

高等医药院校教材

(供医学、儿科、口腔、卫生专业用)

药理学

江明性 主编

编写说明

1981年10月在卫生部领导下,成立了高等医药院校医学专业教材编审委员会,组织各学科编审小组修订、编写教材。本书是药理学编审小组对1979年出版的“药理学”试用教材进行修订编写后的新版本,即“药理学”教材的第二版。

遵照卫生部制定的教材编审原则,我们在编订过程中努力运用辩证唯物主义和历史唯物主义的观点来阐述药理学的基本规律,力求做到教材内容的科学性、系统性和先进性,并从我国实际出发,贯彻理论与实际相结合的原则。我们希望本书能有利于培养学员分析问题、解决问题、独立学习的能力,启发学员能主动地观察、识别、思考、理解学习中的药理学问题。

本版教材的编订也遵循了“少而精”的原则,并以教学大纲(试用稿)为依据,重点叙述药理学的基础理论、基本知识和基本技能,删去消毒防腐药、解毒药及诊断用药等内容,增写中枢神经系统药理概说一章。全书各章节都有较大更动或作了重新编写。

修订过程中,各章节的通用参考书有《医用药理学》第二版(1982)和 Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 6th ed. 1980。

本教材内容并不要求全部讲授,各校可根据具体情况和需要进行选择。

编订过程中曾邀请四川医学院王浴生,北京第二医学院金有豫,西安医学院赵更生,重庆医学院郑明祺,桂林医学专科学校张家铨,湖北医学院李章文等诸位教授参加定稿审稿会,他们对本书内容提出了许多宝贵意见。本书索引、目录的编排,插图的汇集及编写中的秘书工作是武汉医学院宗贤刚讲师担任的。人民卫生出版社对本书出版给予了通力合作和帮助。在此谨对上述同志表示衷心感谢。

由于我们的能力和认识水平有限,编订教材又缺乏经验,因此本书一定还有缺点和错误,恳切希望读者给予批评指正。

江明性 杨藻宸

1984年2月

目 录

第一章 药理学总论——绪言	1
一、药理学研究对象和学科任务	1
二、药理学的发展	2
第二章 机体对药物的作用——药动学	4
一、细胞膜对药物的转运	4
二、吸收	6
三、与血浆蛋白结合	7
四、分布	8
五、生物转化	9
六、排泄	14
七、时效关系及时量关系	16
八、药动学基本参数及概念	16
九、药物消除动力学	18
十、连续多次给药的药物血浆浓度变化	21
第三章 药物对机体的作用——药效学	24
第一节 药物的基本作用	24
一、药物作用的基本表现	24
二、药物作用的选择性	24
三、药物作用的临床效果	24
第二节 量效关系	26
一、量效曲线	26
二、效能与效价强度	26
三、量效曲线的坡度与个体差异	27
四、量反应和质反应	27
五、治疗剂量与安全范围	28
第三节 药物作用原理	28
一、构效关系	29
二、受体学说与药物-受体作用	30
三、作用原理	33
第四章 影响药物作用的因素和合理用药	34
一、药物剂型的因素	34
二、给药途径	34
三、联合用药与药物相互作用	35
四、病人生理因素	35
五、病理状态	36
六、病原微生物的耐药性	37
七、其它因素	37
第五章 传出神经系统药理概论	39

一、传出神经系统的解剖学分类	39
二、传出神经系统的递质和受体	39
三、传出神经接点分类	44
四、传出神经系统的生理功能	45
五、传出神经系统药物的基本作用原理	46
六、传出神经系统药物的分类	47
第六章 拟胆碱药	49
第一节 直接作用于胆碱受体的拟胆碱药	49
第二节 胆碱酯酶和抗胆碱酯酶药	51
一、胆碱酯酶	51
二、抗胆碱酯酶药	52
第七章 有机磷酸酯类的毒理及胆碱酯酶复活药	56
第一节 有机磷酸酯类的毒理	56
第二节 胆碱酯酶复活药	57
第三节 有机磷酸酯类中毒的防治	59
第八章 抗胆碱药 (I)——M胆碱受体阻断药	61
第一节 阿托品和阿托品类生物碱	61
第二节 阿托品的合成代用品	64
一、合成扩瞳药	64
二、合成解痉药	65
第九章 抗胆碱药 (II)——N胆碱受体阻断药	67
第一节 N_1 胆碱受体阻断药——神经节阻断药	67
第二节 N_2 胆碱受体阻断药——骨骼肌松弛药	67
一、除极化型肌松药	67
二、非除极化型肌松药	69
第十章 拟肾上腺素药	71
第一节 主要作用于 α 受体的拟肾上腺素药	71
第二节 作用于 α 和 β 受体的拟肾上腺素药	75
第三节 主要作用于 β 受体的拟肾上腺素药	78
一、作用于 β_1 和 β_2 受体的拟肾上腺素药	78
二、主要作用于 β_2 受体的拟肾上腺素药	79
第十一章 抗肾上腺素药	81
第一节 α 受体阻断药	81
一、短效 α 受体阻断药	81
二、长效 α 受体阻断药	83
三、选择性 α_1 受体阻断药	83
第二节 β 受体阻断药	84
第十二章 局部麻醉药	89
第十三章 中枢神经系统药理学概论	94
一、中枢神经系统的主要功能	94

二、中枢神经递质和受体	95
三、中枢神经系统药物的药理特点	98
第十四章 全身麻醉药	100
第十五章 镇静催眠药	106
第一节 巴比妥类	106
第二节 苯二氮草类	110
第三节 其它类	112
第十六章 抗癫痫药及抗惊厥药	115
第一节 抗癫痫药	115
一、乙内酰脲类	116
二、巴比妥类	118
三、琥珀酰亚胺类	118
四、苯二氮草类	118
五、其它类	119
第二节 抗惊厥药	120
第十七章 抗癫痫药	122
第一节 拟多巴胺类药物	122
第二节 抗胆碱药	125
第十八章 抗精神失常药	126
第一节 抗精神病药	126
一、吩噻嗪类	126
二、硫杂蒽类	130
三、丁酰苯类	130
第二节 抗躁狂抑郁症药物	131
一、抗抑郁症药	131
二、抗躁狂症药	133
第三节 抗焦虑药	133
第十九章 镇痛药	135
第一节 阿片生物碱类镇痛药	135
第二节 人工合成镇痛药	139
〔附〕 阿片受体拮抗剂——纳洛酮与纳屈酮	142
第三节 延胡索乙素及颅通定	143
第二十章 解热镇痛抗炎药	145
第一节 水杨酸类	146
第二节 苯胺类	148
第三节 吡唑酮类	149
第四节 其它抗炎有机酸类	151
第五节 解热镇痛药的复方配伍	152
〔附〕 抗痛风药	153
第二十一章 中枢兴奋药	155

第一节 主要兴奋大脑皮层的药物	155
第二节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物	156
第三节 主要兴奋脊髓的药物	157
第二十二章 强心甙	159
第二十三章 抗心律失常药	172
第一节 心律失常的电生理基础及药物分类	172
一、心肌电生理	172
二、心律失常发生的原因	173
三、抗心律失常药的基本作用	174
四、抗心律失常药的分类	174
第二节 常用的抗心律失常药	175
一、主要抑制钠通道的抗心律失常药(I类药)	175
二、主要促进钾外流的抗心律失常药(II类药)	178
三、肾上腺素 β 受体阻断药(III类药)	181
四、延长动作电位时间的抗心律失常药(IV类药)	182
五、慢通道阻滞药(V类药)	183
第三节 各类抗心律失常药的比较及选用	183
第二十四章 抗心绞痛药和抗动脉粥样硬化药	187
第一节 抗心绞痛药	187
一、硝酸酯类和亚硝酸酯类	187
二、肾上腺素 β 受体阻断药	190
三、慢通道阻滞药	191
第二节 抗动脉粥样硬化药	192
一、降血脂药	192
二、改变脂蛋白组成的药物	194
三、减少动脉壁摄取脂蛋白的药物	194
第二十五章 抗高血压药	196
第一节 抗高血压药的作用部位及分类	196
第二节 主要作用于中枢神经部位的抗高血压药	197
第三节 神经节阻断药	199
第四节 抗肾上腺素能神经药	199
第五节 抗肾上腺素药	201
一、 α 受体阻断药	201
二、 β 受体阻断药	202
三、 α 和 β 受体阻断药	203
第六节 作用于血管平滑肌的抗高血压药	203
第七节 影响血容量的抗高血压药——利尿药	205
第八节 影响血管紧张素II形成的抗高血压药	206
第九节 抗高血压药的应用原则	207
第二十六章 利尿药和脱水药	209

第一节 利尿药	209
一、肾脏生理基础及利尿药作用部位	209
二、常用的利尿药	212
三、利尿药治疗水肿的应用	218
第二节 脱水药	219
第二十七章 作用于血液及造血器官药	221
第一节 抗凝血药	221
第二节 促凝血药	225
第三节 抗贫血药	227
第四节 血容量扩充剂	231
第二十八章 组胺和抗组胺药	234
第一节 组胺	234
第二节 抗组胺药—— H_1 和 H_2 受体阻断药	235
一、 H_1 受体阻断药	235
二、 H_2 受体阻断药	239
第二十九章 抗喘药、镇咳药和祛痰药	242
第一节 抗喘药	242
一、拟肾上腺素药	243
二、茶碱	245
三、 M 胆碱受体阻断药	246
四、肥大细胞膜稳定药	246
五、肾上腺皮质激素类	247
第二节 镇咳药	247
第三节 祛痰药	248
一、祛痰药	248
二、粘液溶解药	249
第三十章 作用于消化系统的药物	251
第一节 抗酸药	251
第二节 助消化药	252
第三节 泻药	253
一、容积性泻药	253
二、接触性泻药	253
三、润滑性泻药	254
四、泻药的临床应用与注意事项	254
第四节 止泻药	254
第五节 治疗肝脏疾病的辅助药物	255
一、抗脂肪肝和其它保肝药	255
二、治疗肝性脑病的药物	255
第三十一章 子宫兴奋药	259
第三十二章 性激素类药和避孕药	265
第一节 雌激素类药与抗雌激素类药	267

一、雌激素类	267
二、抗雌激素类药	268
第二节 孕激素类	269
第三节 雄激素类药和同化激素类药	271
一、雄激素类	271
二、同化激素类	272
第四节 避孕药	273
一、主要抑制排卵的避孕药	273
二、抗着床避孕药	275
三、主要影响子宫和胎盘功能的避孕药	275
四、男性避孕药	275
五、其它	275
第三十三章 肾上腺皮质激素类药物	278
第一节 糖皮质激素	280
第二节 促皮质素及皮质激素抑制剂	286
一、促皮质素 (ACTH)	286
二、皮质激素抑制剂	286
第三节 盐皮质激素	287
第四节 甘草	287
第三十四章 甲状腺激素与抗甲状腺药	289
第一节 甲状腺激素	289
第二节 抗甲状腺药	291
一、硫脲类	291
二、碘和碘化物	292
三、放射性碘	293
第三十五章 胰岛素和口服降血糖药	295
第一节 胰岛素	295
第二节 口服降血糖药	296
一、磺脲类	297
二、双胍类	298
第三十六章 抗菌药概述	300
第三十七章 磺胺药及其它人工合成抗菌药	303
第一节 磺胺药	303
一、用于全身性感染的磺胺药	305
二、用于消化道感染的磺胺药	307
三、外用磺胺药	308
第二节 人工合成的其它抗菌药	308
一、甲氧苄氨嘧啶	308
二、主要用于泌尿道感染的合成抗菌药	309
第三十八章 主要作用于革兰氏阳性菌的抗生素	312
第一节 青霉素类	312

一、青霉素G	312
二、半合成青霉素	316
第二节 头孢菌素类(先锋霉素类)	318
第三节 红霉素、林可霉素和杆菌肽	319
第三十九章 主要作用于革兰氏阴性菌的抗生素	322
第一节 氨基糖甙类	322
第二节 多粘菌素类	327
第四十章 广谱抗生素	328
第一节 四环素类	328
一、四环素和土霉素	328
二、半合成四环素类	330
第二节 氯霉素	330
第四十一章 抗真菌药及抗病毒药	332
第一节 抗真菌药	332
第二节 抗病毒药	334
第四十二章 抗结核病药和抗麻风病药	336
第一节 抗结核病药	336
一、各类抗结核病药	336
二、应用抗结核病药的三原则	339
第二节 抗麻风病药	339
一、氨苯砜	340
二、其它	340
第四十三章 抗菌药的合理应用	342
一、抗菌药的选择	342
二、抗菌药的联合应用	343
三、抗菌药的预防应用	344
四、肝、肾功能与抗生素使用的关系	344
五、抗菌药治疗失败的可能原因	345
第四十四章 抗疟药	346
第一节 概述	346
一、疟原虫生活史及抗疟药作用环节	346
二、抗疟药的分类	347
三、疟原虫的耐药性	348
第二节 常用抗疟药	348
一、主要用于控制症状的抗疟药	348
二、主要用于控制复发和传播的抗疟药	351
三、主要用于预防的抗疟药	352
第四十五章 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	355
第一节 抗阿米巴病药	355
第二节 抗滴虫病药	358
第四十六章 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	360

第一节 抗血吸虫病药	360
一、锑剂	360
二、非锑类	361
第二节 抗丝虫病药	363
第四十七章 抗肠蠕虫药	365
一、抗线虫药	365
二、抗绦虫药	368
第四十八章 抗恶性肿瘤药	371
第一节 概述	371
一、细胞群体动力学的基本概念	371
二、抗肿瘤药物的作用及分类	372
第二节 常用抗肿瘤药物	373
一、烷化剂	373
二、抗代谢药	376
三、抗生素类	380
四、激素类	382
五、植物药和其它药物	383
第三节 抗肿瘤药物联合应用原则	385
第四十九章 影响免疫功能的药物	389
第一节 免疫抑制药	390
第二节 免疫增强药	391
第五十章 中草药药理	393
第一节 概述	393
第二节 我国中草药药理研究的主要成就	394
一、祛痰、止咳、平喘中草药	394
二、抗肿瘤中草药	394
三、降血压中草药	395
四、防治冠心病的中草药	396
五、利尿中草药	397
六、防治肝炎的中草药	397
七、提高免疫功能的中草药	398
八、抗菌中草药	398
九、避孕中草药	399
十、中药麻醉和肌松中草药	400
附录一、几种常用药物的药动学数据	402
附录二、药物的相互作用	406
药名中文索引	410
药名外文索引	418

第一章 药理学总论——绪言

一、药理学的研究对象和学科任务

药理学 (Pharmacology) 是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论的医学基础科学。它研究药物与机体(包括病原体)间相互作用的规律及其原理。「药物 (Drug 或 Pharmakon) 一般是指可以改善或查明生理功能及病理状态而对用药者有益的各种物质产品。它们在较低浓度时能影响机体某些细胞生理活动及代谢过程, 古代药物都是天然产物, 主要是植物, 也有动物和矿物, 近代药物多为天然药物的有效成分或人工合成品, 并制成便于病人服用, 符合防治要求, 能安全贮运的各种制剂 (Preparation), 如片剂、注射剂、酏剂、油膏等。

「毒物是指能损害人类健康的化学物质, 所有药物在用量过大时都会产生毒性, 因此药物与毒物之间并无绝对的界限, 有的药物本身就是从毒物发展出来的, 如箭毒。因此, 既要看到药物的有利的一面, 还要看到不利的一面, 从而使病人用药后获得最大的效益, 防止可能的毒害作用。

「药理学与药物治疗学 (Pharmacotherapeutics) 虽然都是研究药物与机体相互作用的科学, 但各有侧重。「前者按药理特性分类, 着重于药物作用的基本理论」后者以疾病为系统, 着重于如何选药, 如何用药等实际治疗问题。

「药理学既研究药物对机体的作用规律, 又研究机体对药物的影响, 前者叫做药物效应动力学, 简称药效学 (Pharmacodynamics)。后者叫做药物代谢动力学, 简称药动学 (Pharmacokinetics)。药理学的学科任务就是要阐明药物对机体作用及作用原理(药效学), 同时也要阐明药物在机体内吸收、分布、生物转化及排泄等过程中药物效应及血药浓度随时间消长的规律(药动学), 在阐明这两个问题的基础上以求达到指导临床合理用药的目的。它也为寻找新药、发掘祖国医学遗产或老药新用提供线索, 以及为阐明生物机体的生物化学及生物物理现象提供科学资料。例如洋地黄原是民间治疗水肿用的药物, 经过药理研究才知道它是作用于心脏的强心药而非利尿药。它可用于心力衰竭引起的水肿, 而对肾性、肝性、营养性水肿无效。近年来, 进一步阐明洋地黄类强心甙在体内的蓄积和消除过程后, 才知道为什么洋地黄毒甙需要突击剂量而狄戈辛毋需突击量也能在短期内达到稳定的有效血药浓度(见第二十二章)。又如对阿片受体的研究导致体内镇痛系统的发现。

药理学的方法是实验性的, 即在严密控制的条件下观察药物的作用及其在体内变化。对于新药必须先经过动物实验, 了解其作用规律及毒性后再转入临床试用和进一步观察。但在发掘祖国医学遗产或为老药开辟新用途时, 也常在临床应用的基础上为解决某一特定问题而进行动物实验。

在医学教学课程中, 药理学是运用生理学、生化学、病理学、微生物学和免疫学等知识理解药理作用, 为在临床医疗实践中充分发挥药物的治疗作用和防止不良反应提供坚实理论基础的桥梁科学。因此药理学的教学重点在于阐明药物作用的基本规律(主要

是药效学及药动学)及临床用药的基本规律〔主要是适应症(Indication)及禁忌症(Contraindication)〕。

二、药理学的发展

(一) 我国本草的著作与贡献

《神农本草经》是我国最早的药物学著作,也是全世界第一部药物学著作,大约成书于公元一世纪前后,作者已不可考。该书收载 365 种中药;它所指出的大黄泻下、麻黄治喘、常山截疟、栝实和雷丸祛虫及海藻治瘰等至今仍然行之有效。其中有些药物经过近代研究而提出的有效成分至今仍用于临床,如麻黄碱、小蘗碱、大黄甙等。历代药物学者对本草都有新的增补。到 1596 年(明代),李时珍通过毕生对于药物的调查、考证,在历代本草的基础上去粗取精,去伪存真、写成《本草纲目》52 卷、约 190 万字,收载药物 1,892 种,插图 1,160 幅,药方 11,000 余条。对药物的生态、形态、性味、功能作了比较系统的记述。这部伟大著作不仅是中药的典籍,还被译成日、朝、法、德、英、俄、拉丁等七种文字,流传到世界各地,对人类作出了巨大贡献。我国本草以四气五味、阴阳五行学说说明药物的性味功用,并以五色五味配合脏腑经络形成归经学说,说明药物作用的部位,为现代药理学提供大量有用的知识和需要进一步研究的课题。

(二) 近代药理学的发展

药理学真正成为一门现代科学是从十九世纪开始的。在十七~十八世纪,西欧资本主义兴起,社会生产力有了新的发展,化学和生理学的发展为药理学的发展准备了科学基础。1804 年德国 F. W. Sertürner 从阿片中提出吗啡,在狗身上证明其麻醉作用。1819 年法国 F. Magendie 用青蛙实验确立了士的宁的作用部位是在中枢神经系统的脊髓部位。这些工作为药理学创造了实验方法。十九世纪初年德国化学家 F. Wöhler (1828) 从氰酸铵合成尿素,从而打破了无机物与有机物间的界限,开辟了人工合成药物的广阔领域。自此以后诸如催眠药、解热镇痛药、局部麻醉药和消毒防腐药等大量地被介绍到临床。在此时期德国 R. Buchheim 及其学生 O. Schmiedeberg 开创了实验药理学,研究药物作用的部位,被称为器官药理学。

本世纪内药理学有长足的进步。1909 年德国 P. Ehrlich 发现砒凡纳明 (606) 能治疗梅毒,开创了应用化学药物治疗传染病的新纪元。接着 1935 年德国 G. Domagk 发现磺胺药百浪多息能治疗细菌感染。1940 年英国 H. W. Florey 在 A. Fleming 研究基础上从青霉菌培养液中提出了青霉素,从而进入了抗生素的新时代。此外,近年来还在精神病、高血压、冠心病、病毒感染和肿瘤等方面开辟了药物治疗新领域。随着基础科学的日益发展和新技术的不断涌现,药理学正向纵深迅速发展。在深度方面由器官、细胞药理学向分子药理学发展。在广度方面出现了如临床药理学、精神药理学、生化药理学、免疫药理学、遗传药理学等边缘分支学科。

(三) 我国药理学的发展

解放以前,我国只有几所较大的医学院有药理学科,教学人员不多,科研工作也很少开展,成果较少。解放后,在党中央正确领导下,广大医药科学工作者积极开展医药科研工作,在发掘祖国医学遗产及研制新药方面取得巨大成就。如从延胡索中提出并人工合成了镇痛药罂粟定;从唐古特山莨菪中提出、并人工合成了山莨菪碱;从防己

科植物中提出多种肌松药，以及从植物中提取的强心甙有羊角拗甙、黄夹甙、铃兰毒甙等。在中医基本理论方面，对清热解毒、活血化瘀、平肝熄风，补虚益气及调理脾胃等进行药理学探索，并提出科学见解。1958年以来出版了《中药志》、《药材学》、《中国药典》的中药及方剂部分，《中药文献摘要》等中药图书。最近又出版了《全国中草药汇编》及《中药大辞典》，不但收载历代常用中药，而且全面概括解放后中草药研究的主要成就。

我国药理学的发展虽然有了长足进步，但和社会主义革命和建设的需要还不适应，和世界先进水平相比也还存在一定差距。在实现四个现代化的进程中，我国药理学工作者和全国人民一起，正在奋发图强，努力学习先进科学技术，为建立并发展药理学及其各分枝学科作出应有的贡献。

（中山医学院 孙家钧）

第二章 机体对药物的作用——药动学

药动学是研究机体对药物处理过程的科学，即研究药物在体内转运及代谢变化的过程和药物浓度随时间变化规律的科学，它常用数学公式或图解表达。药动学是药理学的一个重要组成部分，基本的过程是吸收、分布、代谢及排泄（图 2-1）。

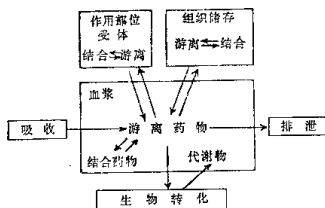


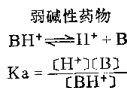
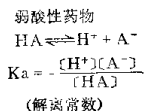
图 2-1 药物体内过程示意图

一、细胞膜对药物的转运

细胞膜对药物的转运大致可分为两种方式：

1. 被动转运 (Passive transport) 又称下山 (Down hill) 转运，即药物从浓度高的一侧向对侧扩散渗透。不消耗能量，不需载体，不受饱和限速和竞争性抑制的影响。这种转运受药物分子大小、脂溶性、极性等因素的影响。当细胞膜两侧药物浓度达到平衡状态时就停止转运。单纯扩散就是一种被动转运方式，绝大多数药物以此方式转运。过滤是指有外力促进的扩散，如肾小球的过滤就有血压（静水压力）的促进使药物或代谢物由肾小球向肾小管转运。易化扩散是膜内载体促进代谢物扩散的一种方式，不耗能，不能逆浓度差转运。但特异性高，有竞争性抑制现象。如葡萄糖、氨基酸及核苷酸等通过这种转运方式能使吸收速度增加十倍至万倍。但这与药物转运关系较少。

解离度大、极性高的药物（碱性药物如季铵盐、酸性药物如青霉素），不容易穿透细胞膜，多数弱酸性和弱碱性药物在生理 pH 范围内，解离度变化很大，细胞膜两侧 pH 的微小差异，使药物在膜两侧的解离度大不相同，从而影响药物经膜转运（吸收、分布、排泄等），这可用 Handerson-Hasselbalch 氏公式说明之。



$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

(解离常数的负对数)

$$pH - pK_a = \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$10^{pH-pK_a} = \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{即} \quad \frac{(\text{解离})}{(\text{非解离})}$$

$$pK_a = pH - \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a - pH = \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$10^{pK_a-pH} = \frac{[BH^+]}{[B]} \quad \text{即} \quad \frac{(\text{解离})}{(\text{非解离})}$$

当 $pH = pK_a$ 时, $[HA] = [A^-]$

当 $pH = pK_a$ 时, $[B] = [BH^+]$

由此可见, pK_a 即是弱酸性或弱碱性药物溶液在 50% 解离时的 pH 值。各药有其固定的 pK_a 值。当 pH 与 pK_a 的差异以数学值增减时, 解离药物与未解离药物的浓度差异比值却相应地以指数值变化。 pH 与 pK_a 微小的差异可显著改变药物的解离度 (图 2-2), 从而影响药物在体内的转运。

弱酸性药物在 pH 值低的环境中解离度小, 经膜转运容易, 在酸性胃液中即可被吸收, 在酸化的尿液中也易被肾小管再吸收。弱碱性药物则相反, 在碱性肠液中易被吸收, 在碱化的尿液中易被再吸收。

一个 $pK_a = 3.4$ 的弱酸性药物, 在 $pH = 1.4$ 的胃液中解离约 1%, 而在 $pH = 7.4$ 的血浆中则解离约 99.99%, 非解离型药物可以自由扩散通过胃粘膜细胞, 自胃内向血浆转移(吸收), 当理论上达到平衡时, 则血浆浓度应为胃内浓度的 10,000 倍, 即几乎全部吸收。如用抗酸药碳酸氢钠将胃内的 pH 提高至碱性, 则该药几乎全部解离, 此时在胃中吸收很少 (图 2-3)。

弱碱性药物则与上述情况相反, 在酸性胃液中解离多, 吸收少; 而在碱性肠液中不易解离, 吸收较多。强酸、强碱及极性强的季铵盐均不易穿透细胞膜。

2. 主动转运 (Active transport) 又称上山 (Up hill) 转运, 即逆浓度 (或电位) 梯度转运。细胞膜为转运提供载体, 并消耗能量。

这种载体对药物有特异的选择性, 转运能力有一定限度, 如果两个类似的药物都由相同的载体转运, 则此二药相互间还存在竞争性抑制关系。主动转运对药物在体内的不均匀分布及肾排泄影响较大, 而与吸收关系较小。例如近曲小管主动分

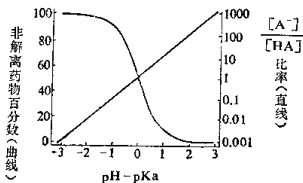


图 2-2 溶液 pH 对弱酸性药物解离度的影响

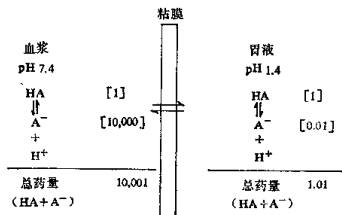


图 2-3 弱酸性药物 ($pK_a = 3.4$) 在胃中被动吸收示意图

泌青霉素，这一过程受丙磺舒的竞争抑制。

二、吸 收

「吸收 (Absorption) 是指药物自用药部位进入血液循环的过程。」除直接注入血管者外，「一般的给药方法都要经过细胞膜的转运。」

1. 吸收的途径 皮下或肌肉注射给药只通过毛细血管壁即被吸收，而毛细血管壁的细胞间隙较宽大，约达 $60 \sim 120 \text{ \AA}$ ，一般药物都可顺利通过，吸收快速而完全。」口服则先要通过胃肠粘膜。虽然弱酸性药物可在胃中吸收，但大部分仍在肠中吸收，这是由于肠道吸收表面积大，肠的蠕动快，血流量大及药物在肠内溶解较好等原因所促成。「药物在胃肠吸收的途径主要是经过毛细血管，首先进入肝门静脉。某些药物在通过肠粘膜及肝脏而经受灭活代谢后，进入体循环的药量减少，这叫做首过效应 (第一关卡效应 First pass effect)」。经淋巴吸收的药物较少，因为血流量比淋巴流量大 $500 \sim 700$ 倍。舌下含锭，经肛灌肠及栓剂也按被动转运方式吸收，硝酸甘油及水合氯醛就常分别采用上述两种给药方法。由于接触面小，吸收量较口服为少，但由于吸收途径不经过肝门静脉，药物破坏较少，作用较快 (图 2-4)。「肺泡上皮表面积很大，吸收挥发性药物或气体非常迅速」，如乙醚及亚硝酸异戊酯等。「完好的皮肤除少数脂溶性极大的有机溶媒、有机磷酸酯等外，对多数药物都不易穿透。」

2. 吸收方式 多数情况下，溶解的药物以被动转运方式吸收入体内，少数营养代谢物及其同类药物可能通过载体转运吸收。」不溶解的固体药物微粒一般不能通过细胞膜，不被吸收。这些微粒可以被巨噬细胞所吞噬 (Phagocytosis)，然后被处理或移走。大分子蛋白质一般也不能通过细胞膜，但少量可以胞饮 (Pinocytosis) 方式进入细胞 (图 2-5)。这可能是口服某些食物蛋白质过敏的原因所在。许多动植物及细菌的毒蛋白大量口服可以致死，也说明小部分毒蛋白可以通过类似途径完整地吸收。」

3. 影响吸收的因素 除药物本身的性质外，很多因素影响药物的吸收，特别是口服药物的吸收。某些药物以片剂或胶囊剂服下，剂型的崩解及药物的溶解是限速步骤，减

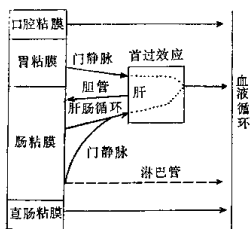


图 2-4 经胃肠道给药的吸收途径示意图

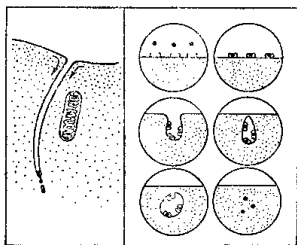


图 2-5 胞饮示意图

左：随膜陷入胞内 右：与膜受体结合后形成小泡，后者被消化而吸收

慢了吸收速度。³ 药物油溶液或混悬液在注射局部形成一个小型储库,因此吸收较慢,作用持久。此外,⁶ 胃内容物,胃排空速度(图2-6),胃肠蠕动情况,⁴ 注射药物部位的血流情况等机体因素也会影响药物的吸收。例如休克时必须采用静脉给药。因为此时全身微循环发生障碍,其它给药方式的吸收均缓慢而不完全。一旦休克改善,又可能突然将累积于用药部位的药物大量吸收,有中毒的危险。

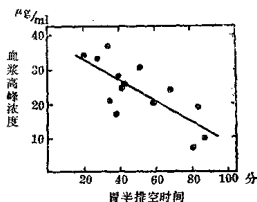


图 2-6 胃排空速度对乙酰水杨酸吸收的影响
(1.5克,口服)

三、与血浆蛋白结合

药物进入血液后或多或少地(差异极大)将与血浆蛋白(主要是白蛋白)结合。结合型药物活性消失,也不被代谢或消除,但这种结合是疏松的,可逆的,经常处于动态平衡,是药物在体内的一种暂时储存形式。¹ 血浆蛋白结合率一般是指在治疗量时药物结合的百分率,血药浓度增高时结合量增加而结合率下降(图2-7)。

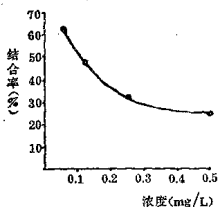


图 2-7 阿司匹林血药浓度与血浆蛋白结合率的关系

游离药物吸收入血液后,由于迅速与血浆蛋白结合,血中游离药物浓度下降有利于继续吸收。结合后的药物不易穿透毛细血管壁,血脑屏障及肾小球,限制其进一步转运。但不影响主动转运过程(如肝细胞摄取或肾小管分泌)。例如心得安及青霉素与血浆蛋白结合率虽分别高达90%及65%,但它们在肝、肾的清除率几乎与该器官的血流量相等。

血浆蛋白与药物结合有一定的限量,达到饱和后继续增加剂量,游离药物浓度就会迅速上升而引起毒性反应。如果同时服用另一种也能与该蛋白结合的药物,则两药间将发生竞争性抑制现象,

前者将从结合点被排挤出来,使其药理作用增强或引起中毒反应。这一相互作用只限于少数血浆蛋白结合率高,分布容积小及消除慢的药物,例如口服抗凝血药(双香豆素类),几乎全部与血浆蛋白结合(约99%),如同时合用保泰松就会排挤双香豆素与血浆蛋白结合,使血浆游离药物浓度增高,抗凝作用加强,以致出血不止。但对于一般药物,被排挤出来的游离药物将会向组织间液转移或被消除,血浆游离药物浓度迅速恢复原来水平,难以明显增高。值得提出的是药物也可与内源性代谢物竞争与血浆白蛋白的结合,例如磺胺药抑制胆红素与血浆白蛋白结合,可能导致新生儿核黄疸。

此外,血浆白蛋白过少(如慢性肾炎、肝硬化)或变质(如尿毒症时)都会影响药物的结合,改变血中游离药物的浓度。某些与血浆蛋白结合多的药物,采用快速静脉注射可使药物在短期内超过血浆蛋白结合能力,例如磺胺妥钠及氯苯甲噁二唑常用此给药法以加强其全麻及降压作用。