



叶雨文 卞如濂 主编 张 毅 主审

基础药理学

(增订本)

浙江科学技术出版社

责任编辑：励慧珍

封面设计：赵 晓

基 础 药 理 学

(增订本)

叶雨文、卞如濂主编

张 毅 主 审

*

浙江科学技术出版社出版

浙江新华印刷厂印刷

浙江省新华书店发行

开本 787×1092 1/16 印张：25.25 字数：630,000

1979年7月第 一 版

1982年1月第 二 版

1982年1月第六次印刷

印数：114,301—133,300

统一书号：14221·1

定 价：2.61 元

编写单位及人员

遵义医学院：张毅 王珮文 苏成业 刘国雄 曹士宁 杨彤 张世武

湖南医学院：叶雨文 陈修 郭兆贵 彭祥鄂 周宏源
(主编单位)

浙江医科大学：卞如濂 耿宝琴 任熙云 郑秀凤
(主编单位)

安徽医学院：徐叔云 陈敏珠 马传庚

青岛医学院：阎应举 张经国

山东医学院：吴葆杰 延汝谦 黄文兴

南京医学院：刘天培 饶曼人 李德兴

再 版 前 言

本书自1979年秋出版以来，受到了各方面读者的欢迎，曾先后重印多次，发行十万余册。由于近年来药理学的发展很快，本书部分内容已不能反映药理学的新进展。为此，这次重版我们对该书内容作了较大的修订。

作了较大修改的章节有总论中的药代动力学和药效动力学；传出神经系统药理中的概述；拟肾上腺素药；心血管药理中强心甙；抗高血压药；激素中的糖皮质激素类；抗菌素等。为了便于读者查阅，增加了附录三常用药物的制剂及用法。初版中已经发现的差错和不妥之处，这次修订也都作了改正。

本书主要是讨论药理学的基础理论和基本知识，阐明药物的作用机制，药物在体内的动态过程和临床用药的基本原则，为正确认识和运用药物打下理论基础。内容力求重点突出，简明扼要，反映药理学的新进展，适合医药院校学生和一般医药人员学习参考。

在本书修订过程中，张毅教授不幸病逝。他在病重期间，仍十分关心本书的修订工作，提出了许多原则意见。青岛医学院阎应举同志出国进修、张经国同志身体不适，他们编写的章节改由南京医学院药理教研组刘天培等三同志负责修订。

中国药学会理事长周金黄教授对本书的出版一直予以热情的支持。为做好这次修订工作，他亲自主持召开了编写人员和使用单位有关人员的座谈会，并具体指导确定了详细的修订计划。整个修订工作还得到了编写各单位领导的鼓励和支持；湖南医学院为修订工作提供了良好的条件，特此一并致谢。

编 者

1981.5.

目 录

第一篇 总论	(1)
第 1 章 引论	(1)
1•1 药理学的概念和任务	(1)
1•2 药理学发展简述	(1)
1•3 药理学研究方法	(3)
第 2 章 药代动力学	(4)
2•1 细胞膜的药物转运	(5)
2•2 吸收	(6)
2•3 分布	(7)
2•4 药物代谢(药物转化)	(8)
2•5 排泄	(11)
2•6 药物消失曲线与半衰期	(12)
2•7 药代动力学的原则	(13)
第 3 章 药效动力学	(16)
3•1 药物作用的基本规律	(16)
3•2 药物作用的机制	(19)
第 4 章 临床药理学——药物的临床应用及临床评价	(23)
4•1 药物临床应用原则	(24)
4•2 药物临床评价原则	(26)
第二篇 传出神经系统及局部激素药理学	(29)
第 5 章 传出神经药理学概述	(29)
5•1 突触的化学传递	(29)
5•2 神经递质与受体	(30)
5•3 传出神经的分类及受体分布与效应	(32)
5•4 传出神经系统药物的作用机制	(32)
5•5 传出神经系统药物的分类	(35)
第 6 章 拟胆碱药	(38)
6•1 直接作用于胆碱受体的拟胆碱药	(37)
6•2 抗胆碱酯酶药	(39)
6•3 有机磷酸酯类及胆碱酯酶复活药	(41)
第 7 章 抗胆碱药	(44)
7•1 阿托品和阿托品类药	(45)
7•2 阿托品的合成代用品	(49)
〔附〕抗震颤麻痹药	(50)
第 8 章 神经节阻滞药、骨骼肌松弛药	(51)
8•1 神经节阻滞药	(51)

8.2 骨骼肌松弛药	(53)
第9章 拟肾上腺素药	(56)
9.1 拟肾上腺素药的化学和分类	(56)
9.2 作用于 α 和 β 受体的拟肾上腺素药	(58)
9.3 主要作用于 α 受体的拟肾上腺素药	(61)
9.4 主要作用于 β 受体的拟肾上腺素药	(65)
第10章 抗肾上腺素药	(67)
10.1 α 受体阻滞药	(67)
10.2 β 受体阻滞药	(70)
10.3 β 受体阻滞药的应用选择和注意事项	(73)
第11章 组胺及抗组胺药	(73)
11.1 组胺类	(74)
11.2 抗组胺药	(76)
第12章 5-羟色胺、抗5-羟色胺药、激肽类及前列腺素	(80)
12.1 5-羟色胺及5-羟色胺拮抗药	(80)
12.2 激肽类	(83)
12.3 前列腺素	(84)
第三篇 中枢神经系统药理学	(87)
第13章 中枢兴奋药	(87)
13.1 主要兴奋大脑皮层的药物	(87)
13.2 主要兴奋呼吸中枢的药物	(88)
13.3 中草药	(90)
第14章 镇静催眠药、抗焦虑药	(91)
14.1 镇静催眠药	(91)
14.2 抗焦虑药	(96)
14.3 临床应用原则	(98)
第15章 抗癫痫药	(98)
15.1 苯妥英钠	(99)
15.2 其他抗癫痫药	(100)
15.3 抗癫痫药的应用	(102)
第16章 镇痛药	(103)
16.1 吗啡类镇痛药	(104)
16.2 人工合成镇痛药	(107)
16.3 吗啡受体拮抗剂	(109)
16.4 延胡索乙素和颅通定	(110)
第17章 解热镇痛药	(111)
17.1 水杨酸类	(111)
17.2 吡唑酮类	(115)
17.3 苯胺类	(116)
17.4 其他抗炎有机酸类	(117)
17.5 解热镇痛抗炎中草药	(118)
〔附〕抗痛风药	(119)

第18章 全身麻醉药	(120)
18•1 吸入麻醉药的药理学	(120)
18•2 吸入麻醉的分期	(122)
18•3 全麻药的强度、效能和安全范围	(124)
18•4 常用的吸入麻醉药	(124)
18•5 静脉麻醉药	(125)
18•6 复合麻醉	(126)
第19章 局部麻醉药	(127)
19•1 一般概念和分类	(128)
19•2 局部麻醉药的作用方式	(129)
19•3 局部麻醉药的代谢	(130)
19•4 局部麻醉药的吸收作用	(131)
19•5 常用局部麻醉药的临床特点	(131)
第20章 抗精神病药及抗抑郁药	(132)
20•1 抗精神病药	(133)
20•2 抗抑郁药	(139)
第四篇 心血管系统药理学	(141)
第21章 强心甙	(141)
21•1 强心甙的来源和化学	(141)
21•2 强心甙的作用及作用机制	(142)
21•3 强心甙的药理学	(146)
21•4 强心甙的用途	(148)
21•5 强心甙的不良反应及用法	(150)
第22章 抗心律失常药	(152)
22•1 抗心律失常药对心肌细胞膜电位的影响	(152)
22•2 心律失常的电生理与抗心律失常药作用机制及其分类	(154)
22•3 钠通道阻滞药	(155)
22•4 钾外流促进药	(158)
22•5 β 受体阻滞药	(159)
22•6 延长动作电位时程药	(160)
22•7 钙内流阻滞药	(161)
22•8 各类抗心律失常药的比较	(161)
第23章 抗心绞痛药	(163)
23•1 硝酸酯和亚硝酸类	(163)
23•2 β 受体阻滞药	(165)
23•3 钙内流阻滞药	(167)
23•4 抗心绞痛中草药	(168)
第24章 抗高血压药	(169)
24•1 动脉血压的调节及抗高血压药的作用部位	(169)
24•2 中枢性肾上腺素能神经阻滞药	(171)
24•3 肾上腺素能神经阻滞药	(172)
24•4 β 受体阻滞药	(175)
24•5 血管平滑肌松弛药	(175)

24•6 利尿药	(176)
24•7 转换酶抑制剂及肌丙素	(177)
24•8 降压中草药	(177)
24•9 抗高血压药的应用原则	(178)
第25章 利尿药、脱水药	(179)
25•1 利尿药的肾脏生理学基础	(179)
25•2 利尿药的作用部位和分类	(181)
25•3 主要作用于髓襻升支皮质部的利尿药	(182)
25•4 主要作用于髓襻升支髓质部的利尿药	(184)
25•5 主要作用于远曲小管、集合管以及主要作用于近曲小管的利尿药	(185)
25•6 利尿药的联合应用	(186)
25•7 脱水药	(186)
第26章 降血脂药	(188)
26•1 影响胆固醇和甘油三酯代谢的降血脂药	(189)
26•2 影响胆固醇及胆酸吸收的降血脂药	(190)
26•3 影响胆固醇分布和转运的降血脂药——不饱和脂肪酸	(191)
〔附〕血容量扩张剂	(191)
第五篇 血液、消化、呼吸系统及子宫的药理学	(193)
第27章 抗凝药及止血药	(193)
27•1 抗凝药	(194)
27•2 止血药	(198)
第28章 抗贫血药	(200)
28•1 铁制剂	(200)
28•2 叶酸	(202)
28•3 维生素 B ₁₂	(204)
第29章 消化系统药物	(205)
29•1 溃疡病的用药	(205)
29•2 导泻药	(207)
29•3 止泻药	(209)
29•4 止吐药	(209)
29•5 肝病治疗辅助用药	(211)
第30章 平喘、镇咳及祛痰药	(215)
30•1 平喘药	(215)
30•2 镇咳药	(220)
30•3 祛痰药	(222)
第31章 作用于子宫的药物	(224)
31•1 垂体后叶素制剂	(224)
31•2 前列腺素	(227)
31•3 麦角制剂	(227)
31•4 兴奋子宫的中草药	(228)
第六篇 激素及维生素	(229)
第32章 胰岛素及口服降血糖药	(229)

32.1 胰岛素	(229)
32.2 口服降血糖药	(231)
第33章 肾上腺皮质激素类药物	(233)
33.1 糖皮质激素类药物	(234)
33.2 盐皮质激素、促皮质素	(243)
第34章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(244)
34.1 甲状腺激素	(244)
34.2 抗甲状腺药	(246)
第35章 性激素及避孕药	(249)
35.1 雌激素	(249)
〔附〕抗雌激素	(252)
35.2 孕激素	(252)
35.3 雄激素和同化激素	(253)
35.4 避孕药	(255)
第36章 维生素	(257)
36.1 水溶性维生素	(257)
36.2 脂溶性维生素	(261)
第七篇 化学治疗	(263)
第37章 抗菌药概述	(263)
37.1 抗菌药的常用术语	(263)
37.2 抗菌药作用机制	(264)
第38章 磺胺类及其他合成抗菌药	(268)
38.1 磺胺类药物	(268)
38.2 甲氧苄氨嘧啶	(274)
38.3 主要用于泌尿道感染的合成抗菌药	(275)
第39章 青霉素类及先锋霉素类抗菌素	(276)
39.1 青霉素类	(276)
39.2 先锋霉素类	(281)
第40章 链霉素类、四环素类及氯霉素	(283)
40.1 链霉素类	(283)
40.2 四环素类	(286)
40.3 氯霉素	(289)
第41章 其他抗菌药、抗真菌药及抗病毒药	(291)
41.1 多肽类抗菌素	(291)
41.2 红霉素及几种较新的抗革兰氏阳性菌抗菌素	(292)
41.3 抗真菌抗菌素	(293)
41.4 抗病毒药	(295)
41.5 抗菌中草药	(296)
第42章 抗结核药及抗麻风药	(298)
42.1 抗结核药	(298)
42.2 抗麻风药	(302)
第43章 抗菌药的合理应用	(303)

43•1 抗菌药的选择	(303)
43•2 抗菌药的联合应用	(304)
43•3 肝、肾功能与抗菌素使用的关系	(305)
43•4 抗菌药治疗失败的可能原因	(307)
第44章 抗疟药	(307)
44•1 原发组织型裂殖体杀灭剂——主要用于病因性预防的药物	(308)
44•2 血中裂殖体杀灭剂——主要用于控制症状的药物	(309)
44•3 继发组织型裂殖体杀灭剂——主要用于根治良性疟的药物	(313)
第45章 抗阿米巴病药及抗阴道滴虫病药	(314)
45•1 主要用于肠内阿米巴病的药物	(315)
45•2 主要用于肠外阿米巴病的药物	(316)
第46章 抗血吸虫病药及抗丝虫病药	(318)
46•1 抗血吸虫病药	(319)
46•2 抗丝虫病药	(322)
第47章 驱肠虫药	(323)
47•1 驱肠线虫药	(324)
47•2 驱绦虫药	(326)
第48章 抗恶性肿瘤药	(328)
48•1 抗癌药的作用机制和分类	(329)
48•2 常用的抗癌药	(332)
48•3 抗癌药的合并应用	(338)
第49章 消毒防腐药	(341)
第八篇 其他	(344)
第50章 免疫药理学概述	(344)
50•1 免疫应答与免疫损伤	(344)
50•2 免疫抑制药	(346)
50•3 免疫增强药	(348)
第51章 药物相互作用概述	(349)
51•1 药物相互作用的机制	(350)
51•2 药物相互作用引起的严重不良反应	(354)
第52章 解毒药	(355)
52•1 解毒药的分类	(355)
52•2 金属中毒的解毒药	(358)
52•3 氰化物中毒的解毒药	(360)
52•4 高铁血红蛋白血症的解毒药	(361)
附录 1.常用药物的消除半衰期	(362)
2.某些药物和化学品的血浓度	(364)
3.常用药物的制剂及用法	(366)
索引	(377)

第一篇 总 论

第 1 章 引 论

提要 药理学从一般意义上说是研究药物与机体的相互作用，但重点则是研究药物的作用和作用机制。现代药理学是随化学的发展而发展起来的，同时它也对其他生物科学的发展做出了贡献。它的研究方法主要是实验方法。因此，药理学是一门实验科学，也是一门医学基础科学。

1.1 药理学的概念和任务

生活机体不但由化学物质组成，而且由化学物质提供能量和调节它们的功能活动。一般所谓的药物 (*Drugs*) 是指能对机体产生某种生理生化影响，并在诊断、预防和治疗疾病方面有一定效果的化学物质。

药理学 (*Pharmacology*) 是研究药物 (小分子物质) 和生活机体 (大分子物质) 相互作用的一门科学。它的任务主要是研究下列两个方面的问题。

1. 药效动力学 (简称药效学 *Pharmacodynamics*)，即研究药物作用 (*Drug action*) 和作用机制 (*Mechanism of action*)。药物作用是指药物对机体生理生化机能所引起的可见的、表面的变化 (如心率加快或减慢等) 和药物临床效应 (如解热、平喘等)。作用机制又称作用原理或作用机理，一般是指药物作用的基本生理生化变化过程。

2. 药代动力学 (简称药动学 *Pharmacokinetics*)，即研究药物在机体的吸收、分布、代谢和排泄，也就是研究体内药物浓度随时间而变化的动态过程。

药理学研究的目的，首先是阐明药物的药效学和药动学，使医务人员在防治疾病中能够正确应用药物，取得预期的效果，并在理论上打下可靠的基础。其次是弄清药物小分子与机体大分子的所有关系，从而阐明生命的化学过程，为生物科学和生理科学做出贡献。本书将以前者为主要内容，同时也将对后者给予应有的重视。

1.2 药理学发展简述

古代，我国的“本草”和外国的“药物学”中就记载了有关药理学的知识。例如：神农本草经中写着大黄导泻、麻黄治喘、常山治疟、楝实和雷丸祛虫。本草纲目记载了大枫子、三七、半边莲等有效药物等等。我国本草学把药物作用称为药性，也就是四气 (寒、热、温、凉) 和五味 (辛、甘、酸、苦、咸)，所谓气味则是从临床经验推论出来的。例如，凡能治疗热证的药物，大都属于寒性或凉性，而能治疗寒证的药物，大都属于温性或热

性；又如辛味药能发汗解表、行气止痛，而苦味药能清热解毒、燥湿泻火等。

现代药理学是在十九世纪中才开始发展*起来的，它的发展是建立在社会生产力和科学发展基础上的。

首先是化学的发展，把药物从古老的粗制剂发展成为化学纯品。德国药师 *Sertürner* 于 1803 年从鸦片中提出吗啡，通过对狗的实验，看到了吗啡的麻醉作用，随后又提出了土的宁、咖啡因（1819）、奎宁（1820）和阿托品（1831）等纯生物碱。1829 年德国化学家 *Wöhler* 建立起有机合成化学以后，许多新的有机药物如氯仿（1831）和氯醛（1831）都被合成。1869 年药理学家 *Fraser* 与化学家 *Brown* 协作试验了一系列合成化合物，证明任何一个季铵盐，都有箭毒样骨骼肌松弛作用。这种化学结构与作用关系的发现更加推动了合成药物的发展，从而许多催眠药、解热药、局部麻醉药和消毒药等都被介绍到临床上去。

其次，现代生理学的兴起对现代药理学的发展不论在理论上和方法上都起了极大的作用。到十九世纪，生理学家建立了很多实验生理学的方法，随之，一些生理学家很快采用这些方法来观察植物药物和合成药物对生理功能的影响。*Magendie* (1819) 和他的学生 *Claude Bernard* (1856)，在青蛙身上所做的古典实验，分别确定了土的宁作用于脊髓和箭毒作用于神经肌肉接头的药理特点。这样的工作打破了药物作用的神秘观点，并为药理学的发展提供了可靠的科学方法——实验方法。在这基础上，德国的 *Schmiedeberg* (1832—1921) 创立了实验药理学，用动物实验方法，研究药物对机体的作用，分析药物的“作用点”，成为当时欧洲最著名的实验药理学中心。各国药理学者纷纷前往学习。其中如美国的 *Abel*、英国的 *Cushny*、日本的 *Takahachi* 等都成为该国的实验药理学的创建人。由此可见，*Schmiedeberg* 对于现代药理学的建立和发展作出了伟大的贡献。

直到本世纪初，许多寄生虫病和几乎全部细菌感染都还没有有效的药物治疗。1909 年德国人 *Ehrlich* 试验成功对梅毒螺旋体和锥虫感染有效的有机肿剂—肿凡纳明（是第 606 次的试品，故又称 606）。到 1935 年 *Domagk* 发现对氨基磺酰化物对许多细菌感染具有确切的疗效。随之磺胺噻唑、磺胺嘧啶等相继合成。1928 年英国微生物学家 *Fleming* 偶然发现受青霉菌污染的培养皿中，青霉菌繁殖时释出的杀菌物质，并命名为 *Penicillin*（青霉素），但到 1942 年才能较大量的提取并应用于临床。各种抗菌素不断出现，使对人类为害最烈的细菌传染病得到完全控制。关于寄生虫病和细菌感染药物治疗的研究，已成为药理学的一门重要分支，即化学治疗学（*Chemotherapy*）。

近半个世纪来，生物化学的飞跃发展，把药理学从器官和细胞水平引入分子水平，从而产生了生化药理学（*Biochemical Pharmacology*）和分子药理学（*Molecular Pharmacology*）。例如，*Langley* 早在 1878 年根据药理或生理实验方法所得的研究结果，提出了细胞上存在有特定“接受物质”或“药物受体”的学说。在大约一百年的时间内，“受体”始终不过是一个概念而已，直到最近几年经过生物化学家的努力，才真正从细胞中把一种仍保存有生物活性的受体——N 型胆碱受体分离出来。这不仅使药物分子作用于生物分子的假说变成了现实，而且也使受体学说成为生物学和生理科学的一项重要内容。

近 30 年来，临床药理学（*Clinical Pharmacology*）迅速成长为一门新兴的科学。它是联系实验药理学和药物治疗学的一门桥梁科学。临床药理学主要是采用实验方法研究药物对人体的作用，它对提高药物的治疗效果、安全程度和新老药物的评价都起着重要作用。

* 周金黄：向中西医结合的药理学前进，1978 年未发表。

我国现代药理学的发展已有50多年的历史。在本世纪20年代,我国医学院校先后设立了实验药理学课程,用以代替药物学的叙述性课程,当时的药理学研究着重在中药方面。新中国成立以后,药理学的队伍空前壮大,从解放前的几十人已发展到千百人。药理学研究,特别在中草药方面的研究取得了重要成就,例如,防治寄生虫病药、降压药、强心药、中枢抑制药、肌肉松弛药、抗肿瘤药、防治冠心病药和防治慢性支气管炎药等,都是众所周知的。

今后我国的药理学一定会在现代药理学总的发展趋势下向前发展,特别是在中西药结合方面,将会不断的取得新的成果。

1.3 药理学研究方法

药理学的任务主要是依靠药理学的实验研究方法来实现的。实验方法的发现和发展对于现代药理学的发展和药理学理论体系的建立起了关键性的作用。

所谓实验,实质上就是一种观察的方法,而观察就是如实地把自然界的客观现象记录下来,加以概括和统计,进而做出正确的结论。但实验观察和一般观察不同,它要求人工地创造条件,使平时不能观察到的某些隐蔽的或细微的生理生化变化能够观察到,或者使某些生理生化变化的因果关系能够被发现。绝大多数药理学问题都需要用这类方法进行研究,因而在药理学研究中,主要的方法是实验方法。

药理学的实验方法种类繁多,各有其优缺点和特殊用途,根据实验对象的性质可以分为以下三个方面:

实验药理学方法 大致有三种形式:1.对健康的不麻醉的动物进行药效学和药动学的观察。2.对麻醉动物进行活体解剖以研究药物对于某些器官或系统的影响。3.采用离体动物器官、组织、细胞或细胞器进行“离体实验”或“试管实验”。这些方法对于分析药物作用、作用部位和作用机制以及药动学过程具有重要意义。

实验治疗学方法 这是预先用实验病理学方法使动物产生病理变化,或造成病理模型以观察药物治疗作用的一种方法。它是联系临床与药理研究的重要方法。大部分抗感染药、抗高血压病药以及抗肿瘤药,都是利用病理模型发现出来的。实验治疗学的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种种方法在体外进行。

临床药理学方法 在现代药理学中,有关药物作用和作用机制的资料大部分来源于动物实验,许多新药都是从实验室介绍到临床去的。但动物实验结果不应直接搬用于人体,因此,在通过系统的动物实验取得充分的资料后,还必须采用临床药理学的方法,在人身上进行观察,只有这样才能对药物做出最后评价。由于现代新技术的发展和应用,许多药理观察可在不损伤人体的情况下进行。除了对整体研究以外,还可采用正常人与病人的血液、骨髓等样本,以及外科手术切除的人体组织或器官如子宫、肺叶等,进行体外的药理实验。

在药理实验中,为了要观察或发现某一药理作用,必须应用一定的机械的、光学的、电学的或化学的工具。工具的先进与否影响着实验水平。近代电子学技术、放射免疫技术以及其他先进技术在药理实验上的应用,大大提高和发展了药理学研究成果。

(张毅)

第 2 章 药代动力学

提要 药代动力学(药动学)是研究药物在机体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律,特别是研究血药浓度随时间而变化的规律。药代动力学在估价药物的治疗和毒性作用方面具有重要意义,在药物剂量的选择和调整方面也是非常有用的。

一个活性药物要引起某种效应,必须经历三个主要过程。这三个过程如图 2—1 所示,主要包括:1.给药到药物入溶,使药物处于可吸收状态,这称为药剂学过程。2.药物的吸收、分布、代谢和排泄,使药物在血浆内产生一定浓度,从而有可能达到作用部位产生作用,这称为药动学过程。关于这一过程中各种因素的相互影响如图 2—2 所示。3.药物以一定有效浓度进入作用部位并与机体某种成分相互作用,从而引起药物效应,这称为药效学过程。本章将对药动学进行讨论。

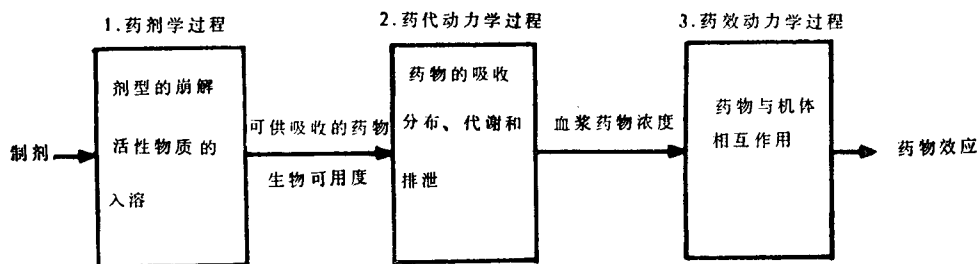


图 2—1 从给药到药物效应之间所经历的过程

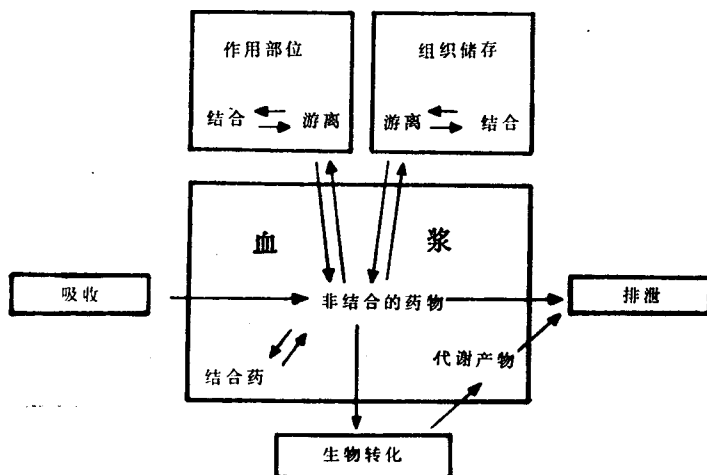


图 2—2 药物的吸收、分布、代谢与排泄及其作用部位药物浓度的相互关系

2.1 细胞膜的药物转运

药物要能达到作用部位并引起药物效应，它必须透过体内的细胞膜。细胞膜主要是由蛋白质和磷脂等物质组成。图 2—3 是膜的结构示意图。目前认为，细胞膜的结构是以液态的脂质双分子层为基架，其中镶嵌着具有各种生理机能的球形蛋白质。在膜上还存在着贯穿膜内外的孔道。由于细胞膜主要是由液态的脂质构成，因此，脂溶性药物容易通过。因为细胞膜具有孔道，所以水和其他不溶于脂质的小分子药物也能通过。药物通过细胞膜的方式大致有下列两种：

被动转运 (Passive transfer) 药物按物理的简单扩散 (Simple diffusion) 和滤过 (Filtration) 方式通过细胞膜，称为被动转运。简单扩散是指药物由高浓度区域通过细胞膜向低浓度区域移动，其转运速度与膜两侧药物浓度差的大小成比例。脂溶性物质可以通过简单扩散而透过细胞膜。滤过是指直径小于膜孔道的药物，借助膜两侧的流体静压或渗透压差，被水携带到低压处的过程。一般细胞膜的孔道很小，直径约 4Å ($1\text{米}=10^{10}\text{Å}$)，只有分子量小于 150 的药物如尿素可能通过。但肾小球细胞膜和毛细血管内皮细胞膜的孔道直径约为 40Å ，分子量高达 $1\sim 2$ 万的物质也能通过。

简单扩散可受药物解离度的影响，大多数药物是弱酸或弱碱，在溶液中解离型和非解离型混合存在。因为药物的非解离部分脂溶性较高，容易透过细胞膜，而解离部分脂溶性较低，难于通过。非解离部分的多少，取决于该药的解离常数 (以 pK_a 表示) 和溶媒的 pH。

弱酸和弱碱的解离可表示如下：



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$



$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$$

根据 Henderson-Hasselbalch 公式：

$$\text{对酸：} \quad -\log K_a = -\log H^+ + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

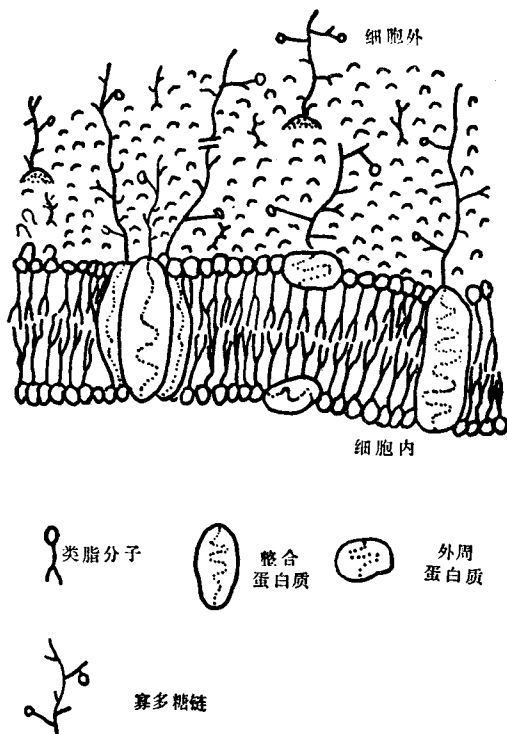


图 2—3 细胞膜表面分子结构示意图 (液体镶嵌模型)

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{非解离部分}}{\text{解离部分}}$$

对碱: $-\log K_a = -\log H^+ + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{解离部分}}{\text{非解离部分}}$$

当解离部分和非解离部分各占一半时, 两者的比值为 1, 而 $\log 1 = 0$, 此时 $pK_a = pH$ 。弱酸、弱碱的 pK_a 即为解离一半时的 pH。如弱酸水杨酸在 pH 3 时一半解离, 其 $pK_a = 3$; 弱碱麻黄碱一半解离时的 pH 为 9.36, 其 $pK_a = 9.36$ 。

这些概念在解释许多临床事实方面是很重要的。例如, 象水杨酸这样的弱酸 ($pK_a = 3$) 容易在胃吸收, 因为它在胃的酸性环境中非解离型的多 (表 2—1), 而象奎宁为弱碱 ($pK_a = 8.4$), 在胃的酸性环境中解离型的极多, 故不吸收, 需在碱性的肠道才能吸收。

几种弱酸和弱碱性药物的 pK_a 值如表 2—2 所示, 由此可见, 酸性药物 pK_a 越低, 酸性越强, 而碱性药物的 pK_a 越高, 则碱性越强。

表 2—1 以水杨酸 ($pK_a = 3$) 为例表示酸性药物 pH、 pK_a 和解离的关系

pH	非解离: 解离	非解离的百分率
1	100:1	99.0
2	10:1	90.9
3	1:1	50.0
4	1:10	9.09
5	1:100	1.00
6	1:1000	0.10

表 2—2 一些弱酸和弱碱的 pK_a 值 (在 25℃)

弱 酸	pK_a	弱 碱	pK_a
水 杨 酸	3.00	利 血 平	6.6
阿司匹林	3.49	可 待 因	7.9
磺胺嘧啶	6.48	奎 宁	8.4
巴 比 妥	7.91	普鲁卡因	8.8
苯 妥 英	8.25	麻 黄 碱	9.36
茶 碱	9.00	阿 托 品	9.65

特殊转运 (Specialized transport) 可以有二种类型。一种叫做主动转运 (Active transport), 这种转运是由于细胞膜上有一种特殊的“导体” (又称载体) 的存在, 它能载运或引导药物通过细胞膜。其有下列特点: (1) 消耗能量 (主要为 ATP); (2) 可以逆浓度梯度或逆电化梯度透过细胞膜; (3) 两种药物转运机制相同时可以出现竞争性抑制; (4) 药物浓度较大时, 导体出现饱和现象, 转运速度受到限制。一些合成代谢物质如氨基酸、嘧啶类和抗代谢药如 5-氟尿嘧啶 (5FU) 等是主动转运通过细胞膜的。

特殊转运的另一种类型是易化扩散 (Facilitated diffusion), 它除了不消耗能量和不能逆浓度和电化梯度转运外, 其他特点与主动转运相同。红细胞摄取葡萄糖和氨基酸是易化扩散的典型例子。

2.2 吸 收

药物从给药部位进入血液循环的过程称为吸收。从药物方面看, 吸收速度取决于给药剂

量和途径、药物的溶解度与其他物理特性。

胃肠道的吸收 口服剂型有溶液、混悬剂、胶囊和片剂等多种。如果药物不是现成的溶液，它的吸收速度将取决于药物溶解过程和吸收过程本身。药物剂型、处方组成和制备工艺影响溶解过程，因而能影响吸收的速率。

一般说来，药物从胃肠道吸收能用简单扩散加以说明。弱酸如水杨酸类和巴比妥类，在酸性胃内容物中大半不解离，因而在胃内吸收良好；至于弱碱如奎宁或麻黄碱则在胃内很少吸收。可以预计，胃内容物的碱化将使胃对弱酸的吸收减少，对弱碱的吸收增加。

小肠吸收药物方式与胃相似，但肠道的吸收面积远大于胃，因此对口服给药的吸收来说，肠道较胃更为重要。此外，和胃不同的是肠道内容物的 pH 约为 6.6，弱酸和弱碱性药物易被小肠吸收，而高度解离的药物如季铵类，则在胃内和肠道内都难以吸收。天然代谢产物和与之类似的抗代谢药物则是通过主动转运被肠道吸收的。

口腔粘膜也是一个多孔的类脂质膜，舌下给药可以吸收，硝酸甘油是通过这种方式给药的。

胃排空的快慢可以明显影响药物吸收。许多药物在胃排空减慢时，吸收也减慢。肠道蠕动也能对药物吸收产生影响，蠕动过快或过慢都可以减慢吸收。

胃肠道外给药的吸收 皮下或肌肉注射给药的吸收速度，主要取决于制剂的溶解度和给药局部组织的血流量。混悬液或胶体制剂要比水溶液吸收慢，在许多情形下，为了延缓吸收，延长药效，可利用这一方法。例如，普鲁卡因青霉素混悬液肌肉注射后，在注射部位缓慢溶解而被吸收，可以延长药物的作用时间。

组织血流量对药物吸收的速度有重要影响。在外周循环衰竭时，皮下注射给药吸收速度极其缓慢。同样，每单位重量的肌肉和皮下组织相比，血流较多，因而肌肉注射比皮下注射药物，吸收较快。

生物可用度 又称生物利用度 (*Bioavailability*)。是指口服药物被吸收进入体循环的比率，即给药量与吸收量的比例，可用下式计算：

$$\text{生物可用度} = \frac{\text{实际吸收药量}}{\text{给药量}} \times 100\%$$

药物口服经胃肠道吸收后，首先沿门静脉系统通过肝脏再进入体循环。如果药物极易在肝脏中代谢的，在第一次通过肝脏 (*First pass effect* 又称第一关卡效应) 时，即大部被破坏，实际进入体循环的量很少，生物可用度也小。硝酸甘油之所以采用舌下给药，就是这个原因。

生物可用度在临床用药中具有重要意义。如新斯的明不易由胃肠道吸收，生物可用度小，它的口服剂量比肌肉注射剂量要大 20~30 倍。又如口服地高辛片剂的吸收量只有口服溶液剂的 75%。还发现，不同药厂生产的甚至同一药厂不同批号的地高辛片剂，可能由于原料粉末粗细或结晶型不同或片剂的崩解度不同，生物可用度可有很大的差别。

2.3 分 布

如图 2—2 所示，药物主要分布于作用部位和储存药物的组织中。药物在作用部位与靶细胞上受体结合而发挥作用，而作用的强弱，基本上取决于靶细胞接触药物的浓度。药物分布于其他组织细胞则多不出现作用，主要根据药物与组织细胞成分亲和力的大小，决定药物储存量的多少。药物的储存不同程度地影响药物作用维持的时间。