

全国高等医学院校配套教材

基础医学复习纲要与强化训练

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、
护理、中西医结合等专业用

药 理 学

李琳琳 主编



科学出版社
www.sciencep.com

全国高等医学院校配套教材

基础医学复习纲要与强化训练

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、中西医结合等专业用

药 理 学

主 编 李琳琳

主 审 王晓雯 胡 坚

副主编 新华·那比 王 烨 阿斯亚·拜山伯

编 者 康金森 邬利娅·伊明 白 杰

艾尼瓦尔·吾买尔 白 丽 依巴代提·吐乎提

骆 新 苏巴提·吐尔地 玛依努尔·吐尔逊

阿不拉海提·阿不都拉 阎 冬

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书为《药理学》配套复习纲要与强化训练,是根据 21 世纪医学生的培养目标,结合国家执业医师、药师的考试特点撰写而成。在题型的设计方面,更接近执业医师、药师资格考试的模式,同时针对考试中存在的应试者对简答题和问答题难以把握的现状,增加了简答题和问答题并附有参考答案,有助于使用者遵循药理学的思维模式,更为深入、细致地思考药理学的基本理论,并训练运用理论知识的能力。期望本书能够对使用者在加深药理学的基本理论、基本方法的理解,提高药理学知识的熟练程度,构建药理学知识体系,增强药理学综合思维能力等方面更有裨益。

图书在版编目(CIP)数据

药理学/李琳琳主编. —北京:科学出版社,2006.8
(全国高等医学院校配套教材·基础医学复习纲要与强化训练)
ISBN 7-03-017926-9

I. 药… II. 李… III. 药理学—医学院校—教学参考资料 IV. R96
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 100869 号

责任编辑:李 婷 李国红 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006 年 8 月第一次印刷 印张:17 3/4

印数:1—4 000 字数:423 000

定价:24.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

目 录

第一章 绪言	(1)
第二章 药物代谢动力学	(4)
第三章 药物效应动力学	(19)
第四章 影响药物效应的因素	(34)
第五章 传出神经系统药理概论	(34)
第六章 胆碱受体激动药	(40)
第七章 抗胆碱酯酶药及胆碱酯酶复活药	(44)
第八章 胆碱受体阻断药(Ⅰ)——M 胆碱受体阻断药	(48)
第九章 胆碱受体阻断药(Ⅱ)——N 胆碱受体阻断药	(54)
第十章 肾上腺素受体激动药	(57)
第十一章 肾上腺素受体阻断药	(64)
第十二章 中枢神经系统药理学概论	(68)
第十三章 全身麻醉药	(68)
第十四章 局部麻醉药	(68)
第十五章 镇静催眠药	(73)
第十六章 抗癫痫药与抗惊厥药	(79)
第十七章 抗帕金森病药	(85)
第十八章 抗精神失常药	(90)
第十九章 镇痛药	(96)
第二十章 解热镇痛抗炎药	(102)
第二十一章 离子通道概论及钙通道阻滞药	(108)
第二十二章 抗心律失常药	(108)
第二十三章 肾素-血管紧张素系统药理	(121)
第二十四章 利尿药和脱水药	(121)
第二十五章 抗高血压药	(129)
第二十六章 治疗充血性心力衰竭的药物	(141)
第二十七章 抗心绞痛药	(156)
第二十八章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	(165)
第二十九章 作用于血液及造血器官的药物	(173)
第三十章 影响自体活性物质的药物——组胺及抗组胺药	(183)
第三十一章 作用于呼吸系统的药物	(188)
第三十二章 作用于消化系统的药物	(197)

第三十三章	子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(205)
第三十四章	性激素类药及避孕药	(205)
第三十五章	肾上腺皮质激素类药物	(205)
第三十六章	甲状腺激素及抗甲状腺药	(215)
第三十七章	胰岛素及口服降血糖药	(221)
第三十八章	抗菌药物概论	(227)
第三十九章	β -内酰胺类抗生素	(233)
第四十章	大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(243)
第四十一章	氨基苷类抗生素	(249)
第四十二章	四环素类及氯霉素类抗生素	(256)
第四十三章	人工合成的抗菌药	(260)
第四十四章	抗真菌药及抗病毒药	(268)
第四十五章	抗结核病药	(274)

★第一章 绪 言

学 习 目 标

1. 掌握药理学研究方向的基本内容。
2. 熟悉药理学的学科任务。
3. 了解药理学的发展史及新药的临床研究。

学习重点指导

1. 药物 是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态,可以预防、诊断和治疗疾病的化学物质。

2. 药理学 是研究药物与机体(含病原体)之间相互作用和规律及原理的一门学科。

3. 药物效应动力学(药效学) 研究药物对机体的作用及作用规律。

4. 药物代谢动力学(药动学) 研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。

5. 药理学学科的任务

(1) 阐明药物的作用及作用机制,为临床合理用药,发挥药物的最佳疗效,防治不良反应提供理论依据。

(2) 研究开发新药,发现药物的新用途。

(3) 为其他生命科学的研究探索提供科学依据和研究方法。

6. 药理学的实验方法

(1) 实验药理学方法:以健康动物(包括清醒动物和麻醉动物)和正常器官、组织、细胞、亚细胞和受体分子为实验对象,进行药物效应动力学和药物代谢动力学的研究。实验药理学方法对于分析药物作用、作用原理及药物代谢动力学的过程具有重要意义。

(2) 实验治疗学方法:以病理模型动物或组织器官为实验对象,观察药物治疗作用的一种方法。实验治疗学方法既可在整体进行,也可用培养细菌、寄生虫及肿瘤细胞等方法在体外进行。

(3) 临床药理学(clinical pharmacology)方法:以健康志愿者或病人为对象,研究药物的药效学、药动学和药物的不良反应,并对药物的疗效和安全性进行评价,促进新药开发,推动药物治疗学发展,确保合理用药。

7. 新药开发与研究

(1) 新药指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物或未在我国上市销售过的药品。

(2) 新药研究过程大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测三个阶段。

(3) 新药的临床研究一般分为四期。

I 期临床试验:是在正常成年志愿者身上进行初步的临床药理学及人体安全性评价试验,是新药人体试验的起始阶段,为后续研究提供科学依据。

II 期临床试验:为随机双盲对照临床试验,对新药的有效性及安全性的初步评价,推荐临床给药剂量。

III 期临床试验:是新药批准上市前,试生产期间,扩大的多中心临床试验,目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察。新药通过该期临床试验后,方能被批准生产、上市。

IV 期临床试验:是上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性评价,在广泛长期使用的条件下考察疗效和不良反应,该期对最终确立新药的临床价值有重要意义。

强化训练及参考答案

一、英语单词

- | | |
|-----------------|---------------------|
| 1. drug | 3. pharmacodynamics |
| 2. pharmacology | 4. pharmacokinetics |

二、名词解释

1. 药物 是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态,可以预防、诊断和治疗疾病的化学物质。
2. 药理学 是研究药物与机体(含病原体)之间相互作用和规律及原理的一门学科。
3. 药物效应动力学(药效学) 研究药物对机体的作用及作用规律。
4. 药物代谢动力学(药动学) 研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。

三、问答题

1. 药理学学科的任务有哪些?

答:(1) 阐明药物的作用及作用机制,为临床合理用药,发挥药物的最佳疗效,防治不良反应提供理论依据。

(2) 研究开发新药,发现药物的新用途。

(3) 为其他生命科学研究探索提供科学依据和研究方法。

2. 药理学的实验方法有哪些?

答:①实验药理学方法;②实验治疗学方法;③临床药理学方法。

四、选择题

A 型题

药理学是一门重要的医学基础课程,是因为它()

- A. 阐明药物作用机制
- B. 具有桥梁科学的性质
- C. 可为开发新药提供实验资料与理论依据
- D. 为指导临床合理用药提供理论基础
- E. 以上都是

五、参考答案

E

(王晓雯 胡 坚)

★ 第二章 药物代谢动力学

学习目标

1. 掌握药物的体内过程(吸收、分布、代谢、排泄)的概念及影响因素。特别注意膜两侧 pH 对药物跨膜转运的影响及结果。
2. 掌握应用时量曲线对机体处置药物过程中致体内药物量的消长规律进行定量描述。
3. 掌握药动学基本参数的定义和意义。

学习重点指导

第一节 药物分子的跨膜转运

体内过程是指药物进入机体内被机体处置和离开机体的过程,包括吸收、分布、代谢、排泄过程。其中吸收、分布、排泄过程与药物分子的跨膜转运有关。

一、药物的跨膜转运

1. 滤过(水溶性扩散) 体内大多数细胞膜的水性通道很小,只允许小分子、水溶性药物通过。
2. 简单扩散 体内大多数药物跨膜转运的方式,多数药物是弱酸或弱碱,在体内以解离型和非解离型两种形式存在。解离型极性大,脂溶性小,不易通过生物膜(离子障);非解离型极性小,脂溶性大,而容易通过生物膜。
3. 载体转运 包括主动转运和易化扩散。

二、影响简单扩散的因素

1. 膜两侧的药物浓度。
2. 药物的脂溶性。
3. 药物解离度。
4. 药物所在环境的 pH pK_a 是弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时溶液的 pH。当 pH 与 pK_a 值的差异以数学值增减时,解离型药物与非解离型药物的浓度差异比值相应地以指数值变化。说明药物所处体液的 pH 的微小变化可显著改变药物的解离度,从而影响药物在体内的转运。

(1) 弱酸性药物在酸性环境中不易解离,在碱性环境中易解离。弱碱性药物则相反,在酸性环境中大部分解离,在碱性环境中不易解离。

(2) 如当扩散达动态平衡后,弱酸性药物在碱侧浓度大于酸侧。

(3) 当膜两侧 pH 不等时,弱酸性药物易由酸侧向碱侧转运。

第二节 药物的体内过程及影响因素

一、药物的吸收和影响因素

(一) 吸收(absorption)

吸收是指药物从给药部位进入血液循环的过程。应注意药物吸收的速度和程度。药物的吸收速度能影响药物产生作用的快慢,而药物的吸收程度可影响其作用的强弱。根据给药方法与吸收部位不同,可将其分为经消化道内吸收与消化道外吸收。

1. 消化道内吸收

(1) 从口腔吸收:片剂舌下(sublingual)给药,药物溶解后通过简单扩散可从口腔黏膜吸收。由于经口腔黏膜吸收的药物不经过门静脉,故可避免首关效应。

(2) 从胃肠道吸收:口服(per os)是最常用最安全的给药方式。口服后药物自胃肠道吸收的主要方式是简单扩散。

1) 从胃吸收:弱酸性药物在酸性胃内容中多不解离,因而可在胃内吸收。

2) 从小肠吸收:小肠是口服药物吸收的主要部位,其吸收面积大,pH 为 4.8 ~ 8.2,弱酸、弱碱类药物均易吸收。

3) 从直肠吸收:栓剂或溶液剂直肠给药(per rectum)时,药物可从直肠吸收。由于直肠给药时 2/3 的给药量不经过肝门静脉而直达体循环,故药物的首关效应较少。

2. 影响药物从消化道内吸收的主要因素

(1) 物理化学因素:固态药物只有在释放、溶解后才能被胃肠上皮细胞吸收。药物的溶解度与溶解速度还受所在环境 pH 的影响。

(2) 生物学因素

1) 胃肠 pH:胃内容物的 pH 为 1.0 ~ 3.0,肠内容物的 pH 为 4.8 ~ 8.2,肠段愈下,pH 愈高。

胃肠 pH 能影响胃肠道中非解离型的药量,因而弱酸性药物易在胃吸收,弱碱性药物易从小肠吸收。

改变胃肠道 pH 可以改变药物从胃肠道吸收。

2) 胃排空速度和肠蠕动。

3) 胃肠食物及其他内容物:胃肠中食物可使药物吸收减少或减慢,也可使药物吸收增加或加快,也有些药物在胃肠道的吸收并不受食物的影响。

(3) 首关效应:首关效应又称首关消除(first-pass elimination)或首关代谢(first-pass metabolism),它是指某些药物首次通过肠壁或经门静脉进入肝脏时被其中的酶所代谢致使进入人体循环药量减少的一种现象。

3. 消化道外吸收

(1) 从注射部位吸收

注:静脉注射(intravenous injection)和静脉滴注(intravenous infusion)可使药物迅速完全入血,无吸收过程,血药浓度可立即达到较高水平。

- (2) 呼吸道吸收。
- (3) 透皮吸收。

二、药物的分布和影响因素

(一) 分布

药物吸收后,通过各种生理屏障经血液转运到组织器官的过程称分布(distribution)。大部分药物的分布过程属于被动转运,少数为主动转运。

(二) 影响分布的因素

大多数药物在体内的分布是不均匀的,这主要取决于:药物的理化性质和体液的 pH;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;特殊屏障(血-脑屏障、胎盘屏障)等。

1. 与血浆蛋白结合 在上述各影响因素中,药物对血浆蛋白的结合对药物的分布是影响最大的。很多药物在血浆中可以和血浆蛋白非特异性结合,结合的多少,可以用结合率表示;药物与血浆蛋白结合后分子变大,脂溶性变低,不能跨膜转运;结合型的药物主要停留在血液循环里。药物与血浆蛋白的结合是可逆的,因此药物在血浆中以两种形式存在:结合型(药物在血中的储存形式,不能通过细胞膜,暂时失去药理活性,在血浆蛋白结合部位上,药物与药物之间能互相竞争);游离型(跨膜转运进入各种组织器官,引起效应;被代谢和排泄)。蛋白结合率高的药物在体内消除较慢,作用维持时间较长。血浆蛋白与药物的结合率具有饱和性。当血药浓度过高时,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。

2. 局部器官血流量 人体各组织器官的血流量差别很大;肝的血流量最大,肾、脑、心次之。药物吸收后迅速在这些血流丰富的组织器官达到较高的药物浓度;肌肉、皮肤等低血流灌注器官,药物分布较慢,尤其是在分布的早期阶段。脂肪组织的血流量虽少,但脂肪组织面积很大,是脂溶性药物的储存库。高脂溶性药物首先进入血流量大的脑组织,而后又向血流量少的脂肪组织转移,这种分布称为药物在体内的再分布(redistribution)。

3. 药物与组织的亲和力 药物与组织细胞结合往往是由于药物对某些细胞成分具有特殊亲和力的结果,它常使某些组织中的药物浓度高于血浆游离药物浓度,使药物分布具有一定的选择性。

4. 体液 pH 和药物的理化性质 在生理情况下细胞内液 pH 为 7.0,细胞外液及血浆为 7.4。由于弱酸性药物在细胞外液解离型药物多,不易进入细胞内,因此,它们在细胞外液的浓度高于细胞内液。提升血液 pH 可使弱酸性药物向细胞外转运,降低血液 pH 则使其向细胞内浓集。

弱碱性药物与弱酸性药物相反,它易进入细胞,且在细胞内解离型药物多,不易透出,故细胞内浓度略高于细胞外液。改变血液的 pH,也可相应改变其原有的分布特点。

5. 体内屏障

(1) 血-脑屏障:药物只有通过血-脑屏障才能在脑内分布。血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是指由脑毛细血管形成的血浆与脑细胞外液间的屏障以及由脉络膜形成的血浆与脑脊液间的屏障。BBB 有利于维持中枢神经系统内环境的相对稳定。此屏障能阻止许

多大分子的水溶性或解离型药物通过,但脂溶性较高的药物仍能以简单扩散的方式穿过血-脑屏障。

(2) 胎盘屏障:胎盘屏障(placental barrier)是指将母体与胎儿血液分开的胎盘。药物通过胎盘的方式与一般生物膜没有明显差别。脂溶性药物能以简单扩散的方式经胎盘而进入胎儿体内,水溶性或高度解离的药物则不易通透。由于有些药物对胎儿毒性较大,并可导致畸胎,而且孕妇用药或多或少地接触胎儿,因此孕妇用药应特别审慎。

三、药物的代谢

药物代谢是指药物在体内发生的化学结构改变。

阐明生物转化规律对于掌握药物或毒物的作用至关重要,其意义在于:

(1) 原形药经生物转化生成的代谢物通常极性较母药增大,水溶性增强,易从肾及胆汁排出。

(2) 多数药物经生物转化后活性降低,即从活性药物变成无活性的代谢物,可称灭活(inactivation)。

(3) 某些无活性药物或前体药物(prodrugs)经生物转化后形成活性代谢物,可称活化(activation),与母药相比,它们的作用或体内过程可能发生不同程度地改变。

(4) 有些药物如外源性化合物(xenobiotics)经生物转化后可形成具有高度化学反应性的毒性代谢物(toxic chemically reactive metabolites),通过与核酸、蛋白质等生物大分子共价结合或脂质过氧化而对机体产生毒性,如细胞坏死、致癌、致畸等。

(一) 生物转化的类型

生物转化常分两相反应:

1. I相反应(phase I reactions) 包括氧化、还原、水解,它是机体向母药引入极性基团如—OH、—COOH、—NH₂或—SH等过程。

I相反应的产物多数丢失活性,但它也是产生活性或毒性代谢物的主要途径。

2. II相反应(phase II reactions) 是结合反应。该反应是母药或其代谢物的极性基团与体内水溶性较大的内源性物质结合,如与葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甲基以及某些氨基酸结合等。

各种药物生物转化的方式不同,有的只需经受I相或II相反应,但多数药物要经受两相反应。

(二) 生物转化的部位及其催化酶

生物转化的主要部位是肝脏。

最重要的是肝微粒体细胞色素P450酶系,简称“肝药酶”。

肝药酶的选择性低,个体变异性大,酶的活性易发生改变。

药物对肝微粒体酶系的影响:

(1) 酶的诱导:能提高药酶活性或加速药酶合成的药物称为药酶诱导剂,如苯巴比妥、水合氯醛等。

(2) 酶的抑制:能使药酶活性降低或药酶合成减少的药物称为药酶抑制剂,如氯霉素、异烟肼等。

四、药物的排泄

排泄(excretion)是指体内药物或其代谢物排出体外的过程,它与生物转化统称为药物消除(elimination)。

肾脏是大多数药物排泄的重要器官,经胆汁排泄也较重要,某些药物也可从肺、乳腺、唾液腺或汗腺排出。

(一) 肾脏排泄

肾脏排泄药物经过肾小球滤过、肾小管分泌与肾小管再吸收。

1. 肾小球滤过 除与血浆蛋白结合的药物外,游离型药物或代谢物都能从肾小球滤过。

影响药物滤过的主要因素:肾小球滤过率降低(如肾病、新生儿、老年人)或药物的血浆蛋白结合程度高均可使滤过药量减少。

2. 肾小管分泌 肾小管分泌主要在近端肾小管进行,是主动转运过程,需载体参与,有饱和现象,一般不受蛋白结合影响。

肾小管细胞的转运载体有有机酸转运载体和有机碱转运载体。两类转运系统分别分泌有机酸类药物和有机碱类药物。

分泌机制相同的两药合用,可发生竞争性抑制。例如丙磺舒与青霉素的分泌机制相同,合用丙磺舒可因竞争性抑制,减少青霉素从有机酸转运系统分泌,提高其血药浓度,使药效增强并延长。

3. 肾小管再吸收 肾小管腔内药物通过简单扩散的方式而被肾小管再吸收。再吸收的程度决定于药物本身的理化性质如极性、解离度、分子量等,也决定于机体生理学的改变如尿量及尿 pH 等。

水溶性药物再吸收少,易从尿中排出。增加尿量可降低肾小管细胞两侧的药物浓度梯度,减少其再吸收,因而增加某些药物的排泄。例如,渗透性利尿药甘露醇能增加苯巴比妥以及水杨酸盐从肾脏的排出。

尿液 pH 决定药物的解离度,影响药物在远端肾小管的再吸收,从而影响其排泄。酸化尿液,碱性药物在肾小管中大部分解离,再吸收少,排泄增加,但弱酸性药物排泄减少;碱化尿液,则弱酸性药物在肾小管中大部分解离;再吸收少,排泄增加。临床上可用调节尿液 pH 的方法作为解救药物中毒的措施之一。例如,巴比妥类或水杨酸类等酸性药物中毒,给予碳酸氢钠可加速排泄。

(二) 胆汁排泄

许多药物或其代谢物能从胆汁排泄。由胆汁排入十二指肠的药物有的直接从粪排出,但较多的药物可由小肠上皮吸收,并经肝脏重新进入全身循环,这种小肠、肝脏、胆汁间的循环称为肠肝循环(enterohepatic circulation)。肠肝循环的临床意义视药物的胆汁排出量而定。药物从胆汁排出量多,肠肝循环能延长药物的作用时间。

(三) 乳腺排泄

某些药物可经乳汁排出。血浆的 pH 为 7.4,而乳汁的 pH 为 7.0,故弱碱性药物在乳汁的浓度可能高于血浆,弱酸性药物可能与此相反。药物经乳汁排泄量对其总消除量而言虽

然意义不大,但对乳儿可能产生不良影响,值得注意。

第三节 房室模型

本节内容略。

第四节 药物消除动力学

一、一级消除动力学

一级消除动力学(first-order elimination kinetics)是指血中药物消除速率(dC/dt)与血中药物浓度的一次方成正比。即血药浓度高,单位时间内消除的药量多,血药浓度降低,药物消除速率也按比例下降,也称为定比消除。描述一级消除动力学的方程式是: $dC/dt = -kC^1 = -kC$,式中 C 为药物浓度, k 为消除速率常数(elimination rate constant),将上式积分,得:

$$C_t = C_0 e^{-kt}, \text{取自然对数,则:}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - kt, \text{换算为常用对数:}$$

$$\log C_t = \log C_0 - k/2.303 \times t$$

式中 C_t 表示在时间 t 时的血药浓度, C_0 为初始的血药浓度。

消除速率常数(k):单位时间内药物消除量与现存量之间的比值,是反映药物从体内消除快慢的一种常数。

从上式可见,将 t 时血药浓度的对数对时间作图(即 $C-t$ 数据在半对数纸上绘图)可得一条直线,其斜率为 $-k/2.303$ 。

多数药物自血中的消除属一级动力学消除。

除定比消除外,一级消除动力学还有下述特点:

- (1) 半衰期恒定,与血药浓度高低无关。
- (2) 停药后经约 5 个 $t_{1/2}$ 药物从体内基本消除,按相同剂量相同间隔时间给药,约经 5 个 $t_{1/2}$ 达到稳态浓度。
- (3) 药-时曲线下面积与所给予的单一剂量成正比。

二、零级消除动力学

零级消除动力学(zero-order elimination kinetics)是指血中药物消除速率与血中药物浓度的零级方成正比。即血药浓度按恒定消除速度(单位时间消除的药量)进行消除,与血药浓度无关,也称定量消除。

$$\text{描述零级消除动力学的方程式是: } dC/dt = -k_0 C = -k_0$$

$$\text{式中 } k_0 \text{ 为零级消除速率常数。将上式积分: } C_t = C_0 - k_0 t$$

式中 C_0 为初始血药浓度, C_t 为 t 时的血药浓度。

零级动力学过程通常由药物在体内的消除能力达到饱和所致。

除定量消除外,零级消除动力学还有下述特点:

- (1) $t_{1/2}$ 不恒定, 它与初始血药浓度(给药量)有关, 剂量越大, $t_{1/2}$ 越长。这是因为将 $C_t/C_0 = 1/2$ 代入上式, $t_{1/2} C_0 = C_0 - k_0 t_{1/2}$, 则 $t_{1/2} = 0.5 C_0 / k_0$ 。
- (2) 时量曲线下面积与给药剂量不成正比, 剂量增加, 其面积可以超比例增加。
- (3) 呈非线性动力学过程。

第五节 体内药物的药量-时间关系

一、血药浓度-时间曲线的意义

在药动学研究中, 药物的体内过程可以用体内药量或血药浓度随时间的变化表示这一动态过程。

在给药后不同的时间采血, 测定血中药物浓度, 以血浆药物浓度为纵坐标, 以时间为横坐标作图, 可绘出药物浓度-时间曲线 (drug concentration-time curve) 简称药-时曲线。通过药-时曲线可以定量的分析药物在体内的动态变化。

二、一次给药的药-时曲线

同一种药物不同途径给药, 药-时曲线不同 (图 2-1)。

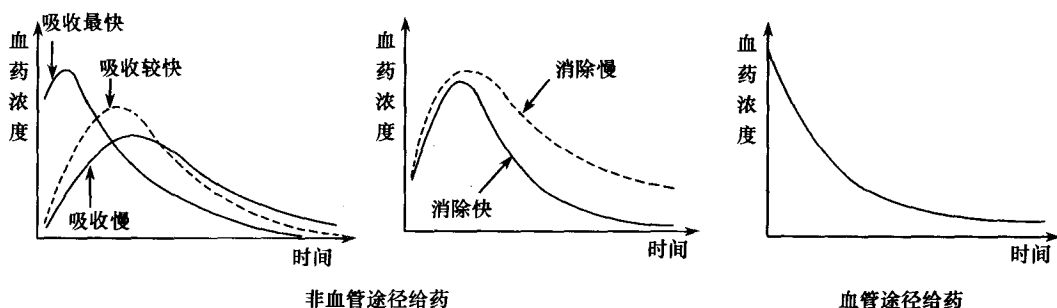


图 2-1 一次给药的药-时曲线

口服给药的药-时曲线的最高点称为峰浓度 (peak concentration, C_{max}), 达到峰浓度的时间称达峰时间 (peak time, T_{max}), 药-时曲线下所覆盖的面积称曲线下面积 (area under curve, AUC), 其大小反映药物进入血循环的总量。

三、多次用药的稳态血药浓度

多次给药的药-时曲线, 从图 2-2 可以看出:

随着给药次数的增加, 药-时曲线逐渐趋向平缓, 大约经过 5 个半衰期以后, 血药浓度就达到了稳定的状态, 称稳态血药浓度 (steady state plasma concentration, C_{ss})。

稳态血药浓度的高低与每日总剂量成正比。如单位时间内给药总剂量不变, 缩短给药间隔时间, 可减少血药浓度的波动; 如首剂加倍 (负荷剂量), 可使血药浓度迅速达到稳态, 尽快发挥疗效。

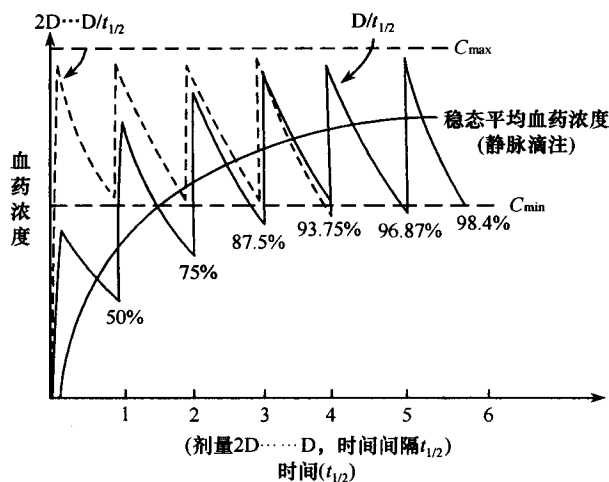


图 2-2 多次给药的药-时曲线

第六节 药物代谢动力学重要参数

一、消除半衰期

药物消除半衰期(half-life, $t_{1/2}$):通常是指血浆消除半衰期,它是指药物在体内分布达到平衡状态后血浆药物浓度降低一半所需的时间,是表述药物在体内消除快慢的重要参数。 $t_{1/2}$ 因药而异,变化范围很大。 $t_{1/2} = \lg 2 \times 2.303/k = 0.301 \times 2.303/k = 0.693/k$ 。

了解 $t_{1/2}$ 有助于:设计最佳给药间隔;预计停药后药物从体内消除的时间;预计连续给药后达到稳态血药浓度的时间。

二、表观分布容积

表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)是指体内药物总量待平衡后,按测得的血浆药物浓度计算时所需的体液总容积。若体内总药量为 A ,并设血浆与组织间达到平衡时的血浆药物浓度为 C ,则: $V_d = A/C$ 。

式中 A 单位为 mg , C 单位为 mg/L , V_d 可用 L 表示;若 A 单位为 mg/kg ,则 V_d 可用 L/kg 表示。

从公式可看出,在体内药物总量相同情况下,血药浓度高、 V_d 值低,血药浓度低、 V_d 值高。 V_d 是一个假想的容积,它不代表体内具体的生理性容积。但从 V_d 可以反映药物分布的广泛程度或与组织中大分子的结合程度。

三、生物利用度

生物利用度(fraction of bioavailability)是指药物制剂被机体吸收的速率和吸收的程度。生物利用度是以非血管途径给药的吸收率(%)表示,即:

生物利用度 = $\frac{A(\text{进入血循环药量})}{D(\text{服药剂量})} \times 100\%$, 其测定为:

绝对生物利用度 = $\frac{AUC_{po}(\text{口服给药后药-时曲线下面积})}{AUC_{iv}(\text{静注给药后药-时曲线下面积})} \times 100\%$

相对生物利用度 = $\frac{AUC_t(\text{待测制剂药-时曲线下面积})}{AUC_r(\text{参比制剂药-时曲线下面积})} \times 100\%$

强化训练及参考答案

一、英语单词

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. absorption | 11. drug concentration-time curve |
| 2. elimination | 12. zero-order elimination kinetics |
| 3. distribution | 13. area under curve, AUC |
| 4. redistribution | 14. peak time, T_{max} |
| 5. blood-brain barrier, BBB | 15. peak concentration, C_{max} |
| 6. placental barrier | 16. steady state plasma concentration, C_{ss} |
| 7. excretion | 17. half-life, $t_{1/2}$ |
| 8. elimination rate constant | 18. apparent volume of distribution, V_d |
| 9. enterohepatic circulation | 19. fraction of bioavailability |
| 10. first-order elimination kinetics | |

二、名词解释

1. 首关效应 药物通过肠黏膜及肝脏时,经过灭活代谢而使进入体循环的药量减少。
2. 肠肝循环 自胆汁排泄进入十二指肠的结合型药物在肠中经水解后再吸收,形成循环。
3. 生物利用度 非静脉注射给药后,药物能被吸收入体循环的药物相对分量及速度。
4. 时量曲线 血浆药物浓度随时间发生变化所绘制的浓度-时间曲线。
5. 消除速率常数(k) 药物自机体(或血液)消除的速率,是重要的药代动力学参数之一,对每一个确定的药物,是一常数。
6. 半衰期 血浆药物浓度下降一半所需要的时间。
7. 稳态血药浓度 一级动力学过程药物,在恒速恒量给药后,经过4~6个 $t_{1/2}$ 后给药速度和药物消除速度达平衡时,血药浓度稳定在一定水平的状态。
8. 一级消除动力学 血浆中药物按恒定的比例消除,其消除速度与血中药物浓度成正比。
9. 零级消除动力学 血浆中药物单位时间内按恒定的量进行消除,即每隔一定时间消除一定的量。

三、问答题

1. 试论述溶液 pH 对酸性药物被动转运的影响。

答:弱酸性药物在酸性环境中解离度低,易跨膜转运;反之,解离度高,不易跨膜转运。弱碱