孙卫东	孙华君
	杜奕奇	李 平	李兆申	李淑德
	李景泽	杨秀疆	邹晓平	宋森涛
	张文俊	张忠兵	张兴荣	陈伟忠
	陈岳祥	宛新建	林 勇	金震东
	胡和平	施 斌	姜远英	姚定康
	徐 灿	徐晓蓉	高 峻	董文珠
	傅志仁	曾 欣	湛先保	谢渭芬
	楼国良	詹丽杏	蔡 雄	蔡洪培
	藏书源	潘 雪		

内 容 提 要

本书由第二军医大学知名消化病专家、教授撰写,系统、详细地介绍了各种消化病药物治疗的作用机制、治疗原则、临床药物的合理选用、药物治疗的注意事项及相关的经验教训,有关药物的特殊效果、副作用等;论述了经消化道用药的吸收与代谢的原理,介绍了有关药物对消化系统的损伤及防范;不仅重点介绍了消化病的规范性药物治疗,而且重点介绍了作者的临床用药经验,详细综述了国际、国内当前消化病药物治疗的最新学术进展和临床动态,突出介绍了现代消化病治疗的新药物,以及药物治疗的新理论、新概念、新方法。本书内容新颖,实用性、指导性强,是一部指导消化病专科医师提高治疗水平很好的参考书,适合内科,特别是消化内科医师参阅,也可供医学生、研究生学习。

责任编辑 姚 磊 路 弘

序 一

随着医学科学技术及生物制药技术的快速发展,消化系疾病的治疗也发生了重大变化,一是各种微创介入治疗技术的问世及其临床广泛应用,使患者免除了外科大手术之苦;二是新药的不断出现使以前难治、易复发、并发症高发的消化系疾病得到了有效的控制,甚至根治。尽管消化系疾病的治疗方法不断增多,但药物治疗仍是疾病治疗最基本的手段,且贯穿疾病治疗的全过程,是不可缺少的一部分。

由于胃肠道是药物的主要给药途径,而肝脏又是药物代谢的重要器官。消化道本身的疾病使药物在体内分布、结合及解离等一系列药动学的变化更趋复杂,因此应用药物治疗胃肠道疾病时,不仅要考虑到其在治疗本病中的作用,还要根据具体的消化道功能加以考虑。目前,药理学参考书虽然不少,但专门针对消化系疾病的药物治疗书籍很少见到,由第二军医大学长海医院消化内科李兆申教授组织三所附属医院消化内科医师编写的《现代消化病药物治疗学》一书无疑填补了该方面的空白,为临床医师在临床工作中合理选药、用药提供了基本理论知识及实践指导。

本书前两章介绍了消化系统与药物的相互作用、相互影响,从第3章开始介绍消化系疾病目前常用药物的选择,以及对各病种进行了具体论述,着重于药物治疗,还包括一些中医药治疗。为了使读者对消化系疾病有更清晰的理解,本书还对疾病的发病机制、诊断等做了简要的阐述。

本书大部分内容是由具有丰富临床经验、高年资的临床医师撰写的,其中也包含了不少作者个人的临床经验,同时也增添了许多新知识、新内容,相信本书的出版无论对消化科医师还是其他专业的临床医师都会有很大的帮助及借鉴作用。但由于制药业的迅速发展及临床药理研究的深入,尽管作者在撰写时尽了最大努力,仍会有疏漏及不妥之处,恳请广大读者指正。

中华消化学会副主任委员
第二军医大学长海医院内科教授

许国铭

序 二

医学与药学的发展,促进了临床诊断技术的进步及药物治疗的多选择性,但随着药物品种的日益增多,药物使用的随意性也有所增加,用药不合理造成的危害已成为全球关注的问题。为保证临床药物治疗时采用最佳给药方案,指导医生合理用药,产生了许多分支学科,如临床药理学、临床药学、药物治疗学等。

临床药理学应用基础药理学及临床医学的基本理论和实验方法,研究药物与人体相互作用的规律。临床药理学研究对象基本上是同质群体,而临床治疗中面对的是复杂多变的患者(异质群体)。

药物治疗学是在药物学、治疗学和临床药理学基础上,以疾病为纲,运用医药相关学科的基础理论知识,结合疾病的病因和临床发展过程,着重研究临床治疗实践中的药物应用策略和技巧。

近年来随着我国医疗卫生事业的快速发展,药物的品种日益增多,加之对一些新药的作用机制及毒性作用尚未充分了解,致使不合理用药的情况较为普遍。合理用药本身不仅是药学人员的事,全程化药学服务不仅要靠现代的医院药学工作者,更依赖临床各科工作人员的共同努力。

《现代消化病药物治疗学》由第二军医大学长海医院、长征医院及东方肝胆医院三家医院工作在消化科临床第一线的优秀中、青年专家编写而成。本书针对各种消化疾病的病因及作用机制,着重阐述了消化系疾病的治疗原则、药物选择及作用机制。既介绍基本理论知识,又结合丰富的临床经验及目前药物的最新进展,为临床医师合理选药、用药提供了理论指导,对药学工作者和医学院校的师生也有重要的参考价值,相信该书将为广大读者所欢迎。

中国药学会医院药学专业委员会委员

中华医院管理学会药事管理专业委员会常务委员 胡晋红

第二军医大学附属长海医院药学部主任

前言

消化系疾病是内科较为常见的疾病,近 20 年来消化内科学发展日新月异,随着医学分子生物学技术、各类影像检查及介入治疗的发展,使消化系统疾病的诊断和治疗水平有了极大提高。虽然目前疾病治疗的手段很多,但药物治疗仍是应用最广泛的基本手段,此外,生物制药、基因工程药物的发展,也使临床医师有了选择更多、更有效药物的机会。近年来,消化系新药的层出不穷与临床医师药物相关知识缺乏的矛盾日渐突出,急需一本消化系疾病药物治疗专著来满足广大临床医师的需要。

为此,由第二军医大学长海医院消化内科、药学院、长征医院消化科及东方肝胆医院消化科的医师们集体编写了《现代消化病药物治疗学》一书。本书是一本理论与治疗实践紧密结合的治疗学专著,对消化病的用药原则、消化道常用药物和各种常见消化病的具体药物治疗均做了全面论述。全书共分 12 章,前 2 章主要讲述了药物在消化道的吸收及对消化系统的损伤,阐明了消化病的用药原则,第 3 章介绍了消化道常用药物,以后 9 章讲述了各种消化系统疾病的药物治疗,既有丰富的临床经验的总结,又有许多新知识、新药物。为了不同专业医师参考方便,每种疾病的药物治疗前,也对该种疾病的病因及发病机制、临床表现、诊断等做了简要论述。为临床医药工作者在药物治疗中的合理选药、用药提供基础理论知识及实践指导。

本书适合各级内科或消化内科专科医师参考。由于药物治疗学涉及的专业知识面甚广,制药业及药物临床应用研究发展十分迅速,加之编写人员水平所限,书中难免存在缺点和不足,恳请同行专家及广大读者予以批评指正,以便再版修改。

李兆申

于第二军医大学长海医院

第 1 章 消化系统与药物 (1)

 第一节 药物的消化道吸收 (2)

 第二节 药物的肝脏代谢 (9)

 第三节 消化病的用药原则 (14)

第 2 章 药物对消化系统的损伤 (23)

 第一节 药物对胃肠动力的影响 (23)

 第二节 药物对消化道的损伤 (29)

 第三节 药物对肝脏的损伤 (40)

第 3 章 消化系统常用药物 (49)

 第一节 促胃肠动力药 (49)

 第二节 抗酸药 (55)

 第三节 抑酸药 (58)

 第四节 胃黏膜保护药 (68)

 第五节 助消化药 (71)

 第六节 胃肠解痉药 (75)

 第七节 泻药 (78)

 第八节 止泻药 (82)

 第九节 止吐药 (87)

 第十节 治疗炎症性肠病的药物 (91)

 第十一节 利胆药 (97)

 第十二节 降低门脉压力的药物 (102)

 第十三节 肝病用药 (106)

 第十四节 抗幽门螺杆菌药物 (114)

 第十五节 治疗消化系肿瘤的药物 (121)

第 4 章 胃肠动力障碍性疾病的药物治疗 (131)

 第一节 胃食管反流病的药物治疗 (131)

 第二节 贲门失弛缓症的药物治疗 (138)

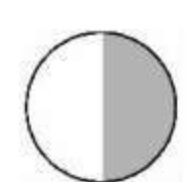
 第三节 弥漫性食管痉挛的药物治疗 (144)

 第四节 功能性消化不良的药物治疗 (147)

 第五节 胃轻瘫的药物治疗 (153)

 第六节 假性肠梗阻的药物治疗 (158)

 第七节 肠易激综合征的药物治疗 (162)



第八节	功能性便秘的药物治疗	(169)
第九节	手术后胃肠动力障碍的药物治疗	(175)
第5章	消化系肿瘤的药物治疗	(183)
第一节	食管癌的药物治疗	(183)
第二节	胃癌的药物治疗	(188)
第三节	胃恶性淋巴瘤的药物治疗	(199)
第四节	十二指肠恶性肿瘤的药物治疗	(209)
第五节	大肠癌的药物治疗	(211)
第六节	原发性肝癌的药物治疗	(216)
第七节	胆囊癌的药物治疗	(224)
第八节	胆管细胞癌的药物治疗	(228)
第九节	胰腺癌的药物治疗	(232)
第十节	腹膜间皮瘤的药物治疗	(249)
第十一节	腹膜转移性肿瘤的药物治疗	(252)
第6章	消化性溃疡的药物治疗	(255)
第7章	胃炎的药物治疗	(273)
第一节	急性胃炎的药物治疗	(273)
第二节	慢性萎缩性胃炎的药物治疗	(274)
第三节	其他类型胃炎的药物治疗	(280)
第8章	肠道疾病的药物治疗	(282)
第一节	吸收不良综合征的药物治疗	(282)
第二节	肠道微生物菌群失调的药物治疗	(286)
第三节	肠道寄生虫病的药物治疗	(292)
第四节	肠结核的药物治疗	(304)
第五节	溃疡性结肠炎的药物治疗	(307)
第六节	克罗恩病的药物治疗	(315)
第七节	伪膜性肠炎的药物治疗	(323)
第八节	缺血性肠炎的药物治疗	(328)
第九节	急性出血坏死性小肠炎的药物治疗	(333)
第十节	短肠综合征的药物治疗	(338)
第9章	肝脏疾病的药物治疗	(344)
第一节	病毒性肝炎的药物治疗	(344)
第二节	自身免疫性肝炎的药物治疗	(359)
第三节	药物性肝病的药物治疗	(364)
第四节	胆汁淤积的药物治疗	(369)
第五节	急性肝衰竭的药物治疗	(376)
第六节	酒精性肝病的药物治疗	(382)
第七节	脂肪肝的药物治疗	(385)
第八节	肝硬化的药物治疗	(390)

第九节	原发性胆汁性肝硬化的药物治疗	(397)
第十节	门脉高压的药物治疗	(404)
第十一节	肝性脑病的药物治疗	(412)
第十二节	肝肾综合征的药物治疗	(416)
第十三节	肝脓肿的药物治疗	(422)
第十四节	遗传性肝病的药物治疗	(427)
第十五节	肝移植术后的药物治疗	(435)
第 10 章	胆道疾病的药物治疗	(445)
第一节	急性胆囊炎	(445)
第二节	慢性胆囊炎	(446)
第三节	胆石症	(447)
第 11 章	胰腺疾病的药物治疗	(453)
第一节	急性胰腺炎	(453)
第二节	慢性胰腺炎	(470)
第三节	胰腺移植术后的药物治疗	(478)
第 12 章	腹膜疾病的药物治疗	(487)
第一节	结核性腹膜炎	(487)
第二节	自发性细菌性腹膜炎	(489)

第 1 章 消化系统与药物

人体在整个生命活动中,必须不断从外界摄取营养,以供新陈代谢和生命活动的能量需要,消化道是我们从各种食物中摄取营养的主要途径。自神农尝百草开始,千百年来,人们主要也是通过口服药物来治疗各种疾病的。

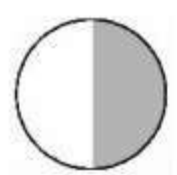
药物是治疗疾病、调节机体功能的重要手段。与注射给药相比,口服给药不会给患者带来机体上的伤害,也不会增加感染的概率,特别在慢性疾病需要长期给药时。口服给药符合人们日常生活习惯,容易被人们接受,而且,给药方便,不需要专门技术和设备的配合,有利于降低治疗成本。然而,口服给药的效果也受到许多因素的影响。

医师在为患者选择药物时,首要决定因素是疾病及其机体状况,选出一种或几种最佳药物后,就要考虑用法和剂型。例如,确定剂量时,不仅要考虑疾病的严重程度,还要考虑患者的年龄、体重,是否服用了有相互作用的药物等。考虑给药途径时,既要方便患者给药,又要迅速达到药物治疗浓度。考虑剂型时,不仅要考虑各种剂型的作用特点,还要考虑到患者的具体情况,缓释制剂可以提高患者的顺应性。

然而,当给予标准剂量的某个药品,甲患者可能出现期望的治疗效果,乙患者可能作

用很小或者无作用,而丙患者又可能出现中毒反应。这常常是药物在不同患者体内吸收、分布、代谢和排出的速度和程度差异所致。这一过程涉及到机体对药物作用规律的学科——药动学(pharmacokinetics)。澳大利亚曾经发生过苯妥英胶囊中毒事件,起因是生产厂家将胶囊中没有生物活性的赋形剂做了改变,即把硫酸钙换成乳糖,结果苯妥英吸收增加,引起中毒。这一过程又涉及到药物的剂型因素、机体生物因素与药物疗效之间相互关系的科学——生物药剂学(biopharmaceutics)。

如果医师了解影响药物在机体内吸收、分布以及代谢的情况,就可以减少治疗失败和不良反应的发生。使用药动学相对简单的数学模型,通过测定一点或几点的血药浓度,就可以因人制宜地确定用药方案,以达到最佳治疗效果。遇到异常情况可以查找原因,采取相应对策,以保证治疗成功。医师临床实践的第一手资料,反过来又可为药学工作者提供研究依据和方向。基于医学研究的成果,药学工作者可以根据消化道各段的 pH 值、药物在各段的转运时间、消化道中酶或细菌对药物及辅料的作用,设计出化学敏感的靶向药物释放系统、药物定时释放系统,为临床治疗提供有力工具。



第一节 药物的消化道吸收

一、消化道的结构与给药对策

根据消化道的解剖结构和各部分功能,可分为口腔、食管、胃、小肠、结肠和直肠等。食物在消化道内不仅受到物理消化,还受到各种消化酶的化学消化,药物口服后也不例外。消化道每一器官的组织结构和生理环境

各不相同,药物在各部分的吸收变化也不尽相同。人们可以有目的地设计给药途径和剂型,以防止药物破坏、避免药物代谢、避免药物对消化道的刺激、增加药物吸收等。图1-1是消化道模式图,并列出了目前常用药物剂型和相应吸收部位。

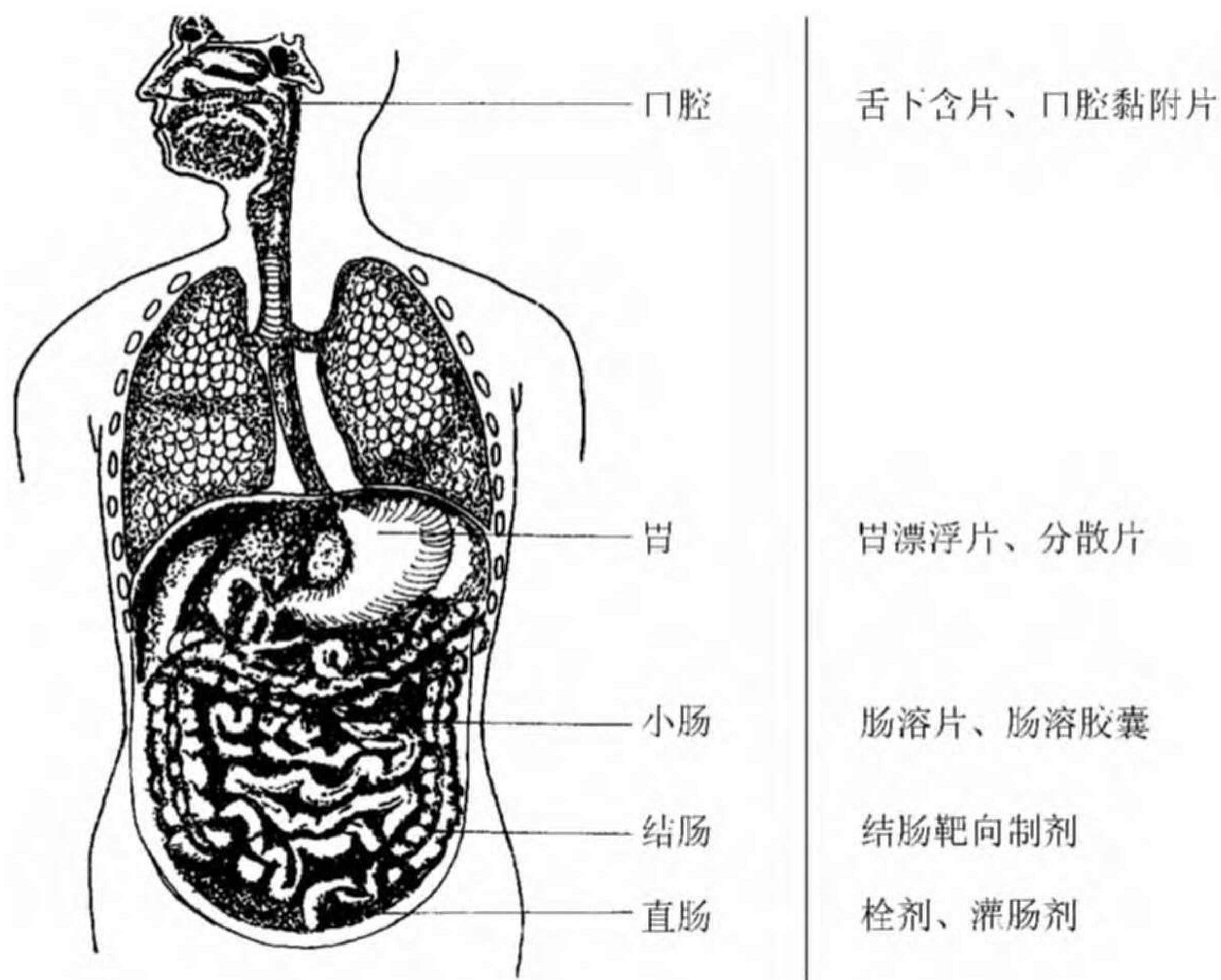


图 1-1 消化道模式图以及相应吸收部位的常用药物剂型

图 1-2 给出了口腔给药、完全口服以及直肠给药的药物吸收进入血液循环的过程,请注意肝脏代谢的位置。口腔给药和直肠给药后,药物透过黏膜进入血液的大部分进入腔静脉,从而避免了肠黏膜、肝脏代谢的首关代谢(首关效应)。正是由于各种新剂型的开发应用,才使得原来在消化道不稳定、只能注射给药的药物可以口服给药,既保证了疗效,又减少了患者的不便和痛苦。

二、药物通过生物膜的方式

口服药物的吸收主要是通过口腔、胃、小肠、大肠等各部位黏膜的上皮细胞进行的,然后进入静脉或淋巴管,再进入循环系统。物质通过生物膜的现象称为物质的膜转运(membrane transport)。细胞膜主要是由磷脂质、蛋白质和少量糖类组成的。通常认为细胞膜是由脂质双分子层构成的基架,中间是一疏水区,膜上分布有不对称的蛋白质载

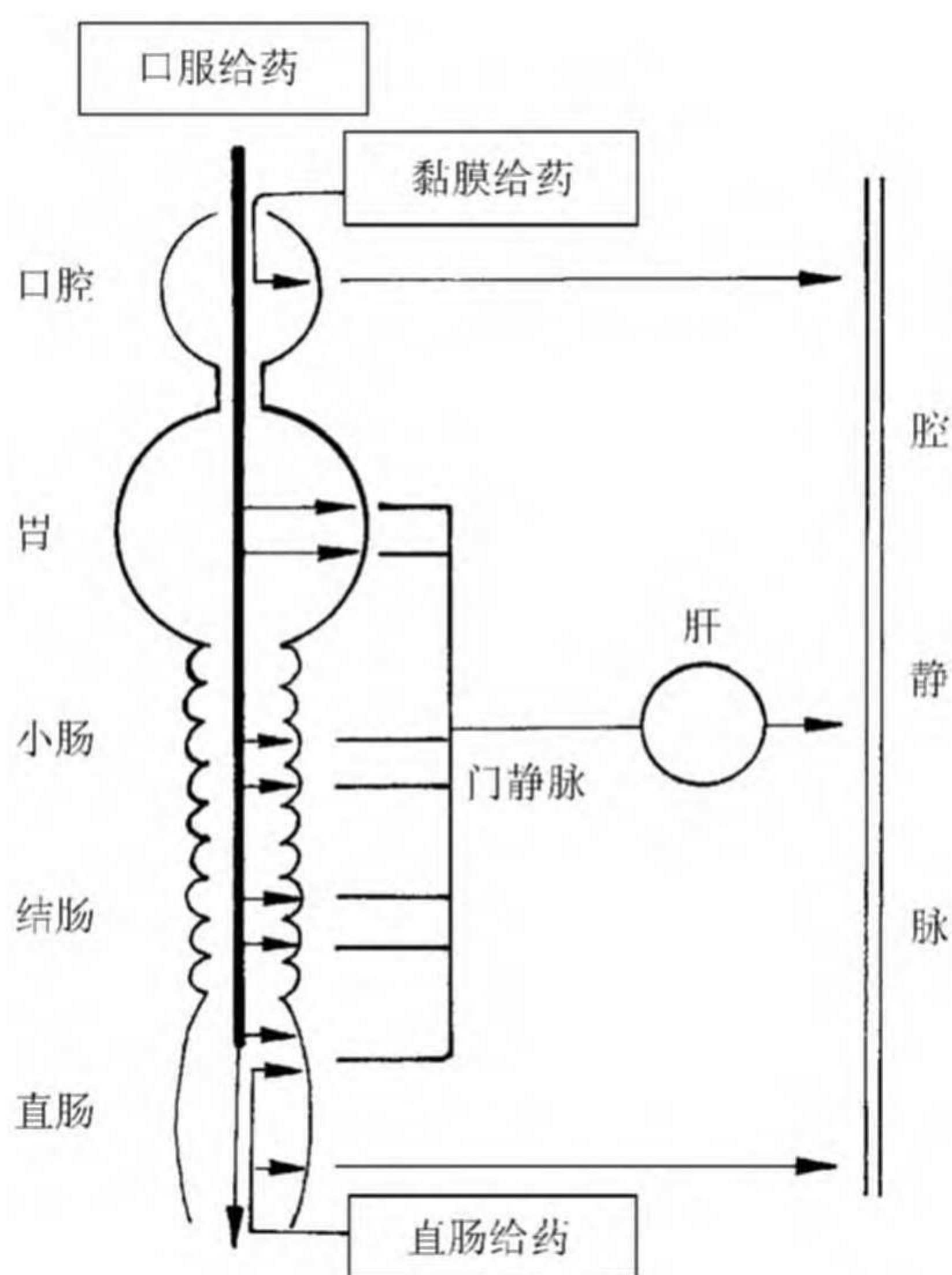


图 1-2 不同给药途径的药物吸收进入血液循环示意图

体和酶系统等,因此,不是所有的物质都可以自由通过细胞膜。

与其他物质一样,药物通过细胞膜的形式也是多种多样的,根据是否需要载体、是否消耗能量,分为以下几种方式:

(一) 被动转运

膜两侧的物质顺浓度梯度转运的方式,称为被动转运(passive transport)。这一过程,不消耗能量,大多数药物在消化道内的吸收都是以这种机制进行的。

药物被动扩散透过生物膜的过程符合 Fick 方程,药物透过生物膜的速度(J)与药物在生物膜中的扩散系数(D)、生物膜的厚度(L)、接触面积(A)、药物在膜两侧的浓度差(ΔC)有关:

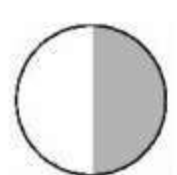
$$J = D \cdot A \cdot \Delta C / L$$

药物通过生物膜的速度不仅与生物膜性质有关,药物本身性质即对膜的通透性(permeability)也很重要。药物经过结构改造,不

改变其药理活性,仅改变其溶解性能,就可以改变吸收速度和程度。通常,脂溶性大的药物,透过生物膜速度也快。如果药物在消化液中解离,呈离子型,脂溶性小,就不易扩散透过生物膜;不解离,呈分子型,脂溶性大,就容易被吸收。

实际上,许多细胞膜上有充满水的微孔,孔径一般 0.4~0.8 nm,为小分子水溶性药物的吸收提供了途径。药物解离后,离子所携带的电荷对微孔扩散有影响。

根据被动转运过程中是否需要转运载体,又可分为单纯扩散(simple diffusion)和促进扩散(facilitated diffusion)。促进扩散,又称作易化扩散,虽然是顺浓度差,不消耗能量,但需要特殊膜蛋白-载体的帮助,这是一种重要的转运形式。葡萄糖及中性氨基酸透过红细胞膜,就需要载体的帮助。甲氨蝶呤进入白细胞也需要载体。促进扩散具有结构特异性,存在饱和、竞争抑制现象。



(二)主动转运

通过细胞自身的耗能过程,膜两侧的物质逆浓度梯度转运的方式,称为主动转运(active transport)。这一过程,主要由生物泵(biologic pump)来完成,常见的是离子泵(ion pump)。氨基酸就是通过钠-钾离子泵主动转运的。

主动转运方式是机体重要的转运形式。不仅具有结构特异性,还具有部位特异性。如维生素 B₂ 的主动转运主要在小肠的上段进行,而维生素 B₁₂ 则在回肠末端被吸收。了解药物的吸收部位,对设计定位药物释放系统具有重要意义。主动转运也存在饱和、竞争抑制现象。

(三)胞饮作用

不论被动转运还是主动转运,细胞膜形态没有发生太大的变化,然而,细胞摄取物质还有一种重要形式即胞饮作用(pinocytosis),这这也是一个耗能过程。也具有结构特异性、部位特异性。一些抗体等蛋白质、脂质颗粒被认为是通过该机制转运的,并且主要集中在小肠的下段。

了解药物在机体内的这些转运形式,对了解药物的吸收,尤其是在疾病状态下药物的吸收具有重要意义。如果疾病影响到胃肠道转运蛋白的活性,主要依靠载体转运的药物的吸收就要受到影响。如果两种药物都经过同一载体转运,就要间隔服用,以免出现吸收竞争抑制,而影响治疗效果。

三、药物在消化道的吸收

消化道各段的生理功能和环境各具特点,对不同性质药物吸收的影响是不相同的。

(一)口腔

口腔作为给药的一个途径,越来越受到人们的重视,口腔黏膜总面积约 200cm²,其中,颊黏膜和舌下黏膜表面积大约分别为 50cm²、26cm²,上皮细胞未角质化,最利于药物吸收。但是口腔唾液分泌量的时间差异和

个体差异较大,药物吸收也会有波动。唾液的 pH 值为 5.8~7.4,唾液中也含有一些酶,容易引起一些药物失活。

口腔黏膜作为给药途径主要是指采用黏附片(贴附片)、贴膏、舌下片等剂型,药物透过颊黏膜和舌下黏膜吸收。黏附片可以在黏膜上保持较长时间,有利于药物的释放和吸收。甾体激素、硝酸甘油、硝酸异山梨醇酯等药物,口服首关效应明显,通过舌下给药,生物利用度显著提高。

药物通过口腔黏膜吸收大多属于被动扩散,主要通过脂质膜吸收,因此,脂溶性高的药物,容易透过口腔黏膜。如果口腔溃疡等疾患,破坏了黏膜层的完整性,药物吸收速度会快一些。

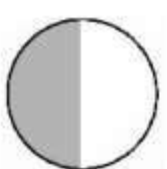
(二)食管

药物经过口腔吞咽,进入食管,一般 5~15s 就可以通过整个食管,体位不同,速度有差异。虽然食管平滑肌不具有吸收功能,药物很少在食管吸收,但是食管功能障碍者,例如吞咽困难、食管狭窄可能导致药物滞留,药物黏附于食管壁上,影响药物进入胃肠道崩解释放,使药物不能在正常时间发挥作用,甚至刺激性药物会损害食管壁。

老年人通常吞咽体积较大的片剂或胶囊有困难,这已经成为老年患者健康保健中的重要问题。一项对年龄在 80 岁左右人群的研究表明,约 63% 的老年患者有吞咽困难。闪烁成像研究表明,老年人吞咽片剂和硬胶囊的过程经常是不完全的,在咽部就出现药物和送服的水分离,导致“干吞”,药物停留在食管的下三分之一段,而这个部位,患者常常没有感觉。胶囊浮力等因素对老年人用药影响的危险性问题,目前尚未引起足够重视。

(三)胃

胃是食物暂时储存和初步消化的地方。大部分口服药物在胃内停留过程中崩解、分散和溶解。胃内消化液和酶对药物在胃内的吸收有较大影响。



人的胃液分泌量每日 1.5~2.5L,胃液的 pH 值约为 1。这种环境有利于酸性药物的吸收。但是,疾病和药物可以影响胃液的分泌及其 pH 值。十二指肠溃疡患者一般胃液分泌亢进,胃液 pH 值降低;无酸症患者则正好相反。毛果芸香碱可以促进胃液分泌,而阿托品则抑制胃液分泌。中药鸡内金、山楂可促进胃液分泌;海螵蛸(乌贼骨)、甘草则抑制之。胃液 pH 值的变化,也能影响药物的解离状态,进而影响其吸收。

闪烁成像研究表明,药物在胃内滞留时间与其体积、是否与食物同服有关,亦即受胃排空速率的影响。胃排空速率慢,使药物在胃中滞留时间延长,主要在胃部吸收的酸性药物吸收量增加,但对肠溶制剂等主要在肠部吸收的药物会影响其疗效的及时发挥。而维生素 B₂ 等药物的吸收由载体主动转运,主要在小肠的上段进行,胃排空太快,大量药物同时到达吸收部位,载体饱和,吸收率降低;反之,胃排空缓慢,药物连续不断地通过小肠,其吸收增加。

阿托品等抗胆碱药、吗啡等麻醉药、异丙肾上腺素等 β 肾上腺素受体激动药可减慢胃排空,而普萘洛尔等 β 肾上腺素受体拮抗药则使胃排空加速。

胃内容物对药物的吸收也有一定影响。一方面影响胃排空,稀软的食物较固体食物胃排空快。另一方面,可以直接影响药物的崩解等行为。胃内漂浮片(胃内滞留片)实际上是一种不易崩解、相对密度较小的亲水性骨架片,可漂浮滞留于胃液中,延长药物在消化道释放时间,改善药物吸收,提高生物利用度,这一过程需要足够液体支持。图 1-3 显示胃内漂浮片的释放状态。

(四) 小肠

小肠由十二指肠、空肠和回肠组成。肠内容物通过整个小肠的时间为 3.5~4.5h。胆管和胰腺开口于十二指肠,排出胆汁和胰液,小肠液的 pH 值高为 5~7。适宜弱碱性

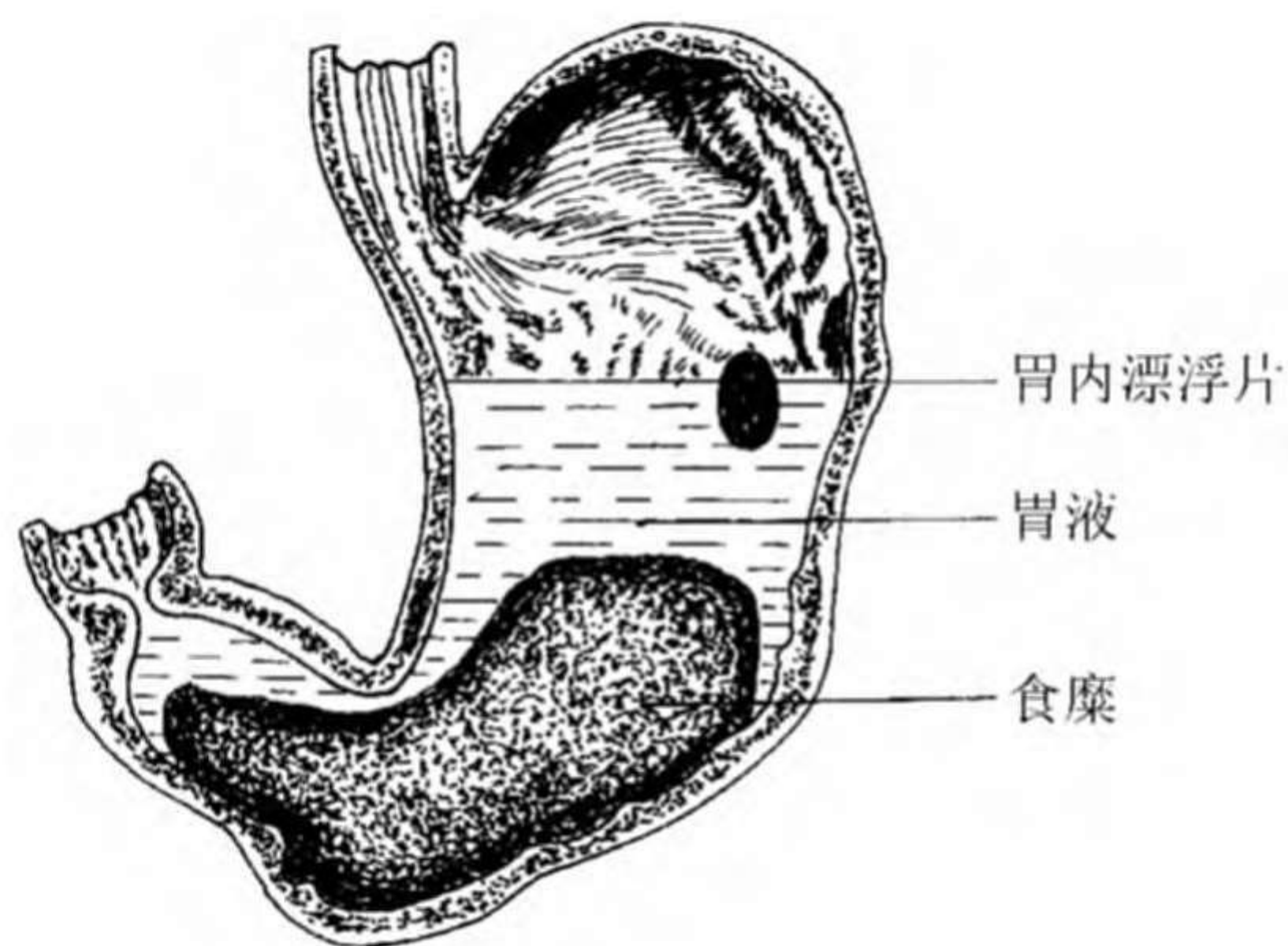


图 1-3 胃内漂浮片的释放状态示意图

药物的吸收。小肠黏膜拥有很大的表面积,是药物吸收的主要部位,也是药物主动转运的特异部位。小肠黏膜表面有大量的消化酶,许多药物在此被代谢,也构成首关代谢。

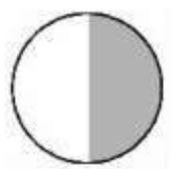
药物从胃到小肠,生理环境从酸性到中性,变化剧烈。为了防止药物在酸性环境中被破坏,肠溶性制剂如在片剂外层包裹上一层肠溶材料、使用肠溶胶囊或者制成肠溶性骨架片能保证药物在胃液中不溶解,在小肠液中溶解释放。

目前的研究表明,小肠内容物在小肠内的滞留时间主要是受胃排空的影响,但是这一因素通常对多数药物吸收的影响不甚明显。

(五) 结肠

盲肠、结肠和直肠统称为大肠,大肠液的 pH 值约为 8。大肠较小肠粗而且短,主要是吸收水分和无机盐,对药物的吸收也差一些。但是,内容物可能滞留 24 h,结肠被视作特殊的给药部位,有些多肽类口服药物就是以此作为吸收部位。除了升结肠水分较多利于药物溶解外,其他部位水分减少,释放的药物可以获得较高的浓度梯度,而有利于药物吸收。

结肠中有 400 余种细菌,有些细菌能利用肠内物质合成维生素被人体吸收利用。如果长期使用抗生素,肠内细菌被抑制,可引起



维生素的缺乏。

口服结肠定位给药系统(oral colon specific drug delivery system, OCSDDS)是目前研究的热点之一,该系统可以避免药物在消化道上段的释放和破坏,保证药物到达结肠后发挥全身或局部作用。结肠释放药物对治疗结肠局部病变,例如治疗特发性炎性肠病(如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、结肠癌等具有重要意义。

(六)直肠

直肠位于消化道末端,长 12~20cm。直肠黏膜面积小,虽然不是药物吸收的主要部位,但是其血管分布有其特殊性,直肠上静脉与肝门静脉相连,直肠中静脉、下静脉直接通过下腔静脉进入体循环,能够避开肝脏的首关效应。某些抗菌药物、抗癫痫药物、镇静类药物在直肠部位有较多吸收。

虽然直肠通常是空的,但是缺乏有规律的蠕动,体液量约 3ml,便秘时更低,影响药物的溶解和释放。

药物在消化道吸收的速度和程度,受胃排空、消化道运动、血液循环等因素影响。但是食物对药物吸收的影响不能完全归因于对胃排空速率的影响,例如食物中脂肪较多,能促进胆汁分泌,增加了某些难溶性药物的溶解速度,从而促进其吸收。表 1-1 列出了食物对部分抗感染药物吸收的影响。对其他药物的影响请参阅有关专著。食物对药物吸收的影响,目前只有通过临床试验才能获得准确答案。

表 1-1 食物对部分抗感染药物吸收的影响

药 物	食物的影响
头孢拉定	降低吸收速率,不影响吸收量
克林霉素	降低吸收速率,不影响吸收量
林可霉素	降低吸收速率,减少吸收量
呋喃妥因	降低吸收速率,增加吸收量
酮康唑	不影响吸收速率,减少吸收量
利福平	降低吸收速率,减少吸收量
齐多夫定	降低吸收速率,减少吸收量

四、影响药物在消化道吸收的药学因素

药物在消化道中的吸收,受本身性质例如溶解度、解离度、油与水分配系数,以及药物分子量大小、药物结晶型、粒度等因素的影响。即药物的物理化学因素及其药剂学因素。

(一)药物的溶解度和通透性

消化道上皮的细胞膜是被动转运的屏障,药物的吸收速度与药物的溶解度、药物透过细胞膜的性能有关。药物的溶解度决定了消化液中药物的浓度,进而影响药物的吸收速度。前面已经提到过,溶解度大,可以形成较高的浓度梯度,利于药物吸收。一般脂溶性大的药物容易透过细胞膜,未解离的分子型药物比解离的离子型药物易于透过细胞膜。水杨酸易于在胃中吸收,而弱碱性的奎宁则几乎不被吸收。

药物的亲脂性通常用油与水分配系数来表示,代表了药物在油相与水相中的分布比例,也部分地反映了药物的通透性。只有分配系数在一定范围内,才容易被吸收。

药物的最大给药剂量能溶解于体积不超过 250ml、pH 值为 1~7.5 的水溶性介质中,认为该药水中溶解度大。与注射给药剂量相比,给药量的至少 90% 被吸收,认为该药通透性高。在给定条件下,药物在 30min 时溶出量超过标示量的 85%,认为该药的溶出速度快。药物的溶解度和溶出速度,测定比较方便,但药物对消化道通透性的测定比较复杂,要通过人体的在体肠灌流研究、动物的在体或原位肠灌流研究、培养的单层上皮细胞通透性研究来测定。根据药物的溶解度、溶解速度和通透性建立的生物药剂分类系统(biopharmaceutics classification system),药物大致可分为四类(表 1-2)。