

高等医药院校麻醉学专业试用教材

麻醉药理学

麻醉学专业教材编写委员会 编



中国医药科技出版社

责任编辑 吴大真

高等医药院校麻醉学专业试用教材

(第四册)

麻醉药理学

郑斯聚 段世明 主编

•
中国医药科技出版社出版发行
(北京西直门外北礼士路甲38号)
山东医科大学印刷厂印刷

•
开本787×1092mm1/16 印张12¹/₄

字数:286千字 印数1-8,000

1990年9月第1版 1990年9月第1次印刷

ISBN 7-5076-0172-3/R·0169

定价:5.15元

高等医药院校麻醉学专业教材编辑委员会

主任委员(总编) 谢 荣(北京医科大学 教授)

副主任委员(副总编) 谭蕙英(北京首都医学院 教授)

李德馨(徐州医学院 兼职教授)

曾因明(徐州医学院 教授)

委 员(以下排列,均以姓氏笔画为序)

石中梁(徐州医学院 副教授)

孙大金(上海第二医科大学 教授)

因龙秋(华西医科大学 教授)

金士翱(同济医科大学 教授)

郑斯聚(沈阳军区总医院 主任医师)

郑 方(哈尔滨医科大学 教授)

范从源(徐州医学院 副教授)

林桂芳(南京医学院 副教授)

段世明(徐州医学院 副教授)

徐启明(湖南医科大学 教授)

高玉华(安徽省立医院 主任医师)

盛卓人(中国医科大学 教授)

编写说明

一、本教材是根据高等医药院校本科制麻醉学专业教学大纲编写的。全书共12章，教学时数（不包括实习）为41学时。大专制麻醉学专业和麻醉学专业证书班如果采用本教材，可根据教学时数适当压缩内容。

二、本教材是在讲授完普通药理学后讲授的，故对药理学总论不再作系统介绍，只在第一章总论中结合麻醉学作补充介绍。本书只包括与麻醉学直接或间接有关的药物的药理学。有些药物虽然与麻醉学有关，但已在普通药理学中作了详尽介绍的（如强心药等），也未包括在本书内。麻醉学专业证书班在采用本教材时，应当补充普通药理学的内容。

三、部分章的教材之后附有参考资料，是为反映该类药物当前的进展或某些尚无定论的理论问题而编写的，仅供教学参考。

四、每章之后附有《制剂》，其内容以国内产品为主。在正名之后，附以拉丁名。对剂量和用法只作原则性介绍，详细的用法请参阅麻醉学专业的《临床麻醉学》和《重症监测治疗与复苏》二本教材。

五、本书原则上都采用卫生部药典委员会办公室组织编订的《英汉、汉英药名词汇》中的药名，如Droperidol译作氟哌利多，不作氟哌啉。为方便读者，药名第一次出现时，括号内加注旧译名。个别药物仍沿用习用的名称，如Enflurane仍作安氟醚，不作恩氟烷。

目 录

第一章 总论 1	一、水合氯醛..... 49
第一节 静脉给药的药物代谢动力学及药物效应动力学 1	二、甲丙氨酯..... 49
一、静脉给药的药物代谢动力学..... 1	三、羟哌嗪..... 50
二、静脉给药的药物效应动力学..... 14	四、格鲁米特..... 50
第二节 吸入给药的药物代谢动力学及药物效应动力学 21	五、甲喹酮..... 50
一、吸入麻醉药的药物代谢动力学..... 21	第三章 麻醉性镇痛药及其拮抗药 52
二、吸入麻醉药的药物效应动力学..... 25	第一节 概述 52
第三节 影响药物作用的因素 26	第二节 阿片受体激动药 54
第二章 镇静催眠药与安定药 30	一、吗啡..... 54
第一节 巴比妥类 30	二、哌替啶和苯哌利啶..... 56
一、概述..... 30	三、芬太尼及其衍生物..... 57
二、苯巴比妥..... 34	第三节 阿片受体激动—拮抗药 59
三、其它巴比妥类..... 34	一、喷他佐辛..... 59
第二节 苯二氮草类 35	二、烯丙吗啡..... 60
一、概述..... 35	三、其它阿片受体激动—拮抗药..... 61
二、安定..... 38	第四节 阿片受体拮抗药 62
三、咪唑安定..... 39	一、纳洛酮..... 62
四、其它苯二氮草类..... 40	二、纳屈酮..... 63
五、苯二氮草类拮抗药——氟马泽尼..... 42	第四章 吸入全麻药 65
第三节 吩噻嗪类 43	第一节 概述 65
一、概述..... 43	一、历史回顾..... 65
二、氟丙嗪..... 45	二、吸入全麻药的理想条件..... 66
三、异丙嗪..... 46	三、理化性质与分类..... 66
四、其它吩噻嗪类..... 46	第二节 乙醚 69
第四节 丁酰苯类 47	第三节 氟烷 71
一、概述..... 47	第四节 甲氧氟烷 77
二、氟哌啶醇..... 47	第五节 安氟醚 78
三、氟哌利多..... 48	第六节 异氟醚 81
第五节 其它镇静催眠药 48	第七节 氧化亚氮 84

第五章 静脉全麻药 92
第一节 巴比妥类静脉全麻药 92
第二节 非巴比妥类静脉全麻药 98
一、氯胺酮..... 98
二、羟丁酸钠..... 101

三、依托咪酯	102	二、作用于胆碱受体的药物分	
四、异丙酚	103	类	136
第六章 局部麻醉药	105	第二节 拟胆碱药	137
第一节 概述	105	一、乙酰胆碱	137
一、作用特点和作用原理	105	二、氮甲酰胆碱	138
二、分类和构效关系	105	三、毛果芸香碱	138
三、体内过程	107	第三节 M胆碱受体阻滞药	139
四、影响局麻药作用的因素	108	一、阿托品	139
五、不良反应	108	二、东莨菪碱	141
第二节 常用局麻药	110	三、山莨菪碱	142
一、普鲁卡因	110	四、格隆溴铵	142
二、丁卡因	110	第四节 N ₁ 受体阻滞药(神经节	
三、利多卡因	111	阻滞药)	143
四、丁哌卡因	111	第九章 作用于肾上腺素受体的药	
五、其它局麻药	112	物	147
第七章 骨骼肌松弛药及其拮抗药	118	第一节 概述	147
第一节 概述	118	一、肾上腺素能神经及其递质	147
一、神经肌肉接头传递	118	二、肾上腺素受体	149
二、分类及作用原理	119	三、肾上腺素能神经一般作用	149
三、作用特点	119	四、药物基本作用原理	151
四、影响肌松药作用的因素	121	第二节 拟肾上腺素药	151
五、临床应用	122	一、构效关系	152
第二节 去极化型肌松药	123	二、肾上腺素	152
一、琥珀胆碱	123	三、去甲肾上腺素	155
二、其它去极化型肌松药	124	四、多巴胺	156
第三节 非去极化型肌松药	125	五、异丙肾上腺素	157
一、右旋筒箭毒碱	125	六、多巴胺丁胺	157
二、泮库溴铵	126	七、麻黄碱	158
三、维库溴铵	127	八、美芬丁胺	159
四、阿屈可林	128	九、同羟胺	159
五、其它非去极化型肌松药	129	十、苯福林	159
第四节 肌松药拮抗药	130	十一、甲氧胺	159
一、胆碱酯酶抑制药	130	第三节 肾上腺素受体阻滞药	160
二、4-氨基吡啶	131	一、 α 受体阻滞药	160
第八章 作用于胆碱受体的药物	135	酚妥拉明	160
第一节 概述	135	酚苄明	161
一、胆碱能神经的递质及其受		二、 β 受体阻滞药	161
体	135	普萘洛尔	164

纳多洛尔.....	165	三、三磷酸苷和腺苷.....	281
美托洛尔.....	165	第二节 神经节阻滞药.....	184
埃莫洛尔.....	165	一、曲咪芬.....	184
拉贝洛尔.....	165	二、六甲溴铵.....	184
第十章 钙通道阻滞药.....	170	第十二章 血浆容量扩充剂.....	185
第十一章 控制性降压药.....	178	一、右旋糖酐.....	185
第一节 血管平滑肌松弛药.....	178	二、羟乙基淀粉.....	186
一、硝普钠.....	178	三、明胶制剂.....	187
二、硝酸甘油.....	181		

第一章 总 论

作用于神经系统而使病人不感到手术疼痛的药物称为麻醉药。麻醉药的药理属于基础药理学中的神经系统药理学范畴。近年来随着现代麻醉学的飞速发展，麻醉实践除了解决手术操作时的无痛以外，还要解决围术期种种问题，包括解除病人的焦虑、紧张、恐惧，使病人安静（或神志消失），肌肉松弛，调控和保持循环、呼吸的相对稳定，减轻伤害性刺激引起躯体或植物神经的反射或应激反应，必要时还要进行降压、降温等等配合手术的进行。随着危重病人增多、手术日趋复杂冗长，麻醉恢复室和重症监测治疗也纳入了麻醉科工作范围。再加上急救复苏和疼痛治疗专业的建立，随时都涉及合理选择用药，制定用药方案的问题，否则就不能完成任务，又不能保证病人的安全。因此，麻醉（及其有关）工作中用药繁多，用药方式也较独特，所用药物又多属毒剧药，病人情况的差异也很悬殊，由于这些特点，无论药理或临床科研人员都对之进行了大量的研究并不断取得了新的成果，逐渐在药理学中形成了一个新的亚学科，即麻醉药理学。麻醉药理学较强调药理和临床的结合，成为临床药理学的一个组成部分。当然，临床药理学与基础药理学之间密切相关，不能绝然分割。具体而言，麻醉药理学主要阐明麻醉实践过程中应用各种药物的效果，这些药物在特定条件下的体内转运和转化规律，毒副反应的强度和性质以及多种药物伍用时药物之间的相互作用及其机理，并对新问世的药物作出科学的评价等。

本章主要介绍吸入给药和静脉给药的药效动力学和药代动力学的一些基本概念，有关麻醉药的具体药理学将在有关章节中阐述。

第一节 静脉给药的药物代谢动力学及药物效应动力学

一、静脉给药的药物代谢动力学

药物代谢动力学(Pharmacokinetics)简称药代动力学，是定量研究机体对药物处置(吸收、分布、代谢及排泄)动态变化规律的学科。大多数药物的治疗作用、不良反应的强度、作用时间与药物的体内过程密切相关。调节体内药量(或血药浓度)既可达到用药的预期目的，又可减少或避免不良反应。间断静脉注射，或持续静注一种或多种药物，其药物效应除取决于剂量之外，还与药物代谢动力学过程密切相关。药代动力学的研究通常是概括生物体样本药量(或整体条件下药量反应)与时间的函数关系，从而建立数学模型，导出算式，并确定有关参数，以便用数学语言定量并概括地描述药物体内过程的动态规律。根据该数学模型可以模拟、探讨并预报生物体药量(或血药浓度)的规律，进而指导合理用药、设计或优选给药方案，为临床用药提供确切而科学的依据。

(一) 房室模型

药物在体内吸收、分布、代谢及排泄都是随时间推移而变化的动态过程。线性乳突

模型 (linear mammillary model) 把机体视为一个系统, 根据药物跨过生物膜的转运速率不同, 系统之内又划分一个或若干个房室 (compartment), 其中有一个室处于中心位置, 能与其他各室进行可逆的药物转运。处于中心位置的房室叫中央室, 其余各房室统称外周室, 并假定消除仅发生在中央室, 而且吸收、分布及消除均属一级过程。房室概念与解剖学、生理学的概念不同, 它是人为地把转运速率及分布相仿的部位合并成房室, 所以它是理论上的空间组合, 是一抽象名词。房室的划分主要根据药物对组织的亲和力、蛋白结合率以及组织、器官的血流量、生物膜的通透性等因素而定。一般认为中央室包括血液以及血流丰富的组织器官, 例如肝、肾、心、脑及腺体等; 外周室包括脂肪、皮肤及静止状态的肌肉组织等。其中脑组织对脂溶性高的药物可视为中央室, 对脂溶性低、极性高的药物则划为外周室。药物进入循环后, 向全身分布, 很快地 (通常 1~2 分钟) 各组织、器官的药量达到动态平衡, 形成单一单元, 于是整个机体可视为单一房室, 称之为“一房室 (或一室) 模型”。若在平衡之前有较快的转运过程, 然后逐渐与各组织、器官之间达到动态平衡, 此时就应把机体视为多房室模型, 如二房室 (或二室) 模型、三房室 (或三室) 模型等 (图 W-1-1)。

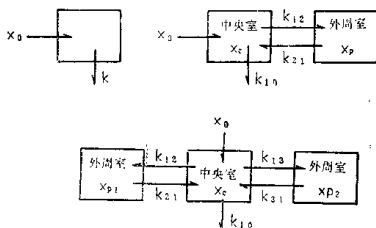


图 W-1-1 线性乳房房室模型示意图

x_c 、 x_{p1} 、 x_{p2} : 中央室、外周室的药量, x_0 : 给予的药量

k_{12} 、 k_{21} 、 k_{13} 、 k_{31} : 药物按一级动力学转运的速率常数; k 、 k_{10} : 药物按一级动力消除的速率常数

(二) 细胞膜的结构与药物的转运

药物达到作用部位产生药理效应, 必须先通过一层或几层细胞膜。麻醉药和麻醉作用机理也无不与细胞膜的结构和功能密切相关。细胞膜主要由类脂 (磷脂为主) 和蛋白质组成, 此外还含有胆固醇、核酸、涎酸和糖。其分子结构的模式, 一般认为是“液态镶嵌模型”。生物膜是可塑的、流动的、嵌有蛋白质的类脂双层分子的膜状结构。两层类脂分子是细胞膜的基架, 每一类脂分子一端为亲水端, 另一端为疏水端。由磷脂甘油基团形成的亲水端都向着膜的表面; 脂肪酸碳链是疏水端, 朝向膜的中央。蛋白质镶嵌于类脂双层分子之间者称为“镶嵌蛋白质”, 附在类脂双层分子层的内面者称为“附着蛋白质”。镶嵌蛋白质具有很多重要功能, 如转运膜内外物质的载体, 药物或激素作用

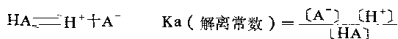
的受体,催化作用的酶,具有个体特异性的抗原等。附着蛋白质的功能则与吞噬、胞饮等作用有关。由于膜的一类脂双分子层处于液态,所以镶嵌蛋白质可在膜的一类脂双层分子中移动。类脂分子、蛋白质空间分布与膜功能的变化有密切联系。

细胞膜对物质的转运方式主要分为被动转运 (passive transport) 和特异转运 (specialized transport) 两种方式。

1. 被动转运 药物从细胞膜高浓度一侧向低浓度一侧的顺浓度差转运,称为被动转运。这种转运不耗能,没有饱和和限速的影响,也不受其他转运物质的竞争性制约。膜的两侧只要存在浓度差,药物的转运就不会停止。被动转运一般分为简单扩散和滤过。

简单扩散又称脂溶扩散,主要受药物的脂溶性和极性等因素的影响。药物的脂溶性高、极性低,就容易直接溶于膜的脂质中,容易通过细胞膜。大多数药物属弱电解质,或为有机弱酸,或为有机弱碱。在体液中,药物的解离型和非解离型处在动态平衡之中。非解离型的药物比解离型的脂溶性高、极性小,易通过细胞膜。因此在考虑药物扩散的速率时,除观察药物非解离型的脂溶性外,还要了解非解离型与解离型的浓度比,这个比值取决于药物的性质、其pKa及环境的pH值。可用Henderson-Hasselbach公式说明。

以弱酸性药物为例:



$$\text{整理,取对数} \quad \log [\text{H}^+] = \log \text{Ka} + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$\text{令 } \text{pH} = -\log [\text{H}^+] \quad \text{pKa} = -\log \text{Ka}$$

$$\text{则 } \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \dots\dots\dots (1-1)$$

设药物解离50%时,根据(1-1)式则pKa=pH。所以pKa是药物解离常数的负对数,其值等于药物解离50%时溶液的pH值。

将(1-1)式整理,去对数

$$10^{\text{pH}-\text{pKa}} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \frac{[\text{解离型}]}{[\text{非解离型}]} \dots\dots\dots (1-2)$$

同理,弱碱性药物

$$10^{\text{pKa}-\text{pH}} = \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = \frac{[\text{解离型}]}{[\text{非解离型}]} \dots\dots\dots (1-3)$$

从(1-2)和(1-3)式可见,溶液的pH与药物的pKa之差呈算术级数改变时,药物的解离型与非解离型浓度之比呈几何级数改变,即溶液pH明显影响药物的解离度。体液pH的改变明显影响药物的转运(吸收、分布、排泄)。就pKa而言,不同药物的pKa不同,在同一体液条件下解离度不同,进入靶细胞的量不同,产生的效应强度也不同。

弱酸(碱)性药物在不同的pH条件下,药物总浓度比值可用下列公式计算,以估算药物的转运及分布。

弱酸性药物:

$$\text{总浓度比} = \frac{1 + \text{antilog}(\text{pH}_1 - \text{pKa})}{1 + \text{antilog}(\text{pH}_2 - \text{pKa})} \dots\dots\dots (1-4)$$

弱碱性药物:

$$\text{总浓度比} = \frac{1 + \text{antilog}(\text{pKa} - \text{pH}_1)}{1 + \text{antilog}(\text{pKa} - \text{pH}_2)} \dots\dots\dots (1-5)$$

例如: 弱碱性药物吗啡(pKa=8)中毒时, 求胃(pH=1.4)和血液(pH=7.4)药物的浓度比? 根据(1-5)式: 总浓度比 = $\frac{1 + \text{antilog}(8 - 1.4)}{1 + \text{antilog}(8 - 7.4)}$ = 79.9万(倍), 即胃和血液

中的药物达到动态平衡时, 胃内药物浓度是血液中的79.9万倍(理论值)。

药物的pKa与其酸(碱)强度相关: 弱酸性药物的pKa越小, 则酸性越强; 弱碱性药物的pKa越大, 则碱性越强。应该指出, 药物的简单扩散并非一定受体液pH的影响。极弱或极强的酸(碱)性药物在生理范围内, pH的改变对药物的解离度影响不大, pKa=3~7的弱酸性药物及pKa=7~11的弱碱性药物, 简单扩散易受生理pH变化的影响。

滤过又称膜孔扩散, 主要与药物分子大小有关。不论极性或非极性物质, 只要分子小又是水溶性的, 都可以借助细胞膜两侧流体静压或渗透压差进行扩散, 如肾小球的滤过等。

2. 特异转运 其特点是药物先与膜的某种成分相互作用, 形成复合物, 再借助载体或转运酶系统从膜的一侧移向膜的另一侧, 然后将药物释入液相基质。载体对药物有特异的选择性, 两种药物如结构相似, 伍用时可出现竞争性抑制。当被转运的底物浓度高至一定程度时, 转运系统即达饱和。特异转运可分为三种类型。

(1) 主动转运(active transport): 又称耗能载体转运或膜泵转运。这是逆浓度差的“上坡”转运, 消耗能量。载体是一种蛋白质或脂蛋白或特异性通道的蛋白质, 它们具有高度特异性, 只能转运特定的物质, 例如钠泵、钙泵等。肾小管上皮向管腔分泌弱酸、弱碱性药物, 以及肝细胞将某药分泌入胆汁等, 都属主动转运过程。

(2) 易化转运: 又称易化扩散(facilitated diffusion)而且是不耗能的顺浓度差扩散。必需依赖载体, 而且特异性高, 可以饱和, 又可出现竞争性抑制。机体细胞摄取葡萄糖或某些氨基酸是通过易化转运完成的。

(3) 胞饮(pinocytosis)和胞吐(exocytosis): 是不需载体参与的主动转运方式。胞饮是指细胞膜的某些蛋白质对一些高分子物质具有特殊亲和力, 此物质附着在细胞膜上, 然后膜的一部分内陷, 并形成小泡, 再进行消化、吸收的过程。胞吐是指细胞拟将某物质排出时, 也是在细胞内先形成小泡, 小泡与细胞膜接触、融合, 并形成小孔道, 泡内物质经此孔道排出细胞外的过程。例如腺细胞的分泌和神经递质的释放等。胞饮和胞吐都是耗能过程。

(三) 药代动力学的速率过程

药代动力学的研究直接涉及药物通过细胞膜的量及其转运速率。药物跨膜转运或在机体内消除, 其药量变化的微分方程:

$$\frac{dx}{dt} = -kX^n \dots\dots\dots (1-6)$$

x : 药量; t : 时间; k : 跨膜转运(或消除)的速率常数; $n=1$ 时为一级动力学过程; $n=0$ 为零级动力学过程; 负号: 药量随时间延长而减少。

一级动力学过程($n=1$), 则(1-6)式写成:

$$\frac{dx}{dt} = -kX \quad \dots\dots(1-7)$$

积分, 整理得:

$$X_t = X_0 e^{-kt} \quad \dots\dots(1-8)$$

X_0 : 初始的药量; X_t : t 时刻的药量。从上式可见, 药量的变化与初始药量成正比。药物跨膜转运或消除, 随时间的延长, 药物的量呈指数衰减。对(1-8)式取对数得:

$$\log X_t = \log X_0 - \frac{k}{2.3026} t \quad \dots\dots(1-9)$$

如以 X_t 对 t 在半对数纸作图, 则可得一条直线, 直线的斜率 $b = -\frac{k}{2.3026}$ 。 k 是

项比例常数或转运速率常数或消除速率常数。 $k = -\ln \frac{X_t}{X_0} / t$, 含意是单位时间内转运或消除的份数。在一定范围内, 初始量越大, 单位时间内转运或消除的绝对量越大。

零级动力学过程($n=0$), 则(1-6)式改写成:

$$\frac{dx}{dt} = -k \quad \dots\dots(1-10)$$

积分, 整理:

$$X_t = X_0 - kt \quad \dots\dots(1-11)$$

从(1-10), (1-11)式可见, 药量的变化是一常数, 药物跨膜转运或消除随时间的延长呈恒量衰减。 X_t 对 t 作图在普通坐标纸上呈一直线, 斜率 $b = -k$, $k = (X_0 - X_t) / t$, 即单位时间内转运或消除恒量的药物。

(四)药物的吸收

吸收是指药物从给药部位进入血循环的过程。除直接注入血管内之外, 给药后直至出现全身作用之前, 都要经细胞膜的转运被吸收入血。吸收速率和吸收程度直接影响血药浓度和药物作用强度。

影响吸收的因素甚多, 诸如药物的理化性质、剂型、给药途径、给药部位的血流量以及病理状态等。多数情况下, 溶解的药物以被动转运的方式吸收。脂溶性大、极性小、分子量不大的药物易跨过生物膜, 跨膜转运的速率与细胞膜两侧的浓度差成正比。凡能增加两侧浓度差者, 则可增加吸收, 例如药物跨膜后或被血流所移走, 或与蛋白质结合, 或溶于脂质中等都可增加吸收。极性大的药物难以通过细胞膜, 吸收取决于膜的通透性, 肌肉注射, 如水相作溶剂, 脂溶性高的药物吸收快而完全; 如以有机溶剂助溶(加入丙二醇等), 吸收比等剂量的口服还要慢, 且不完全, 例如安定注射液, 其原因可能是由于给药部位形成药物沉淀所致。休克状态下, 由于微循环障碍, 肌肉注射后吸收差, 宜采用静脉给药。

口服给药, 除上述影响吸收的因素外, 尚与片剂的崩解速度、胃的排空、肠的蠕动、药物的伍用、肠内和肝内药物的代谢等有关。虽然弱酸性药物在酸性胃液中非解离

型占优势，易于吸收，但由于小肠表面面积大，血流丰富等原因，药物大部分仍在肠道吸收。

某些药物口服后，经肠壁或（和）肝内药物代谢酶的作用，进入体循环的药量减少，这一现象称为首过效应（firstpass effect），又称第一关卡效应。

生物利用度（bioavailability）的含义应包括吸收速率和吸收程度。但实际工作中生物利用度常常只用来说明药物吸收的程度或药物进入全身循环的量。口服给药后，运入体循环量常小于所给剂量，其原因是：一些水溶性差的药物剂型，达到结肠前仅释放了一部分药物；极性大的药物吸收受到了限制；有些药物存在着明显的首过效应等等。血管外给药的生物利用度（F）常根据血药浓度-时间曲线下总面积（area under the curve, AUC）与静注同剂量的曲线下总面积之比来估算：

$$F = \frac{\int_0^{\infty} cdt \text{ (口服)}}{\int_0^{\infty} cdt \text{ (静注)}} \times 100\% = \frac{AUC \text{ (口服)}}{AUC \text{ (静注)}} \times 100\% \dots \dots (1-12)$$

（五）药物的分布

药物被吸收入血液循环后，随血液输送到各组织、器官。药物在各组织器官的分布常具有选择性，即药物在体内的分布是不均一的，但处于动态平衡，随药物的吸收与消除不断变化着。虽然药物的分布并非全然与药理作用平行，但药理作用强度取决于药物在靶细胞的浓度。一般地说，药物血药浓度或剂量与药物效应成正比。研究药物在血液中的分布及血药浓度随时间而变化的规律是药代动力学的主要目的。了解药物分布，不但可指导合理用药，而且可警惕不良反应的发生。

1. 表现分布容积（apparent volume of distribution）：分布容积（ V_d ）系指药物在体内达到平衡时，体内药量（X）与血药浓度（C）的比值。

$$V_d = \frac{X}{C} \dots \dots (1-13)$$

此容积无直接的生理含义，也不代表真实的容积，只是表示药物在体内分布的广窄程度，故称表现分布容积。 V_d 不但在药代动力学中是一项重要而有用的基本参数，而且可以表示房室大小的理论性容积，例如二室模型中的中央室表现分布容积（ V_c ）和机体表现分布容积（ V_b ）。药物 V_d 的大小取决于药物的理化性质、药物在各组织间的分配系数，与血浆蛋白或组织蛋白的结合率等。如果将药物的 V_d 与体液数据相比较，也可大致推测药物在体内分布情况。70kg的人体，总含水量约为40~46L，其中血浆3L，细胞外液和细胞内液分别为13~16L和25~28L。如果算得 $V_d=5L$ ，则提示药物基本分布在血液中；如为10~20L，则主要分在细胞外液中；如为40L，主要分布在细胞内外液中；如为100~200L，则提示药物大量分布或贮存在组织内或某些器官中。

2. 影响药物在体内分布的因素：影响分布的因素很多，诸如药物本身的理化性质、组织器官的血流量、组织的亲和力等。

（1）药物与血浆蛋白结合：大多数药物进入血循环后，不同程度地与血浆蛋白（主要是白蛋白）结合，这种结合是可逆的，呈动态平衡。只有游离型的药物（未结合的）才能跨过生物膜进一步被转运，或与靶细胞结合，或被代谢，或被排泄等。所以与

血浆蛋白结合后，药物暂时失去活性，是一种暂时贮存形式。药物与血浆蛋白的结合有利于吸收，但不利于进一步转运。

蛋白结合率系指治疗剂量下血浆蛋白与药物结合的百分率。血浆蛋白与药物的结合有一定的限量。药物与血浆蛋白结合达到饱和后，继续增加剂量，游离药物浓度会迅速上升，作用虽增强，但毒性也增加。血浆蛋白减少或变性时，虽常用剂量也可因游离型增加，而引起药物逾量的效应，甚至中毒。此外，与血浆蛋白结合力强的药物可以置换与血浆蛋白结合力弱的药物。如同时伍用两种结合率高、 V_d 小及消除慢的药物，彼此间可出现明显的竞争性抑制，从而增强药物的效应，甚至导致毒性反应。例如双香豆素与保泰松的蛋白结合率分别为99%和98%，后者可将前者从血浆蛋白中置换出来，使双香豆素游离型增加，以致抗凝作用增强，从而引起出血不止。

(2) 脂肪组织的贮积作用：体内脂肪总量相对较多，脂溶性高的药物分布到脂肪组织后往往有相当部分被贮存，从而影响药理作用。例如弱酸性药物硫喷妥，其脂溶性高， $pK_a=7.6$ ，在血浆中非解离型多，易通过生物膜，由于脑的血流量($70ml \cdot min^{-1} \cdot 100g组织^{-1}$)比脂肪血流量($1ml \cdot min^{-1} \cdot 100g组织^{-1}$)高，静脉注射后硫喷妥迅速分布到脑组织而产生麻醉作用。但由于脂肪组织的量大，又能摄取脂溶性药物，所以药物逐渐从脑中向脂肪中转移，并被贮存起来，这一过程称为“再分布”(redistribution)。此后脂肪组织释放的硫喷妥虽不足以产生深度的麻醉作用，但却可使病人长时间不能苏醒。

(3) 各种屏障对药物分布的影响

血脑屏障：脑毛细血管内皮细胞连接紧密，外表又被星形胶质细胞包围，这就在血浆与脑细胞外液之间形成一道屏障。脉络丛也相仿，将血浆与脑脊液分开。只有脂溶性高的非解离型物质才容易通过血脑屏障。大分子或极性高的药物很难进入中枢神经系统。延髓催吐化学感受区及下丘脑处血脑屏障薄弱，易受一些药物的影响，不少药物的不良反应(如恶心、呕吐)与此有关。

胎盘屏障：是由胎盘将母体与胎儿血液隔开的屏障。胎盘对药物的转运与一般生物膜无明显差异。妊娠后期比前期更有利于药物的转运。因此应注意一些药物对胎儿的作用，有引起胎儿中毒及畸形的可能。

(4) 体液pH对药物分布的影响：体液pH直接影响一些药物的解离度，弱酸性药物在酸性条件下解离型少，非解离型多，有利于药物转运；在碱性条件下解离型多，不利于转运。因此弱酸性药物一般趋向于集结在pH较高的一侧；弱碱性药物则与弱酸性药物相反，集结于pH低的一侧。细胞内液pH(7.0)低于细胞外液(pH=7.4)，所以弱酸性药物在细胞外液浓度较高，弱碱性药物在细胞内浓度就略高。例如，弱酸性药物苯巴比妥($pK_a=7.3$)细胞外液的药物浓度是细胞内的2.51倍(公式1—4)。当苯巴比妥中毒时，口服或静滴碳酸氢钠碱化血液，可促进药物自细胞内转运到细胞外，有利于排泄。

(六) 药物的消除

药物的起效取决于药物的吸收和分布；药物的作用强度取决于药物在靶细胞的浓度；药物作用的终止取决于药物的消除。药物的消除包括药物的代谢(生物转化)及排

泄。绝大多数药物经生物转化失去药理活性，同时其水溶性和极性增加，有利于最终排出体外。机体中不少脏器和组织含有某些非特异酶系参与药物代谢，但以肝脏转化外源性化合物最为重要。

机体代谢药物的方式有氧化、还原、分解和结合等方式。药物代谢的过程并非千篇一律，而是以不同的方式在不同组织中同时或先后进行。一般分为两个时相：第一时相包括氧化、还原或分解。经第一时相代谢，多数药物失活，分子极性增加，易于排泄。某些药物经第一时相代谢后，中间代谢产物具有母体样药理活性；某些药物原无药理活性，经代谢后表现药理活性，或形成毒性代谢产物。第二时相将第一时相的代谢产物或药物原形与体内一些物质（葡萄糖醛酸、甘氨酸、硫酸、乙酰基等）相结合，使药物灭活，极性和水溶性增加，利于排泄。

药物代谢有赖于体内各种酶系的催化作用。催化药物代谢的酶系大致可分成三种：①微粒体酶系；②非微粒体酶系，如线粒体，细胞浆和血浆中的多种酶系；③肠道菌丛的酶系统。微粒体酶系在肝外某些组织细胞中也存在，但以肝脏中的最重要。药物以及其他外源性物质的代谢主要是经肝脏细胞光面内质网的微粒体酶的催化完成的，目前已知200多种药物的代谢与此酶有关，故又称肝药酶，其中以细胞色素P-450最重要，P-450是一个含铁的酶。肝药酶作用的专一性低，活性有限，达到极限后数种药物之间可产生竞争性抑制现象。此酶个体差异大，除先天遗传差异外，还受生理、病理及营养等因素的影响。例如新生儿、早产儿缺乏此酶，低蛋白饮食的雌性鼠肝药酶活性下降，肝病病人的肝药酶活性也下降。一些药物可诱导肝药酶的数量或活性增加，称为酶诱导作用（enzyme induction），例如苯巴比妥、苯妥英等。另一些药物可抑制酶的活性，称为酶抑制作用（enzyme inhibition），例如氯霉素、保泰松等。与酶诱导药伍用可能加快药物的代谢，使药理作用减弱，作用时间缩短，例如苯巴妥使双香豆素血药浓度下降及凝血酶原时间缩短。与酶抑制药伍用可能使药物代谢延缓，药理作用增强，作用时间延长，例如氯霉素可使苯妥英或甲糖宁血药浓度上升，甚至可引起毒性反应。与酶诱导药伍用，虽可出现药物作用减弱，但停用诱导药可产生对药物敏感性增加的现象。苯巴比妥自身诱导酶的作用可能是其产生耐受性的机理之一。

药物的排泄是药物作用彻底消除的过程。肾脏是主要排泄器官，某些药物也可由胆系、肺、乳腺、汗腺排泄。药物的肾脏排泄与肾小球滤过、肾小管主动分泌和重吸收有密切关系。肾功能欠佳时，可根据病人的肌酐清除率调整一些药物的剂量和给药时间的间隔。肾小管的重吸收可使药物在肾小管部位浓缩，药物浓度增加，有利于一些药物治疗泌尿系统的感染，但有些药物浓度增加后，可加重肾小管的损害。脂溶性高的药物，因肾小管浓缩作用可增加重吸收，减慢排泄。近曲小管通过不同的通道分泌弱酸性、弱碱性药物。如伍用经同一通道分泌的药物，可产生竞争性抑制，例如丙磺舒抑制青霉素类在近曲小管的分泌而使青霉素排泄减慢。碱化尿液可加速弱酸性药物的排泄，酸化尿液则加速弱碱性药物排泄。

药物经胆汁排泄时，一些药物被小肠重吸收进入血循环，称为肝肠循环。这一循环可延缓药物的排泄。

清除率（clearance, Cl）是药代动力学中一个重要参数，用以衡量机体对药物消

除的能力。器官清除率、消除速率 (rate of elimination) 及摄取率 (extraction rate, E) 三者有不同的含义, 又有密切的关系。

器官消除速率系指药物进入和离开该器官的速率之差, 即单位时间消除的药量 ($\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$)。

$$\text{消除速率} = Q(C_A - C_V) \quad \dots\dots (1-14)$$

Q: 通过该器官的血流速度 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$); C_A 、 C_V 分别代表进入该器官的动脉血药浓度及离开该器官的静脉血药浓度。

器官摄取率 (E): 表示流速恒定情况下, 该器官对某药清除的效率;

$$E = \frac{Q(C_A - C_V)}{C_A} \quad \dots\dots (1-15)$$

当某药通过该器官时, 如 $C_A = C_V$, 则 $E = 0$, 说明该器官不能消除某药; 反之, 若某器官对通过的某药几乎全部清除, 即 C_V 趋近于零, 那末 E 值接近于 1。

器官清除率系指某器官在单位时间内能将多少体积血浆中的药物全部清除, 单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 。其值等于该器官摄取率 (E) 和血流速度 (Q) 之积。

$$Cl = E \cdot Q = \frac{Q(C_A - C_V)}{C_A} \quad \dots\dots (1-16)$$

从上式可见清除率等于消除速率与血药浓度的比值。

全身清除率 (systemic clearance, Cl_s) 应等于全身消除速率与血药浓度的比值

$$Cl_s = \frac{dx}{dt} / C_t \quad \dots\dots (1-17)$$

如对上式时间 t 从 0 至 ∞ 进行积分得:

$$Cl_s = \frac{\int_0^{\infty} \frac{dx}{dt} dt}{\int_0^{\infty} C_t dt} = \frac{X_0}{AUC} \quad \dots\dots (1-18)$$

符合一室模型的药物, 静注后 $AUC = \frac{C_0}{K}$, 因 $C_0 = \frac{X_0}{V_d}$, 所以 (1-18) 式可改写为

$$Cl_s = V_d \cdot k$$

肝清除率 (hepatic clearance, Cl_H) 应等于肝摄取率 (E_H) 与肝血流速度 (Q_H) 之积

$$Cl_H = Q_H \cdot E_H \quad \dots\dots (1-19)$$

肝内在清除率 (intrinsic clearance) 反映肝脏不可逆地移去药物的最大能力, 且不受肝血流影响。提高肝药酶活性可增加肝内在清除率, 增加肝摄取率。肝内在清除率与肝摄取率、肝清除率的关系见图 IV-1-2。从图可见对于内在清除率低的药物, 如增加肝药酶活性, 肝摄取率几乎按比例增加, 对具有高内在清除率 ($>15\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$) 的药物, 增加肝药酶活性, 肝摄取率无明显增加。

肝摄取率，肝清除率与肝血流的关系见图 IV-1-3。对具有低摄取率的药物 (<0.3)，如肝血流增加，肝清除率增加不明显；对具有高摄取率的药物 (>0.7)，肝清除率随肝血流增加而明显增加。

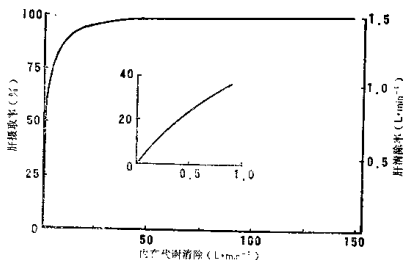


图 IV-1-2 增加肝内在清除率对肝摄取率，肝清除率的影响 (肝血流 $1.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$)

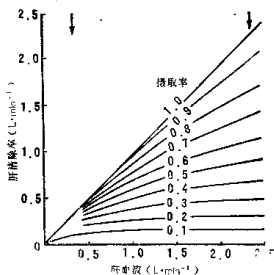


图 IV-1-3 增加肝血流对具有不同摄取率的药物的肝清除率的影响 (箭头所示肝血流生理范围)