

高等医药院校教材
(供药学专业用)

药理学

第二版

竺心影 主编

人民卫生出版社

编写说明

在卫生部和国家医药管理局的领导下, 1983年10月成立了高等医药院校药学专业教材编审委员会, 并组织了各学科教材的编审小组, 进行修订和编写教材。

我们遵循教材编审原则, 努力贯彻“少而精”的精神, 力求运用辩证唯物主义观点, 加强理论与实际相结合。试以教学大纲(试用稿)为依据, 重点阐明药理学的基本理论、基本知识和基本技能, 以便使教材内容具有一定的科学性、系统性和先进性。希望本书能有助于培养学员运用辩证的科学思维方法, 提高分析问题和解决问题的能力, 也有利于自学。

本教材较第一版有了较大的更动, 作了重新编写。采用了1985年版药典名称。总论中增加了“新药的开发与研究”一章。删去了“新药的药理研究及评价”一篇, 其中生物统计及有关实验方法可参考“药理学实验”(人民卫生出版社)。采用大字排印了主要内容, 用小字介绍了一些疾病的基础知识和参考内容。本书内容不要求全部讲授, 各校可根据实际情况和需要选择应用。

本书主要参考医用药理学编写组编“医用药理学”第二版, 1982。Goodman & Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" 6th ed. 1980; Drill's "Text-book of pharmacology" 2nd ed. 1980。

在审定过程中, 曾邀请华西医科大学杨正苑、西安医学院车锡平两位教授参加定稿审稿会议, 他们对本书内容提出了宝贵意见。本书目录、索引编排等工作由陆培民讲师协助。插图大多由上海医科大学教材室绘制, 南京药学院教材室提供了部分插图。人民卫生出版社对本书的出版给予了大力支持和帮助。在此一并致以衷心的感谢。

由于我们的水平有限, 编订教材又缺乏经验, 本书缺点、错误在所难免, 恳切希望读者予以批评指正。

竺心影 邵以德

1986年2月

目 录

第一篇 总论	1
绪言	1
一、药理学的内容和任务	1
二、药理学的发展简史	1
第1章 机体对药物的作用——药动学	2
1.1 药物的转运	3
1.1.1 药物的跨膜转运	3
1.1.2 吸收	6
1.1.3 分布	7
1.1.4 排泄	10
1.2 药物转化(药物代谢)	10
1.2.1 药物转化的意义及场所	10
1.2.2 药物代谢的方式和步骤	11
1.2.3 药物代谢酶系	11
1.2.4 药物对肝药酶的影响	12
1.3 血药浓度的动态变化	13
1.3.1 血药浓度-时间曲线的意义	13
1.3.2 吸收与药时曲线的关系	14
1.3.3 分布与药时曲线的关系	14
1.3.4 速率过程与药时曲线的关系	16
1.3.5 多次用药的药时曲线	18
第2章 药物对机体的作用——药效学	19
2.1 药物的基本作用	19
2.1.1 药物作用的性质	19
2.1.2 药物作用的方式	20
2.1.3 药物作用的选择性	20
2.1.4 药物作用的两重性	20
2.2 药物的作用原理	22
2.2.1 非特异性药物作用原理	22
2.2.2 特异性药物作用原理	22
2.2.3 受体学说	23
2.3 药物的构效关系与量效关系	26
2.3.1 药物的构效关系	26
2.3.2 药物的量效关系	27
2.3.3 量反应和质反应的曲线	28
第3章 影响药效的因素	29
3.1 机体方面的因素	29
3.1.1 年龄	29

3.1.2 性别	30
3.1.3 病理状态	31
3.1.4 个体差异	31
3.1.5 遗传因素	32
3.1.6 精神因素	32
3.1.7 种属间差异	32
3.2 药物方面的影响	33
3.2.1 药物的剂量和剂型	33
3.2.2 药物的生物利用度	33
3.2.3 给药途径	34
3.2.4 给药的时间和次数	34
3.2.5 反复用药的影响	34
3.3 药物相互作用	35
3.3.1 药动学方面	36
3.3.2 药效学方面	37
第4章 新药开发的药理学研究	38
4.1 新药开发	38
4.1.1 新药开发途径	38
4.1.2 新药的类别要求	38
4.1.3 新药开发过程关系	39
4.2 新药临床前药理	40
4.2.1 新药药效学研究	40
4.2.2 新药毒理学研究	40
4.2.3 新药药动学研究	42
4.3 新药临床评价	44
4.3.1 步骤、范围和目的要求	44
4.3.2 病例选择及对照分组	45
4.3.3 例数要求及序贯分析	45
4.3.4 给药途径、剂型、剂量及疗程	46
4.3.5 指标要求及疗效记录	48
4.3.6 统计分析及结果评价	49
第二篇 外周神经系统药理	50
第5章 传出神经系统药理概论	50
5.1 传出神经系统的解剖与结构特征	50
5.1.1 传出神经的解剖和结构	50
5.1.2 神经元的解剖和结构	50
5.2 传出神经系统的化学传递	51
5.2.1 递质与神经按递质分类	52
5.2.2 递质的生物合成、贮存、释放与消除	53
5.2.3 传出神经系统的受体	55
5.3 传出神经系统的生理效应	56
5.4 传出神经系统药物的作用方式和分类	58

5.4.1 药物作用方式	58
5.4.2 传出神经系统药物分类	59
第6章 拟胆碱药	59
6.1 直接作用于胆碱受体的拟胆碱药	60
6.1.1 完全拟胆碱药	61
6.1.2 M胆碱受体兴奋药	62
6.1.3 N胆碱受体兴奋药	63
6.2 抗胆碱酯酶药	64
6.2.1 易逆性抗胆碱酯酶药	65
6.2.2 难逆性抗胆碱酯酶药	67
6.3 胆碱酯酶复活剂	68
第7章 抗胆碱药	70
7.1 M胆碱受体阻断药	70
7.1.1 阿托品类生物碱	70
7.1.2 阿托品的合成代用品	73
7.2 N ₁ 胆碱受体阻断药——神经节阻断药	74
7.3 N ₂ 胆碱受体阻断药——骨骼肌松弛药	75
7.3.1 非去极化型肌松药	75
7.3.2 去极化型肌松药	77
第8章 拟肾上腺素药	79
8.1 常用拟肾上腺素药的构效关系	79
8.2 拟肾上腺素药	79
8.2.1 主要作用于 α 受体的拟肾上腺素药	79
8.2.2 主要作用于 α 和 β 受体的拟肾上腺素药	83
8.2.3 主要作用于 β 受体的拟肾上腺素药	87
第9章 抗肾上腺素药	89
9.1 α 受体阻断药	89
9.1.1 短效 α 受体阻断药	89
9.1.2 长效 α 受体阻断药	91
9.2 β 受体阻断药	91
第10章 局部麻醉药	94
10.1 局麻药应用方法	95
10.2 局麻药的基本结构与分类	95
10.3 局麻药的作用原理	96
10.4 局麻药的吸收作用	96
10.5 影响局麻药作用的因素	97
10.6 临床常用局麻药	97
第三篇 自体活性物质药理	100
第11章 组胺、5-羟色胺及其拮抗剂	100
11.1 组胺及其拟似剂	100
11.2 抗组胺药	102
11.2.1 H ₁ 受体阻断药	103

11.2.2 H ₂ 受体阻断药	104
11.3 5-羟色胺	105
11.4 5-羟色胺拮抗剂	106
第12章 前列腺素类、多肽类	107
12.1 前列腺素类	107
12.2 多肽类	110
12.2.1 激肽类	110
12.2.2 血管紧张素	111
12.2.3 P物质	112
第13章 解热镇痛抗炎药及抗痛风药	113
13.1 解热镇痛抗炎药	113
13.1.1 水杨酸类	114
13.1.2 苯胺类	115
13.1.3 吡唑酮类	116
13.1.4 非甾体抗炎药	117
13.1.5 中草药	119
13.2 抗痛风药	119
第四篇 中枢神经系统药理	122
第14章 全身麻醉药	122
14.1 吸入麻醉药	122
14.2 静注麻醉药	124
14.3 全麻合并用药	125
14.4 中药麻醉	125
第15章 镇静催眠药及抗焦虑药	126
15.1 巴比妥类	127
15.2 苯二氮草类	130
15.3 其它镇静催眠药	132
15.4 中草药	133
第16章 抗癫痫药及抗惊厥药	134
16.1 抗癫痫药	134
16.1.1 递质与药物构效	135
16.1.2 常用抗癫痫药	135
16.1.3 抗癫痫药的应用原则	138
16.2 抗惊厥药	139
第17章 抗精神失常药	140
17.1 抗精神病药	140
17.1.1 吩噻嗪类	141
17.1.2 硫杂蒯类	145
17.1.3 丁酰苯类	145
17.1.4 二苯二氮草类	146
17.1.5 苯甲酰胺类	146
17.2 抗忧郁药	147

17.2.1 三环类	147
17.2.2 单胺氧化酶抑制剂	148
17.3 抗躁狂药	149
第18章 抗震颤麻痹药	150
18.1 拟多巴胺类药	151
18.2 中枢抗胆碱药	152
第19章 镇痛药	152
19.1 疼痛的类别和传导	153
19.2 内源性镇痛系统	153
19.3 阿片生物碱类	155
19.4 吗啡代用品及其构效关系	157
19.4.1 镇痛激动剂	159
19.4.2 混合型激动拮抗剂	160
19.4.3 完全拮抗剂	160
19.5 中草药	160
第20章 中枢兴奋药	161
20.1 大脑兴奋复健药	162
20.1.1 精神兴奋药	162
20.1.2 大脑复健药	164
20.2 脑干呼吸兴奋药	165
20.3 脊髓反射易化药	166
20.4 中草药	167
第五篇 内脏系统药理	168
第21章 强心甙	168
21.1 慢性心功能不全的病理生理及其症状	168
21.2 强心甙	169
第22章 抗心律失常药	178
22.1 抗心律失常药的作用原理及分类	178
22.1.1 抗心律失常药的作用原理	178
22.1.2 抗心律失常药物的分类	180
22.2 常用抗心律失常药	181
22.2.1 阻滞钠内流药	181
22.2.2 阻滞钙内流药	183
22.2.3 促钾外流药	184
22.2.4 延长动作电位时程药	185
22.2.5 β 受体阻断药	186
22.2.6 中草药	187
第23章 抗心绞痛药及降血脂药	189
23.1 常用抗心绞痛药	189
23.1.1 亚硝酸类及硝酸酯类	189
23.1.2 β 受体阻断剂	192
23.1.3 阻滞钙内流药	192

23.1.4 抑制腺苷转运和代谢的药物	194
23.1.5 中草药	194
23.2 降血脂药	195
23.2.1 影响胆固醇吸收药	196
23.2.2 影响胆固醇和甘油三酯代谢药	197
23.2.3 影响胆固醇分布和转运药	198
23.2.4 降血脂中草药	199
第24章 抗高血压药	200
24.1 抗高血压药的分类	201
24.2 常用抗高血压药	202
24.2.1 作用于中枢神经系统药物	202
24.2.2 神经节阻断药	203
24.2.3 影响肾上腺素能递质药物	204
24.2.4 α 受体阻断药	206
24.2.5 血管扩张药	206
24.2.6 利尿降压药	208
24.2.7 肾素-血管紧张素系统抑制药	208
24.2.8 降压中草药	210
24.3 抗高血压药的用药原则	210
第25章 利尿药及脱水药	212
25.1 利尿药作用的生理基础	212
25.1.1 肾小球的滤过	212
25.1.2 肾小管和集合管的重吸收	212
25.1.3 肾小管与集合管的分泌	213
25.1.4 游离水的清除率和重吸收率	214
25.2 常用利尿药	215
25.2.1 中效利尿药	215
25.2.2 强效利尿药	217
25.2.3 弱效利尿药	219
25.2.4 脱水药	220
第26章 血液系统药	222
26.1 抗贫血药	222
26.2 抗凝血药及促凝血药	225
26.2.1 抗凝血药	225
26.2.2 促凝血药	229
26.3 血容量扩充药	232
26.4 酸碱平衡调节药	232
第27章 消化系统药	236
27.1 助消化药	236
27.2 治疗消化性溃疡药	236
27.2.1 抗酸药	237
27.2.2 溃疡面保护药	237

27.3	泻药	238
27.3.1	容积性泻药	238
27.3.2	接触性泻药	238
27.3.3	润滑性泻药	239
27.4	止泻药	239
27.5	止吐药	240
27.6	利胆药	241
27.7	治疗肝炎和肝硬化的辅助药	242
27.7.1	治疗肝昏迷药物	242
27.7.2	其它辅助药物	243
第28章	呼吸系统药	246
28.1	镇咳药	246
28.1.1	中枢性镇咳药	246
28.1.2	末梢性镇咳药	248
28.2	祛痰药	248
28.2.1	痰液稀释药	248
28.2.2	粘痰溶解药	249
28.3	平喘药	250
28.3.1	β 受体激动剂	251
28.3.2	磷酸二酯酶抑制药	251
28.3.3	肥大细胞膜稳定药	253
28.3.4	肾上腺皮质激素	253
28.3.5	M胆碱受体阻断药	254
第六篇	激素类药理	256
第29章	性激素、避孕药及子宫兴奋药	256
29.1	性激素	257
29.1.1	雌激素类药	257
29.1.2	孕激素类药	260
29.1.3	雄激素类药	262
29.2	促性腺激素	264
29.3	避孕药	264
29.3.1	主要抑制排卵的药物	265
29.3.2	抗着床避孕药	266
29.3.3	主要影响子宫和胎盘功能的药物	266
29.3.4	男性避孕药	267
29.4	子宫兴奋药	267
第30章	肾上腺皮质激素类药	272
30.1	皮质激素类药	272
30.1.1	盐皮质激素	274
30.1.2	糖皮质激素	275
30.2	促皮质素	281
第31章	甲状腺激素及抗甲状腺药	283

31.1	甲状腺激素	283
31.2	碘及碘化物	287
31.3	硫脲类	288
第32章	胰岛素及口服降血糖药	289
32.1	胰岛素	289
32.2	口服降血糖药	293
32.2.1	磺酰脲类	293
32.2.2	双胍类	294
第七篇	化学治疗药物药理	296
第33章	磺胺类及其它合成抗菌药	297
33.1	磺胺类药物	297
33.2	甲氧苄氨嘧啶	303
33.3	呋喃类药物及其它	303
第34章	抗生素	307
34.1	抗生素的分类	307
34.2	β -内酰胺类	307
34.2.1	青霉素类	307
34.2.2	头孢菌素类	315
34.2.3	新型的内酰胺类	318
34.3	大环内酯类	319
34.4	氨基甙类	321
34.5	多肽类	327
34.6	四环素类与氯霉素类广谱抗生素	329
34.6.1	四环素类	329
34.6.2	氯霉素类	332
34.7	多烯类及非烯类抗真菌药	334
34.7.1	多烯类抗真菌药	334
34.7.2	非烯类抗真菌药	336
34.8	抗菌药的合理应用	337
34.8.1	抗菌药应用中的问题	337
34.8.2	合理应用抗菌药的原则	338
34.8.3	肝、肾功能减退时抗菌药的应用	341
第35章	抗结核病药及抗麻风病药	345
35.1	抗结核病药	345
35.1.1	常见抗结核病药	345
35.1.2	其它抗结核病药	350
35.1.3	抗结核病药的应用原则	350
35.2	抗麻风病药	351
第36章	抗病毒药及抗菌中草药	353
36.1	抗病毒药	353
36.1.1	常用的抗病毒药	354
36.1.2	干扰素及干扰素诱导剂	356

36.2 抗菌中草药	357
第37章 抗疟病	359
37.1 疟原虫生活史	359
37.2 常用抗疟药及其分类	361
37.2.1 主要用于控制症状的抗疟药	362
37.2.2 主要用于防止复发和传播的抗疟药	364
37.2.3 主要用于病因预防的抗疟药	365
37.3 其它有抗疟作用的药物	366
第38章 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	368
38.1 抗阿米巴病药	369
38.1.1 抗肠腔内及组织内阿米巴病药	369
38.1.2 抗组织内阿米巴病药	370
38.1.3 抗肠腔内阿米巴病药	371
38.1.4 抗生素类药	372
38.1.5 中草药	372
38.2 抗滴虫病药	373
第39章 抗血吸虫病药及抗丝虫病药	373
39.1 抗血吸虫病药	373
39.1.1 锑剂	375
39.1.2 非锑剂	377
39.2 抗丝虫病药	379
第40章 驱肠虫药	382
40.1 广谱驱肠虫药	382
40.2 主要用于驱蛔虫的药物	384
40.3 主要用于驱蛲虫的药物	384
40.4 主要用于驱绦虫的药物	385
40.5 驱姜片虫药物	386
第41章 抗恶性肿瘤药	387
41.1 肿瘤化疗的发展	388
41.2 肿瘤细胞增殖周期与药物治疗的关系	389
41.3 抗肿瘤药物按作用原理分类	390
41.3.1 干扰核酸合成的药物	391
41.3.2 破坏 DNA 结构及功能的药物	395
41.3.3 嵌入 DNA 中干扰模板功能的药物	400
41.3.4 影响蛋白质合成的药物	401
41.3.5 影响体内激素平衡的药物	403
41.3.6 其它药物	403
41.4 抗肿瘤药物的联合应用原则	404
第42章 影响免疫功能的药物	407
42.1 常用的免疫抑制剂	410
42.2 常用的免疫增强剂	411
第43章 解毒药	415

43.1 中毒解救的一般原则	415
43.2 非特异性解毒药	415
43.3 特异性解毒药	416
43.3.1 金属与类金属中毒的解毒药	416
43.3.2 氰化物中毒的解毒药	419
43.4 防治矽肺的药物	422
附录一、防腐消毒药	424
附录二、杀虫药及杀鼠药	427
附录三、诊断用药	429
附录四、某些药物的药动学参数	433
中文索引	442
外文索引	454

第一篇 总 论

绪 言

一、药理学的内容和任务

药物(Drug) 是指用于治疗、预防或诊断疾病的各种化学物质,它是人类与疾病作斗争的重要武器。但药物、食物与毒物之间并无绝对的界限,如食盐、葡萄糖及维生素等均为食物,而在上述必需物质缺乏时,维生素、生理盐水及葡萄糖注射液也就成为药物了。所有药物的用量过大都会引起毒性反应,如心力衰竭或高血压者补给生理盐水可使原有疾病加重。药物与毒物之间存在着剂量的差别。

药理学(Pharmacology) 是研究药物与机体(包括病原体)间相互作用规律的一门科学。一方面,研究药物对机体作用的规律,阐明药物防治疾病的原理,称为药物效应动力学(简称**药效学**, Pharmacodynamics)。另一方面,研究机体对**药物处置**(Disposition)的动态变化,即包括药物在机体内的吸收、分布、生物转化及排泄的过程,特别是血药浓度随时间而变化的规律,称为药物代谢动力学,简称**药动学**(Pharmacokinetics)。同时也研究药物对机体的毒性反应、中毒原因及其防治措施,称为**毒理学**(Toxicology)。因此,药理学既是基础医学与临床医学之间的桥梁科学,也是医学与药学之间的联系课程。它主要阐明药物对机体的作用规律和作用原理,药物在体内的过程,指出它们在临床上的应用,主要适应症(Indication)、用法、毒性反应和禁忌症(Contraindication)。药理学的任务主要是帮助医药卫生工作者正确地合理用药,提高药物的防治效果,减少不良反应;进行临床前药理实验研究以开发新药;研究中草药为中西医结合创造条件。

在学习方法上要理论联系实际。在掌握药物作用基本理论的基础上,熟悉药物按药理作用的分类。分析每类药物的共性,对重点药物要全面掌握其作用、作用原理、用途及禁忌症。再比较鉴别其它药物的特性。要学习查阅文献和参考书,为今后不断学习、掌握更多的新药知识打下基础。药理学亦是一门实验性学科,要掌握常用的实验方法和基本操作,注意观察实验结果,以逐步培养分析问题和解决问题的能力。

二、药理学的发展简史

祖国医药学历史悠久。早在公元一世纪前后,我国最早的一部药物学著作《神农本草经》,系统地总结了我国古代劳动人民所积累的药物知识,记载365种药物,如大黄导泻、麻黄止喘、海藻治瘰等,其中大部分仍为目前常用的中草药。唐代(公元659年)的《新修本草》收载844种药,是世界上第一部由政府颁布的药典。比西方最早的纽伦堡药典要早883年。宋代(12世纪)《经世证类备急本草》载药1746种。明代(公元1596年)李时珍在长期医药实践中,行医、采药、考证、调查、参考历史书籍,总结用药经验,提出了科学的药物分类法,写成《本草纲目》。收载1892种药,插图1160幅,药方11,000余条,书分52卷,约190万字的巨著。促进了祖国医药的发展,受到国际医药学界的重视,被译成日、朝、英、德、法、俄、拉丁等文字,对医药学的发展作出了杰出贡献。

药理学的建立与发展是与现代科学技术的发展密切相关的。在西方有关药物的知识起初亦停留在

药理学 (Materia Medica) 的阶段。到19世纪初由于化学的发展, 德国药师Sertürner于1806 年从阿片中提出吗啡, 1819年法国Magendi和他的学生Claude Bernald (1856) 分别用青蛙确定了士的宁作用于脊髓以及箭毒作用于神经肌接头, 创造了药理实验方法, 进行了药物作用部位的分析。德国Schmiedeberg (1832~1921) 开创了实验药理学, 用动物实验方法研究药物的作用, 是当时欧洲引人注意的实验药理中心, 1870年创刊了第一部药理学杂志, 对现代药理学的建立作出了巨大的贡献。1909年德国Ehrlich发表了肺炎纳明(606) 对梅毒螺旋体和锥虫感染有效, 开创了用化学合成药物治疗传染病。1935年发现了磺胺类。1942年将青霉素用于临床, 开辟了抗寄生虫病和细菌感染的药物治疗, 称为**化学治疗学**(简称化疗, Chemotherapy)。

近年来由于生物化学, 生物物理学和生理学的飞跃发展, 以及放射性同位素、精密分析仪器及电泳等新技术的应用。把药物作用原理的研究由原来的系统、器官水平, 引入到细胞、亚细胞、甚至分子与量子水平。产生了**生化药理学** (Biochemical Pharmacology)、**分子药理学** (Molecular Pharmacology)。以后又出现**药物遗传学** (Pharmacogenetics)、**免疫药理学** (Immunopharmacology) 等新的药理学分支学科。

药物治疗学 (Pharmacotherapeutics) 是以疾病为主, 着重介绍如何选择药物、用药方法及制订药物治疗方案等问题的探讨。**临床药理学** (Clinical pharmacology) 是研究药物和人体相互作用规律的一门新兴学科, 阐明药物的临床疗效、药物不良反应及其监测, 以及新药的临床评价等。

我国二十年代开始建立医药院校, 开设药理学课程。从事麻黄、防己、常山、鸦胆子等中药的研究。由于反动政权从来不重视医药卫生事业, 故进展很缓慢。新中国成立后, 我国医药卫生事业飞速发展, 药理学队伍逐渐壮大, 从解放初期约二百人发展到数千人。药物的品种和产量大幅度地增长, 质量提高, 很多药品的生产不仅能满足国内需要, 且能出口外销, 药品的价格多次降低。在发展祖国医学遗产和研制新药方面取得了显著成就。从中草药中提出镇痛药颅痛定、解痉药山莨菪碱、强心甙有羊角拗甙、黄夹甙和铃兰毒甙、抗疟药青蒿素、降血压、抗心绞痛、抗菌、避孕、中药麻醉、肌松药及提高免疫功能的中草药等。在中西医结合方面将不断取得新的成果。

第1章 机体对药物的作用——药动学

药动学是研究机体对药物处置(Drug disposition)的动态变化。即药物在体内的吸

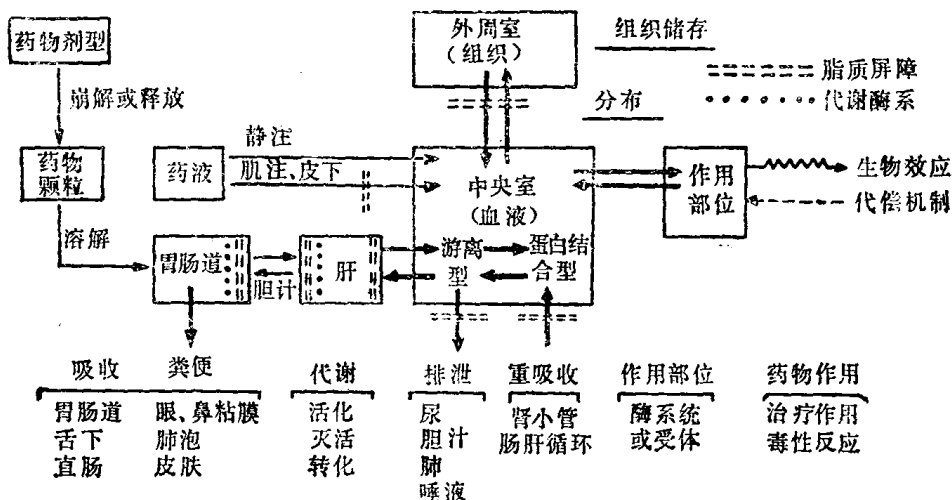


图 1-1 药物在体内的转运与转化

收、分布、代谢、排泄过程，有时也简称为药物的体内过程。其药物浓度随时间变化的规律，常可用数学方程式或参数来描述。药物在体内的吸收、分布及排泄过程称为药物转运(Transportation of drug);而代谢变化过程则称为生物转化(Biotransformation)。常把药物的代谢和排泄合称为消除(Elimination)。这些动态变化的相互关系见图1-1。

1.1 药物的转运

1.1.1 药物的跨膜转运

生物膜是细胞外表的胞浆膜(Plasma membrane)和细胞内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。药物到达作用部位且能引起药理效应，首先须通过体内的生物膜。膜的结构是以液态的脂质双分子层为基架。其中镶嵌着表在性蛋白，可伸缩活动，具吞噬、胞饮作用；另一类为内在性蛋白，贯穿整个脂膜，组成生物膜的受体、酶、载体和离子通道等。膜上还有贯穿膜内外的孔道称为膜孔，直径约4 Å。跨膜转运与药物的吸收、分布、排泄及代谢等有关。

跨膜转运的方式主要有被动转运与主动转运。

1. 被动转运(Passive transport) 药物只能由浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧。其转运速度是与膜两侧药物的浓度差(浓度梯度)的大小成正比。浓度梯度愈大，扩散愈容易。当细胞膜两侧的药物浓度达到平衡状态时就停止转运了。由于此种转运不需消耗能量，只能顺浓度差而转运，故称为被动转运。可包括简单扩散、滤过和易化扩散，见图1-2。

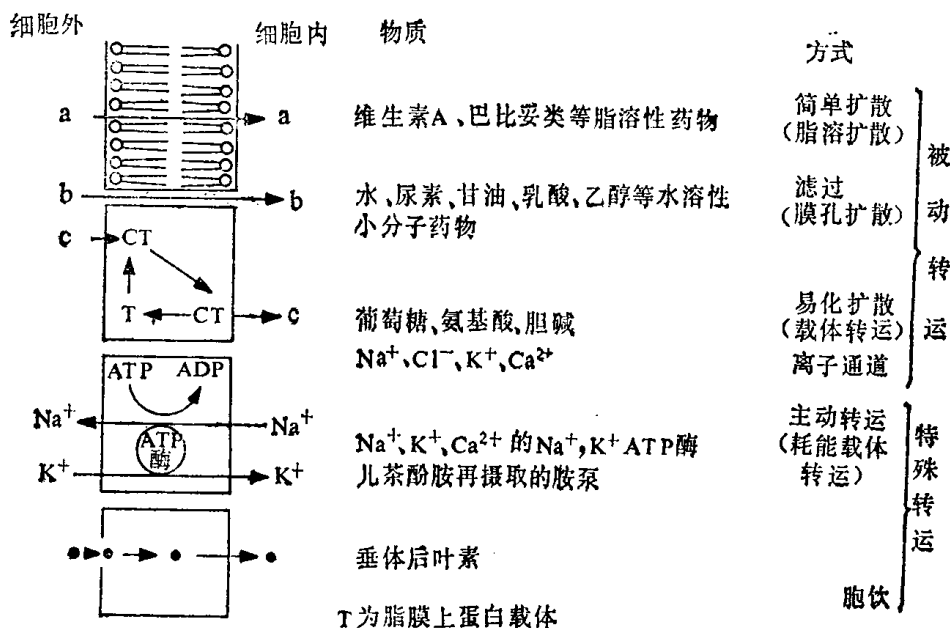


图 1-2 药物转运方式的模式图

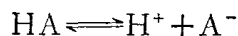
(1) **简单扩散(Simple diffusion)** 又称脂溶扩散(Lipid diffusion) 脂溶性药物可溶于脂质而通过细胞膜。药物的油/水分配系数愈大，在脂质层的浓度愈高，就愈容易

扩散。大多数药物的转运方式属简单扩散。其扩散的速度R是与药物的扩散常数D'、膜的面积A以及可扩散药物的浓度梯度(C₁-C₂)成正比；而与膜的厚度X成反比，即

$$R = D' A (C_1 - C_2) / X$$

简单扩散受药物解离度的影响很大。多数药物是弱有机酸或弱生物碱，在体液中可部分解离。解离型极性大，脂溶性小，难以扩散；而非解离型药物的极性小，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 Henderson-Hasselbach公式说明。

若以 HA 代表弱酸，B 为弱碱，则其解离常数 K_a，解离常数的负对数 pK_a 分别为：



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

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

$$\frac{1}{K_a} = \frac{1}{[H^+]} \times \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$\frac{1}{K_a} = \frac{1}{[H^+]} \times \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\log \frac{1}{K_a} = \log \frac{1}{[H^+]} + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad \log \frac{1}{K_a} = \log \frac{1}{[H^+]} + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\therefore pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} = pH + \log \frac{[\text{非解离型弱酸}]}{[\text{解离型弱酸}]}$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]} = pH + \log \frac{[\text{解离型弱碱}]}{[\text{非解离型弱碱}]}$$

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

乙酰水杨酸为弱酸 pK_a 3.5，在 pH 1.4 的胃液中解离约 0.8%，在 pH 7.4 的血浆中解离约 99.99%，见图 1-3。非解离型药物可通过胃粘膜吸收到血浆中。

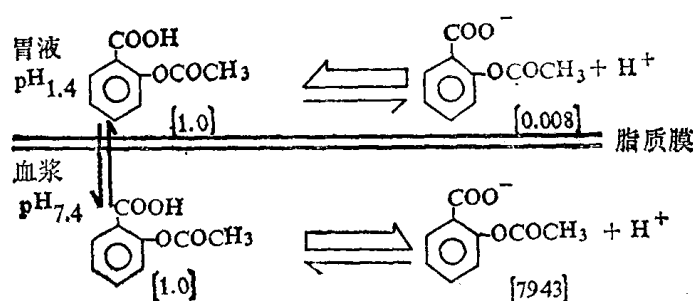


图 1-3 乙酰水杨酸在胃液和血浆平衡时的分布浓度

([] 为游离型或非游离型药物的浓度)

如弱碱利血平 pK_a 6.6，胃液 pH 1.4，肠液 pH 7.4，求利血平在胃液及肠液中非解离型药物含量 %。

$[BH^+]/[B] = \log^{-1}(pK_a - pH)$ 胃中 $[BH^+]/[B] = \log^{-1}(6.6 - 1.4) = \log^{-1}5.2 = 10^{5.2}/1$ 。非解离型药物含量 = $1/(10^{5.2} + 1) = 6.3 \times 10^{-6}$ ，故含量极少。

肠中 $[BH^+]/[B] = \log^{-1}(6.6 - 7.4) = \log^{-1}-0.8 = 0.16/1$ 。非解离型药物含量 = $1/(1 + 0.16) = 86\%$ 。

表1-1 某些弱酸和弱碱的pKa值

弱 酸		pKa		弱 碱		pKa	
羧苄青霉素	2.6	双香豆素	5.7	咖啡因	0.8	利多卡因	7.9
水杨酸	3.0	磺胺嘧啶	6.5	安定	3.3	可待因	8.2
乙酰水杨酸	3.5	呋喃妥因	7.2	氯氮革	4.6	可乐定	8.3
呋喃苯胺酸	3.9	苯巴比妥	7.4	甲氧苄氨嘧啶	6.4	阿托品	9.7
保泰松	4.5	司可巴比妥	8.0	利血平	6.6	异烟肼	10.8
烟酸	4.8	苯妥因	8.3	胍苯哒嗪	7.1	美加明	11.3

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

在生理性pH变化的范围内,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则大多数是非解离型,被动扩散较快。一般说,pKa 3~7.5的酸性药及 pKa 7~10的碱性药受 pH的影响较大。

(2) 滤过(Filtration)或膜孔扩散(Aqueous diffusion) 凡分子量小于100,直径小于4 Å (1 Å = 10⁻¹⁰m)的水溶性极性或非极性药物,可通过细胞膜的亲水膜孔扩散,如水、乙醇、尿素等。借助膜两侧的渗透压差、浓度差和电位差而扩散,后两者结合起来称为电化学差。分子量大于100~200的药物一般不易通过。

(3) 易化扩散(Facilitated diffusion) 扩散是通过细胞膜中某些特殊蛋白质进行的。某些药物如葡萄糖进入红细胞,胆碱进入胆碱能神经末梢、氨基酸等需与膜外的特异性载体结合后,引起蛋白质构形改变,将药物转运到细胞内,故称为**载体转运**(Carrier transport)。易化扩散是顺着浓度梯度转运,转运速度快,不消耗能量。与简单扩散不同的是需要特异性载体,当药物浓度过高时载体可被饱和。转运系统可被其它物质占领,表现竞争性抑制作用。

另一种易化扩散是离子通道,细胞膜上有些蛋白质与一些离子有特异亲和力,称为**离子导体**(Ionophore)。离子导体转运某种离子的能力决定于它所在膜两侧的电位差,当膜受到某种特定的神经递质的作用时,离子导体构型改变,使某离子迅速顺浓度差移动。如K⁺、Na⁺、Ca²⁺等通道。

2. 特殊转运(Specialized transport) 包括主动转运、胞饮、胞吐等。

(1) 主动转运(Active transport) 主动转运需要消耗能量;可由低浓度或低电位差的一侧转运到较高侧,故又称逆流转运(Countercurrent transport);需要膜上的特异性载体蛋白参与,如Na⁺, K⁺ ATP酶,儿茶酚胺再摄取的胺泵等。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相互间可出现竞争性抑制作用。

(2) 胞饮(Pinocytosis) 又名吞饮或入胞。某些液态蛋白质或大分子物质可被生物膜的内陷形成的小胞吞噬而进入细胞内。如垂体后叶粉剂可从鼻粘膜给药吸收。

(3) 胞吐(Exocytosis) 又名胞裂外排或出胞。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。