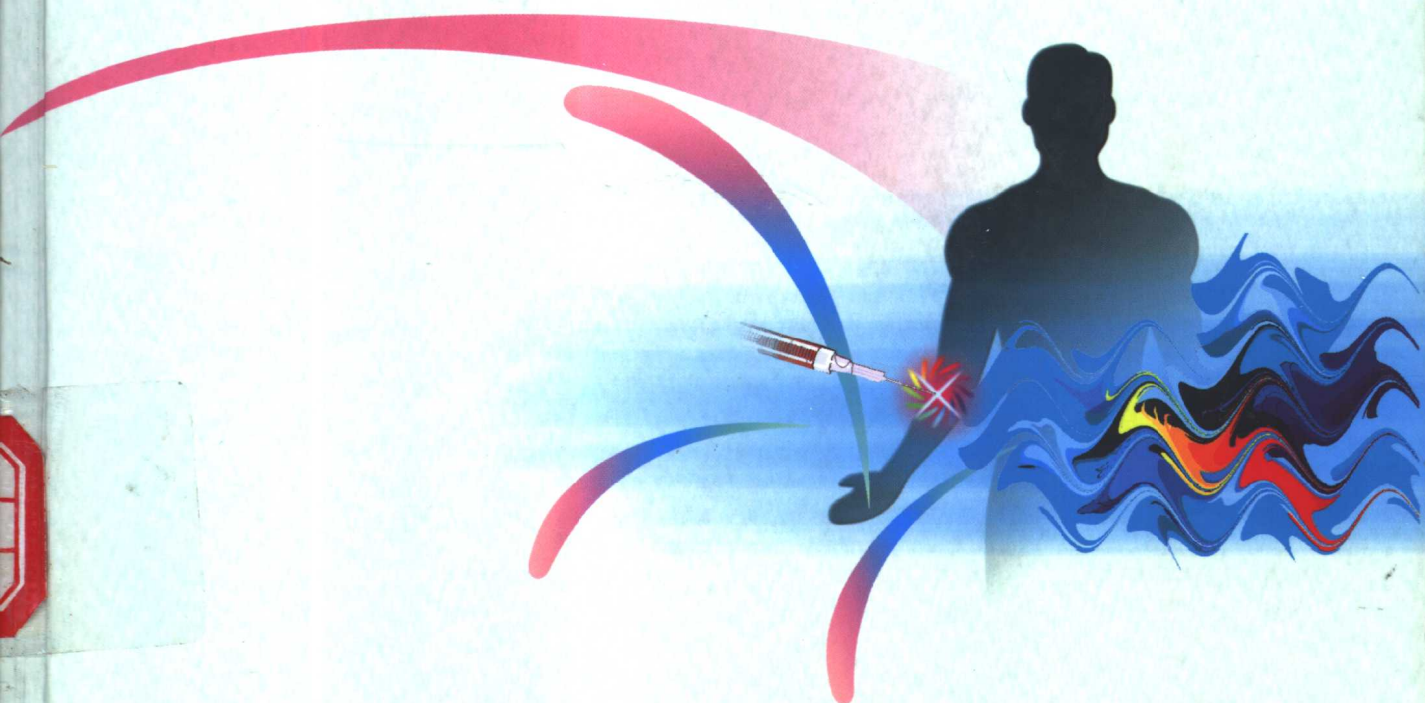




静脉麻醉 与 药物输注学

JINGMAI MAZUI YU YAOWU SHUZHUXUE

主 编 / 王若松



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

116678

JINGMAIMAZUIYUYAOWUSHUZHUXUE

静脉麻醉 与药物输注学

JINGMAIMAZUI YU YAOWUSHUZHUXUE

主 编 王若松

副主编 刘中华 何 静

编写人员(以姓氏笔画为序排列)

王若松	邓庆华	石 磊	刘中华	阮聘仙
孙 强	任永功	何 静	吴群林	陈宇柯
杨 铮	林日辉	单桂秋	施 冲	张兴安
郝文斌	郭文军	徐 波	聂 煌	颜元清
魏润琦	戴永忠	戴建强		



人 民 军 医 出 版 社

People's Military Medical Publisher

（平） 9787509105115

JINGMAIMAZUIYUYAOWUSHUZHUXUE

图书在版编目(CIP)数据

静脉麻醉与药物输注学/王若松主编. —北京:人民军医出版社,2001. 10
ISBN 7-80157-273-4

I. 静… II. 王… III. 静脉麻醉-基本知识 IV. R614. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 25652 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

潮河印刷厂印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16 • 印张:19.75 • 字数:455 千字

2001 年 10 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4500 定价:35.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书系统阐述了静脉麻醉药物的基本原理与临床应用、静脉麻醉用药输注技术等。具体包括药代动力学和药效动力学基础,靶控输注及全静脉麻醉,麻醉深度监测,静脉麻醉药、阿片受体激动剂和拮抗剂、神经肌肉阻滞药、血管活性药物、利尿药的基本原理与临床应用,小儿、老人静脉麻醉用药,及心肺脑复苏静脉用药等。内容新颖,语言精练,理论紧密结合实际,是麻醉科医师尤其是中高级从事麻醉基础研究与临床实际工作人员的重要参考书。

读者对象:麻醉科医师、研究生及从事麻醉药物研究工作者。

责任编辑 靳纯桥 杨 扬

《静脉麻醉与药物输注学》

JINGMAIMAZUI YU YAOWUSHUZHUXUE

目 录

第一章	药代动力学和药效动力学基础	(1)
第一节	药代动力学	(1)
第二节	药效动力学	(18)
第二章	靶控输注及全静脉麻醉	(28)
第一节	靶控输注的方法与应用	(28)
第二节	全静脉麻醉	(44)
第三章	麻醉深度监测	(55)
第一节	麻醉的定义与分期	(55)
第二节	麻醉中的知晓、记忆和回忆	(57)
第三节	麻醉深度监测	(58)
第四节	监测麻醉深度的理想方法	(66)
第四章	静脉麻醉药	(68)
第一节	巴比妥类药	(68)
第二节	苯二氮草类药	(83)
第三节	异丙酚	(95)
第四节	氯胺酮	(105)
第五节	依托咪酯	(113)
第六节	甾类	(115)
第七节	羟丁酸钠	(120)
第八节	丙泮尼地	(122)
第九节	α_2 肾上腺素能受体激动剂	(123)

第五章	阿片受体激动剂和拮抗剂	(129)
第一节	阿片受体生理学	(129)
第二节	阿片类药物的历史	(134)
第三节	阿片药的结构-活性关系	(135)
第四节	阿片激动剂	(135)
第五节	阿片激动-拮抗剂	(149)
第六节	阿片拮抗剂	(152)
第七节	阿片类药的输注	(154)
第八节	阿片类药在病人自控镇痛中的应用	(158)
第六章	神经肌肉阻滞药	(164)
第一节	概述	(164)
第二节	去极化肌松药	(167)
第三节	非去极化肌松药	(170)
第四节	长效非去极化肌松药	(174)
第五节	中效非去极化肌松药	(176)
第六节	短效非去极化肌松药	(182)
第七节	肌松药的输注	(183)
第七章	静脉麻醉的特殊问题	(190)
第一节	静脉麻醉药物相互作用	(190)
第二节	神经安定镇痛	(197)
第三节	静脉麻醉中普鲁卡因输注	(199)
第四节	利多卡因静脉输注	(202)
第八章	小儿静脉麻醉用药	(206)
第九章	老年人静脉麻醉用药	(216)
第十章	血管活性药物	(224)
第一节	心血管生理	(224)
第二节	正性肌力药	(227)
第三节	血管加压药	(237)
第四节	血管扩张药	(243)
第五节	负性肌力和负性频率药	(252)
第六节	合理选用血管活性药物	(261)
第十一章	利尿药	(264)

第十二章	血液成分及其代用品	(274)
第一节	全血	(274)
第二节	血细胞成分	(276)
第三节	血浆及血浆蛋白制剂	(280)
第四节	血液代用品及通用型血	(285)
第五节	血浆代用品	(286)
第十三章	心肺脑复苏静脉用药	(300)
附录	STELPUMP 使用说明	(305)

第一章 药代动力学和药效动力学基础

第一节 药代动力学

药代动力学(pharmacokinetics)是定量研究药物及其代谢产物在体内吸收、分布、生物转化(或代谢)及排泄过程的科学,简称药动学。其应用动力学原理,研究药物在机体内存在的位置、浓度随时间变化的规律及其影响因素以及这些规律对药物效应的影响。对于作用可逆的药物,其在作用部位的浓度与药理作用的强度和持续时间直接相关,因此,可以用数学方程式定量地预测药物的体内过程及药理效应,但通常难以测得作用部位药物的含量或浓度,而是测定血浆、血清、全血或尿液、唾液等体液中药物浓度,通过药动学参数阐明药物体内过程的规律。掌握药代动力学原理,便于临床医师正确解释血药浓度测定结果,根据不同患者的药动学特征,选择和调整药物的剂量及给药方案,实现用药个体化,从而获得最佳疗效。尤其对于个体差异大、安全范围较窄的药物,药代动力学研究对临床用药更具重要的指导意义。这便是药代动力学与临床药学的结合,即临床药动学(clinical pharmacokinetics)。

一、药物的跨膜转运

(一)细胞膜的结构

药物进入机体循环和到达作用部位产生药理效应,均需经过细胞膜(或质膜)的转运。细胞外表的质膜和细胞中各种细胞器的亚细胞膜系统统称为生物膜。这些膜参与机体的生命活动和药物的药理效应。细胞膜由内、

中、外三层组成,内层和外层为单层蛋白质分子(周边蛋白, peripheral protein),中层是嵌有小球状蛋白质分子(整合蛋白, integrate protein)的双层脂质分子结构。膜的蛋白质由极性和非极性两类氨基酸组成,非极性氨基酸位于双层脂质内部,极性氨基酸位于膜的表面,外层蛋白质的组成与细胞膜的极性有关。单层的蛋白质分子可与膜的脂质分子特异性结合构成脂蛋白,或与某些糖链结合构成糖蛋白。某些膜蛋白可作为药物通过细胞膜的载体,称为转运膜蛋白(transmembrane protein),某些膜蛋白则作为药物的受体,还有一些整合蛋白参与细胞膜特异性离子通道的构成和调节。

构成细胞膜的脂质包括高极性的磷脂和低极性的糖脂及胆固醇,磷脂含饱和与不饱和脂肪酸,其中不饱和脂肪酸使细胞膜具有液体流动性,膜的不饱和脂肪酸组成越多,其通透性也越高。胆固醇参与疏水相的形成而妨碍非脂溶性物质透过细胞膜。

(二)药物跨膜转运机制

药物的吸收、分布、代谢和排泄过程都涉及跨膜转运,药物的跨膜转运包括被动转运和特殊转运。

1. 被动转运(passive transport) 即药物自高浓度一侧向低浓度侧的转运。这种转运不耗能,无饱和现象,且不受其它转运物质的竞争性抑制。被动转运分为简单扩散和滤过。

(1)简单扩散(simple diffusion):又称非离子扩散(non-ionic diffusion)。对于非电解质,扩散速度取决于膜两侧的浓度梯度、药物的脂/水分配系数及药物在膜内的扩散速度,脂/水分配系数越大,扩散速度越快。大多数药物分子属弱电解质(弱酸或弱碱),在体液中通常部分解离,解离型与非解离型药物处于动态平衡中。解离型药物脂溶性低,极性增加,不易透过脂质膜。解离型与非解离型的浓度比是扩散速率的另一影响因素,此比值取决于药物所处环境的 pH 值和药物的 pKa。pKa 是药物解离常数(Ka)的负对数,等于药物 50%解离时溶液的 pH 值。

以弱酸性药物(HA)为例,其解离度与 pH 的关系可用 Henderson-Hasselbalch 公式表示:

$$[HA]=[H^+]+[A^-]$$

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

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

$$pH=-\log[H^+] \quad pK_a=-\log K_a$$

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

$$\frac{[A^-]}{[HA]}=\frac{\text{解离型}}{\text{非解离型}}=10^{pH-pK_a}$$

$$\text{同理对弱碱性药物:}\frac{[BH^+]}{[B]}=\frac{\text{解离型}}{\text{非解离型}}=10^{pK_a-pH}$$

由上式可见,体液 pH 的微小变化,可明显改变药物的解离度而影响其转运。酸性药物如巴比妥类,在碱性环境中解离度高;而碱性药物如阿片类和局麻药,在酸性环境中解离度高。每一药物都有特定的 pKa,其值与药物的酸碱强度相关,弱酸性药物的 pKa 越小,酸性越强;弱碱性药物的 pKa 越大,碱性越强。通常 pKa 为 3~7 的弱酸性药物和 pKa 7~11 的弱碱性药物,其简单扩散易受生理 pH 变化的影响,极弱或极强的酸(碱)性药物的解离度则不易受其影响,如 pH<1 的

磺酸类,在生理情况的任何 pH 下,几乎完全解离。

(2)滤过(filtration):指直径小于膜孔的水溶性药物分子,借助细胞膜两侧流体静压和渗透压差通过细胞膜亲水孔道的过程。较大的分子可通过细胞间的通道滤过,如药物经毛细血管内皮细胞间隙的扩散。

2. 特殊转运(specialized transport) 是由膜上的载体介导的转运,即药物分子在膜的一侧与膜上的载体结合形成复合物并通过膜移向另一侧,然后药物从复合物中解离出来进入液相基质,载体重新返回再结合药物。载体对药物有特异选择性,当被转运的药物浓度达到一定水平使载体结合能力饱和时,转运速率即达最大值。结构相似且通过同一机制转运的药物,相互间存在竞争抑制现象。载体介导的转运包括主动转运和易化扩散。

(1)主动转运(active transport):药物可逆浓度梯度和电化学梯度转运,需要消耗能量且可被某些细胞代谢抑制物非竞争性抑制。

(2)易化扩散(facilitated diffusion):与主动转运相似,但不耗能,不能逆浓度梯度转运。药物通过与膜中的载体结合提高其脂溶性,利于穿透脂质层进行扩散。

(3)胞饮(pinocytosis):某些药物与细胞膜上某种蛋白质有特殊的亲和力,这些药物可附着在细胞膜上,膜向内凹陷形成小泡,小泡内的药物通过泡膜上的溶酶体消化,释放到细胞内。此种转运无需载体,其程度与药物分子的大小及电荷有关。

二、药物的体内过程

药物的体内过程包括药物吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion),因此也称为 ADME 过程。它们与药物在体内形成和维持血药浓度、药物起效时间、药理作用强度和持续时间有密切关系(图 1-1)。

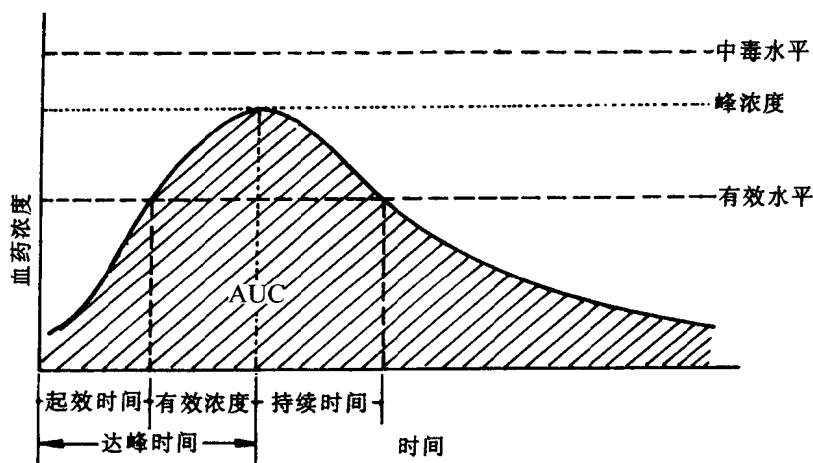


图 1-1 血药浓度-时间曲线示意图

注: AUC, 血药浓度-时间曲线下面积

(一) 给药途径与药物的吸收

药物的吸收指药物从用药部位向血液循环中转运的过程。药物吸收的速率很大程度上取决于药物的理化性质, 此外, 吸收局部的性状、血流及吸收面积均影响药物的吸收。不同的给药途径可明显影响药物的吸收以及分布和消除过程。

1. 吸入给药 吸入给药的吸收是被动扩散, 适用于挥发性或气体药物及气雾制剂。药物进入肺血流的程度主要取决于药物在肺泡气中的浓度、血/气分配系数、肺血流速度, 由于肺泡有很大的吸收表面积, 与血液之间只有肺泡上皮和毛细血管内皮相隔, 且毛细血管血液循环迅速, 因此药物的吸收速度很快。吸入给药除作为全身用药外(如吸入性麻醉药), 也可作为呼吸道局部用药, 如治疗上呼吸道感染、支气管哮喘等。这些气体、液体或细小颗粒的固体气雾制剂, 进入呼吸道的深度及吸收程度, 受制剂性质、液滴或颗粒大小、药物的理化和生物转化特性等因素的影响。

2. 口服给药 口服是最方便经济的给药途径, 碱性药物大多数在胃内呈解离状态, 不能被吸收; 弱酸性药物在胃内通常不解离, 易于吸收, 但胃的吸收面积较小, 且药物在胃

内停留时间较短, 因此胃内吸收量较小。口服药物的主要吸收部位在小肠, 小肠粘膜的绒毛和微绒毛, 提供了广大的吸收面积, 而且粘膜血流丰富, 利于药物的吸收。药物的脂溶性是影响吸收的重要因素, 在解离程度相似的情况下, 脂/水分配系数越大, 吸收速度越快。某些用于肠道感染的药物, 就是利用了其脂溶性低, 在肠道不易被吸收的特点。胃肠内容物的 pH 可影响药物的吸收, 提高胃肠内容物的 pH, 可降低酸性药物在胃内的吸收率。绝大多数碱性药物易在小肠被吸收, 降低小肠内容物的 pH, 可增加碱性药物的解离度, 使吸收减少。

药物在胃肠内的吸收, 除取决于药物的解离度、脂溶性外, 还与药物制剂的溶出速率、胃排空速度、肠道运动及药物相互作用等有关。加速胃肠运动, 使药物在胃肠内的停留时间缩短, 吸收减少; 但胃肠的蠕动又有利于药物溶出, 在一定程度上增加药物的吸收。肠溶片和缓释药片溶出速率缓慢, 加速胃肠运动通常使药物吸收减少。胃排空延迟, 对于在胃内不稳定的药物, 可导致分解增多, 吸收减少; 而对于基本在小肠吸收的弱碱性药物, 则吸收延迟。饮食和联合用药常改变胃肠道运动情况, 影响同时服用药物的胃肠道

吸收,如热的、粘度高或粗腻的食物及吗啡、苯丙胺等药物可延缓胃排空,而冷饮或甲氧氯普胺等药物可加速胃排空。饮食中的脂肪还可通过刺激胆汁分泌,增加脂溶性药物的吸收。含铁、铝、钙等阳离子的制剂或食物,可与四环素、环丙沙星、诺氟沙星等多种药物发生络合或螯合致吸收减少。

口服药物吸收进入体循环的相对分量及速度称为生物利用度(bioavailability),它是生物药剂学的一项重要参数和评价药物制剂质量的重要指标,也是选择给药途径的重要依据之一。通常血药浓度-时间曲线下面积(AUC)反映吸收程度,血药浓度峰值(C_{max})和达峰时间(T_{max})反映吸收速率。某种剂型的药物血管外途径给药的 AUC 与相同剂型的该药静脉注射后的 AUC 之比,称为绝对生物利用度;若某种待测制剂的 AUC 与相

同剂量、相同给药途径的已知制剂的 AUC 相比,称为相对生物利用度。生物利用度的主要决定因素是 AUC,但 C_{max} 、 T_{max} 也是判断生物利用度的重要指标。图 1-2 显示相同剂量的某药三种不同制剂 A、B、C 的 AUC 相等,但 C_{max} 和 T_{max} 不同,临床疗效则有很大差异。A 制剂吸收速率快,峰浓度出现早且幅度超过了中毒水平;B 制剂吸收速率中等,峰浓度出现稍晚且幅度低于中毒水平,恰好在有效血药浓度范围内;而 C 制剂吸收速率慢,峰浓度出现晚且低于最低有效水平。因此评价药物的生物利用度,要同时考虑药物吸收的速率和程度,同一药物的制剂由于各药厂的制造工艺不同,甚至同一药厂不同生产批号的同一种药物,生物利用度亦可有较大的差异。

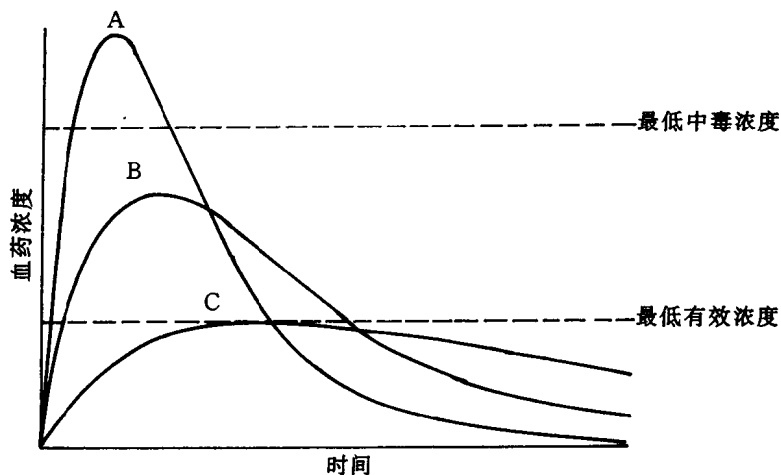


图 1-2 剂量、吸收量相等的 3 种制剂的血药浓度-时间曲线

口服药物在进入体循环前,需经过肠道吸收和随血流进入肝脏,某些药物可被肝脏、肠壁及肠腔内的某些酶代谢转化,使进入体循环的药量减少,这种现象称为首过效应(first-pass effect)。首过效应明显的药物,口服给药生物利用度较低,如普萘洛尔、利多卡因、喷他佐辛等,当改变给药途径时,这些药物的血药浓度及其药理效应将有很大变

化。首过效应的个体差异是口服药物稳态血药浓度个体差异的重要原因之一。

3. 口腔粘膜给药 舌下或颊粘膜途径给药,药物吸收迅速,且避免了胃肠道消化液的破坏和首过效应对血药浓度的影响,通常起效较快。例如硝酸甘油舌下含服可迅速缓解心绞痛,但口服用药却无效,原因是显著的首过效应妨碍了血药浓度达到有效水平。口



腔粘膜给药不适于刺激性大的药物。

4. 直肠给药 栓剂或溶液剂药物直肠给药或保留灌肠,药物经直肠粘膜吸收,不经过肝脏直接进入体循环,可避免首过效应,提高药物的生物利用度。适用于有特殊气味的药物和昏迷、精神异常等不能口服给药的患者。此外还用于某些需在夜间维持药物疗效的疾病,如以茶碱栓剂控制夜间哮喘的发作。直肠给药吸收往往不规则,可能出现不可预知的反应,同时还要注意药物可能对直肠粘膜产生的刺激作用。

5. 皮肤给药 皮肤给药不需要复杂的连续注射,药物剂量较小,不良反应发生率,患者的顺应性较高。此种途径给药可维持血药浓度在治疗水平,降低了由于间断给药后血药浓度峰、谷变化导致的疗效波动。东莨菪碱、芬太尼、可乐定、硝酸甘油、雌二醇等均可经皮肤吸收到全身发挥作用。皮肤给药多利用其局部作用,脂/水分配系数大的脂溶性药物,可透过皮肤表层,脂溶性越高,吸收越快。吸收的限速步骤是药物的跨角质层扩散,药物主要在毛囊和汗腺导管开口处透过角质层,耳后皮肤通透性最高,而足底皮肤通透性低,婴儿的透皮吸收率远远高于老年人。皮肤表面的湿度和接触药物的面积均影响药物的透皮吸收率。皮肤给药往往吸收缓慢而不完全,且许多患者用药局部的皮肤可发生接触性皮炎。

6. 注射给药 静脉途径给药,可快速准确地获得预期的血药浓度,避开其他途径限制吸收的因素。刺激性药物可采用静脉途径给药,因为血管壁相对不敏感且注射的药物可以很快被血液稀释。皮下或肌肉注射给药吸收速率受药物在间质液中的溶解性、注射局部血流和温度、微血管膜的表面积等影响。药物分子可通过血管内皮的含水孔道扩散,与药物的解离状态无关。通常皮下注射吸收较缓慢,肌肉注射吸收较快而完全,油剂和混悬剂较水溶液吸收慢。在注射药液中加入收

缩血管的药物如肾上腺素,可延缓药物的吸收,局麻药可利用此效应,延长局麻作用时间。刺激性药物应避免皮下注射给药。应该注意,并非所有的药物肌肉注射均比口服吸收快速而完全,有些药物肌肉注射吸收缓慢且不完全,如地西洋、氯氮革、苯妥英等。

7. 其它途径给药 有眼结合膜给药和鼻咽、阴道、尿道、膀胱等粘膜给药。滴眼剂流入鼻咽道,可由于吸收增多引起全身副作用,软膏等缓释剂全身副作用较轻。

(二) 药物的分布

1. 药物吸收后的分布与再分布 药物被吸收进入系统血液循环后,大部分即转运至高血液灌注的组织(如心、脑、肾、肝等),当血药浓度降至低于这些组织中药物浓度时,药物则离开这些组织随血流再分布至低灌注组织如骨骼肌和脂肪组织等。药物向组织分布的速度主要取决于该组织的血流量和膜的通透性,而分布量很大程度上取决于药物在组织中的溶解性和组织的体积。药物在血浆和组织间转运的方向取决于可扩散部分的药物(即非解离的、脂溶性游离型药物)的浓度梯度。给药后,开始浓度梯度有利于药物从血浆进入组织,随着药物的不断清除,血药浓度低于这些组织中药物浓度时,药物则重新进入血液循环,再次分布于靶组织中。药物优先蓄积的组织可作为贮库,以维持血药浓度,延长作用时间。硫喷妥钠是典型的多次再分布的药物,其脂溶性很高,容易进入脑组织和脂肪组织中,由于脑组织的血流量约为脂肪组织的70倍,静脉注射后,硫喷妥钠首先大量分布于脑组织中呈现麻醉效应,然而脂肪组织体积远远超过脑组织,可大量摄取硫喷妥钠,因此,在静脉注射后5~10min,药物快速由脑组织向脂肪组织分布,单剂量给药后出现的苏醒则是由此而致。若采用多次静脉注射或静脉滴注给药,硫喷妥钠则可从“分布饱和”的脂肪组织中释放入血,维持脑中有效的麻醉浓度。

肺脏对某些注射药物的药代动力学具有重要作用,如普萘洛尔、利多卡因、哌替啶、芬太尼、舒芬太尼和阿芬太尼,它们初始剂量的65%以上在首次通过肺脏时被肺组织摄取(也称为肺首过效应),这些药物在肺部的分布,不受自主呼吸、控制通气和呼吸暂停的影响,而与药物在动脉中的峰浓度相关,并可作为药物释放入血再分布的贮存库。

2. 药物与血浆蛋白结合 多数药物都不同程度地与血浆蛋白结合,与药物结合的血浆蛋白主要是白蛋白。多数酸性药物与白蛋白结合,但白蛋白结合酸性药物的容量有限而结合碱性药物的容量很大。碱性亲脂性药物可与 α -酸性糖蛋白、脂蛋白、球蛋白等结合。药物与血浆蛋白的结合多为可逆的,结合型与游离型药物之间呈动态平衡。药物与血浆蛋白结合,影响药物的分布和消除,从而影响药理效应及持续时间。结合型药物不能进行被动转运,并失去药理活性,但不影响主动转运,因而,药物与血浆蛋白结合是一种暂时的贮存形式,当游离型药物被肝、肾等清除导致血浆游离型药物浓度降低时,结合型药物则解离为游离型,补充作用部位的游离药物浓度,并可转运至消除器官。

血浆蛋白结合对不同药物药理效应和消除的影响不尽相同,对于结合型与游离型可迅速转换的药物,高血浆蛋白结合率往往使药理作用强度无明显减弱而作用时间延长,而且不降低肝脏生物转化和肾排泄率。

血浆蛋白结合药物的能力有一定限度,当血药浓度增高,血浆蛋白结合部位饱和后,游离药物浓度将增高。药物与血浆蛋白的结合,通常是非选择性的,具有相似的理化特性的许多药物以及内源性物质,可相互竞争相同的结合位点。如磺胺可将胆红素从结合部位置换下来,新生儿大剂量应用,可出现高胆红素脑病。血浆蛋白结合率高且结合位点相同的药物合用时,与血浆蛋白亲和力高的药物可将亲和力相对较低的药物置换,如华法

林可被水杨酸、保泰松等置换,使游离型药物浓度增高,导致出血。

血浆蛋白结合程度,与药物的脂溶性相平行,除此之外,还取决于药物的血浆浓度、血浆蛋白可结合位点及药物与结合位点的亲和力。老年人和新生儿药物血浆蛋白结合率一般低于年轻人,除了血浆蛋白浓度的差异,还可能包含血浆蛋白结合药物能力的差异。肾功能衰竭时,药物血浆蛋白结合率降低,应用苯妥英的肾衰患者,可由于游离药物浓度增高而导致苯妥英中毒,必须适当减少剂量。原因可能包括血浆蛋白的浓度和(或)结构的改变以及肾脏分泌的活性物质的竞争置换,对某些药物还存在消除能力下降的影响。在外科手术、慢性疼痛和急性心肌梗死等患者,血浆 α -酸性糖蛋白浓度可增高,导致普萘洛尔、利多卡因等药物血浆蛋白结合率增高。新生儿血浆 α -酸性糖蛋白浓度低于成人,可使某些药物血浆蛋白结合率降低,如舒芬太尼、地西洋、利多卡因、普萘洛尔等。此外,妊娠、肝脏疾病等生理、病理变化,均不同程度地影响药物的血浆蛋白结合。

血浆蛋白结合率的变化,仅对那些蛋白结合率高的药物有重要临床意义,如华法林、苯妥英、普萘洛尔、地西洋等。举例来讲,对于一个血浆蛋白结合率为98%的药物,当结合率降低2%时,血浆游离型药物则增加100%,可出现药理效应的增强或产生严重不良反应。而对于血浆蛋白结合率为70%的药物,结合率降低2%,血浆游离型药物浓度的增加 $<7\%$,经过分布或再分布过程,作用部位游离药物浓度的变化不大,因而可能并无明显的临床后果。

3. 体内屏障对分布的影响

(1)血脑屏障:脑组织的毛细血管内皮细胞连接紧密,不具有细胞间隙孔道和吞饮囊泡,外表又几乎全部被星形胶质细胞包围,这种结构将血浆与脑细胞外液及脑脊液隔离,阻止大分子或极性高的药物通过,成为保护



大脑的生理屏障。解离型、非脂溶性和与血浆蛋白结合的药物一般难以通过血脑屏障进入脑组织。非解离脂溶性药物可透过血脑屏障,脑血流是这些药物进入中枢神经系统的惟一限制因素。多数药物进入中枢神经系统的机制为简单扩散,某些极性药物或营养物质可通过特殊转运进入脑组织,如吗啡、葡萄糖、氨基酸、水溶性维生素和腺苷等。

血脑屏障在某些病理情况下,通透性可能发生变化,如急性脑损伤、动脉低氧血症、尿毒症等。脑膜炎时,由于炎症对血脑屏障通透性的影响,可使某些在正常情况下不易进入中枢神经系统的抗生素透过血脑屏障,在脑脊液中达到有效浓度;尿毒症患者可因血脑屏障作用降低而使硫喷妥钠麻醉时间延长。新生儿血脑屏障发育尚未健全,中枢神经系统易受某些药物的影响。

(2) 胎盘屏障:母血与胎血之间被胎盘绒毛膜的绒毛上皮和毛细血管内皮细胞相隔,药物主要以被动转运形式通过胎盘屏障。药物的理化特性对其胎盘转运有决定性影响。脂溶性非解离以及分子量小于 1 000 的药物均易通过胎盘,只有极少数高度解离的非脂溶性药物或分子量大于 1 000 的药物不易通过。药物的胎盘转运受母体和胎儿两方面的影响,任何改变药物血浆蛋白结合、体液 pH 值、子宫血流量、胎儿血容量以及对药物的亲和力等因素均使药物的胎盘转运出现不同程度的变化,如脂溶性非解离型局麻药易透过胎盘,并在 pH 值较母体低的胎儿体内转化为低脂溶性的解离型,胎血中的解离型药物不易透过胎盘进入母体循环而集中在胎儿体内,同时,非解离型药物的解离促使局麻药不断通过胎盘向胎儿转运,当胎儿窒息出现酸中毒时,局麻药在胎儿体内的蓄积则更为明显。此外,母体脂肪含量过多使脂溶性药物大量分布其中,可减慢这些药物向胎儿转运的速度。胎盘的厚度和面积随妊娠时间推移而改变,妊娠后期胎盘变薄,交换面积增

大,利于药物通过胎盘向胎儿转运。

母体应用的药物通过胎盘后,可对胎儿生长发育产生影响。在妊娠早期(9 周内)即胚胎发生期,是胚胎对致畸物质的敏感期,应尽可能避免应用任何药物;妊娠 9 周后,为胎儿发生期,除神经系统、牙、女性生殖系统继续发育外,其它多数器官和系统已经形成,妊娠中、晚期药物对胎儿的影响主要是导致发育迟缓和功能异常,应根据病情需要和药物特性,谨慎选用;分娩期应用麻醉药和镇痛药,应注意药物对胎儿及新生儿的影响,严格掌握剂量和时间,如哌替啶可抑制新生儿呼吸,一般在分娩前 2~4 h 不宜应用。

(三) 药物的代谢

药物代谢即是药物在机体内发生化学结构改变的过程。机体内药物作用的终止取决于药物的消除,包括药物的代谢和排泄。代谢是多数药物重要的消除方式,脂溶性药物经过代谢,水溶性和极性增加而便于机体排泄。通常药物代谢的结果包括:①使活性药物转化为无药理活性的物质,这是最常见的转化形式。②使无药理活性的药物转化为活性代谢产物。前体药(pro-drug)即是在体内经代谢可生成具有药理活性的产物而在体外无活性的药物,其优点是可改善药物吸收、减少消化道刺激和改进药物的分布。③使活性药物转化为其它活性代谢产物。④产生毒性代谢产物。

药物代谢主要在肝脏进行,某些药物可在胃肠道、肾脏、肺、血浆、皮肤、胎盘等组织代谢。药物代谢的化学反应通常分为① I 相反应:包括氧化、还原和水解反应。② II 相反应:结合反应。

1. 药物代谢的酶系 参与药物代谢的酶有微粒体酶系、非微粒体酶系如血浆、细胞浆、线粒体中的多种药物代谢酶和肠道菌丛酶系。非微粒体酶系参与脂溶性低、水溶性较高、结构与体内物质相似的药物的代谢。微粒体酶系是药物代谢的主要酶系,主要存

在于肝细胞(小肠、肾、肾上腺等组织也有分布)的滑面内质网上,微粒体实际就是细胞(通常是肝细胞)匀浆和离心浓缩后的滑面内质网碎片。微粒体酶系中最重要的为混合功能氧化酶系,该酶系催化活性的维持需要还原型辅酶Ⅱ(NADPH)和分子氧的存在。在氧化还原反应中起关键作用的微粒体酶有:

①黄素蛋白(flavoprotein),包括 NADPH-细胞色素 P450 还原酶(或 NADPH - 细胞色素 C 还原酶)和辅酶 I - 细胞色素 b5 还原酶。细胞色素 P450 是体内最强的氧化酶,以铁卟啉为辅基,参与大多数药物的氧化代谢,因其在还原状态下与一氧化碳结合形成的复合物,在可见光 450 nm 处出现最大吸收峰而得名。随着分子生物学和遗传学的深入研究,已证实存在 100 种以上内质网 P450 同工酶,其中细胞色素 P4503A 亚族(CYP3A)是肝脏表达最丰富的细胞色素 P450,尤其是 CYP3A4 占总 P450 活性的 20%~60%,参与目前临床应用的一半以上药物的代谢转化,如阿片类(阿芬太尼、舒芬太尼、芬太尼等)、苯二氮䓬类、局麻药(利多卡因、罗哌卡因)、免疫抑制剂(环孢菌素 A)和麻醉药(特非那定)。CYP3A4 可被甾体激素活化,其催化活性随月经周期发生变化。

药酶的活性受多种因素的影响,包括遗传、环境(如饮食、营养、吸烟等)、生理(如年龄、性别、月经周期、妊娠、衰老等)、病理(脂肪肝、肝硬化、肝癌、酒精中毒性肝炎、急性病毒性或药物性肝炎、心功能不全、慢性肺功能不全、甲状腺功能异常等)、时辰节律等。药物代谢酶的遗传多态性(polymorphism)是形成药物代谢个体差异的重要原因之一,如 CYP2D6、CYP2C19、乙酰化多态性等。环境因素的研究证实,高蛋白饮食可增强许多药物的氧化代谢,如茶碱、氨基比林、地西洋、美芬妥英、普罗帕酮等。病理的影响广泛而复杂,除肝脏疾病明显影响微粒体酶系外,某些病理情况还影响非微粒体酶,如尿毒症时

血浆胆碱酯酶活性受到抑制,致使琥珀胆碱作用时间延长。

某些药物重复应用后,可刺激微粒体酶导致该药物或其它药物代谢加快,即为酶诱导作用。药物刺激药酶加速对本身的代谢,称为“自身诱导”(autoinduction),是药物耐药性的机制之一。药酶的诱导,常常使受该酶代谢的药物消除加速,血药浓度和药理作用降低,但对于代谢产物具有药理活性或毒性的药物,酶的诱导作用则可增强药物的药理作用或毒性。已证实的具有酶诱导作用的药物目前有数百种,较常用的如巴比妥类、苯妥英、卡马西平、邻甲苯海拉明、格鲁米特、利福平、灰黄霉素等。另有一些药物可抑制药酶的活性,如氯霉素、异烟肼、西咪替丁、甲硝唑、卡比多巴、别嘌醇等,这种抑制可以表现为可逆性或不可逆性,酶的抑制使药物代谢转化速率减慢,可导致药理作用增强或药物蓄积出现毒性反应。合理利用酶的抑制作用,可达到增强疗效的目的。酶诱导或抑制作用的时间和程度也表现明显的个体差异,联合用药时应根据不同患者的情况,调整给药剂量和速度。个别药物还表现抑制和诱导的双相活性。非微粒体酶如血浆中的胆碱酯酶、乙酰化酶等的活性由遗传因素决定,通常不被外来物诱导。

2. 药物代谢的类型 药物代谢反应类型包括氧化、还原、水解和结合。氧化反应是最常见的和最重要的药物代谢反应,微粒体酶催化的典型的药物氧化反应有羟基化、脱氨、脱硫、脱烷基、脱卤素作用。羟化作用可发生在芳香环或侧链,如戊巴比妥侧链氧化后生成戊巴比妥醇。地西洋经脱甲基作用生成活性代谢产物去甲基地西洋即是药物脱烷基作用的一个例子。含卤素的挥发性麻醉药易发生脱卤素作用,释放出溴、氯、氟离子。药物氧化代谢的环氧化中间产物,能够与大分子形成共价键,并可能导致器官毒性作用(如损害肝脏功能),这些高反应性的中间产



物,在正常情况下仅短暂存在,并不呈现明显的生物学效应,但当酶被诱导时,这些中间产物则大量产生引起器官损害。非微粒体氧化反应常见的有醇或醛的脱氢作用、芳香化作用和脱氨作用等。

还原反应常见的有硝基还原、偶氮还原及非微粒体酶催化的还原反应。水解反应多在血浆、组织和线粒体中的非微粒体酶的作用下完成,底物多为含酯链或酰胺链的药物,如琥珀胆碱、阿曲库铵、米库氯铵、艾司洛尔、普鲁卡因、利多卡因等。结合反应指含有某些化学功能基团(如羧基、羟基、胺基等)的原形药物及其代谢产物与内源性物质结合的反应。结合物通常为极性分子,不易被再吸收至体循环,而较快地由胆汁或尿液排泄。结合反应需要能量和特异的转移酶,转移酶多位于微粒体和细胞浆中。结合反应的产物大多失去药理活性,因此结合反应曾被称为“解毒反应”,但近年发现某些结合反应可产生有毒的活性产物,如异烟肼的乙酰化产物具有肝毒性。结合反应通常包括葡萄糖醛酸结合、谷胱甘肽结合、甘氨酸结合、乙酰化、硫酸盐结合和甲基化。最常见的是葡萄糖醛酸结合反应,而谷胱甘肽结合反应在许多外来物质及其活性代谢产物的解毒过程中具有重要作用。

(四)药物的排泄

排泄是原形药物或其代谢产物排出体外的转运过程。肾脏是主要的药物排泄器官,某些药物也可经胆汁、肺、乳腺、唾液腺、汗腺等途径排泄。

1. 肾脏排泄 药物在肾脏的转运过程包括肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收。经肾脏排泄的药物分为经肾小球滤过后未被肾小管重吸收的部分及肾小管分泌的部分。多数弱酸性或弱碱性药物经肾脏排泄时涉及上述三个过程,也有些药物仅涉及肾小球滤过或兼有肾小管分泌或重吸收。

肾小球毛细血管的通透性较大,除了与

血浆蛋白结合的药物外,血浆中游离型药物或代谢产物均可滤过进入肾小管腔,滤过的速率取决于肾小球滤过率和药物血浆蛋白结合率,肾小球滤过率降低或药物的血浆蛋白结合率增加,均可限制药物经肾小球滤过。肾小球滤过率是药物肾脏排泄率的主要决定因素,当肾小球滤过率降低时,绝大多数药物需根据肾功能减退的程度调整剂量,避免药物或活性代谢产物在体内蓄积。肾功能衰竭患者应用哌替啶易出现激动、震颤、惊厥等不良反应,即是哌替啶代谢产物去甲哌替啶体内蓄积的结果。

药物在肾小管的分泌是主动转运过程,需要载体且具有饱和现象。若分泌机制相同的药物同时应用,可呈现竞争性抑制,改变药物的排泄速率而影响疗效或增加毒性。如丙磺舒与青霉素合用,可抑制青霉素的肾小管分泌,使其有效血药浓度维持时间延长;奎尼丁、氟卡胺、地尔硫草、胺碘酮等可抑制地高辛的肾小管分泌,致使地高辛血药浓度升高,有时可出现中毒反应。

药物在肾小管的重吸收主要是被动转运,高脂溶性药物(如硫喷妥钠)几乎可以被完全重吸收,而脂溶性低的药物或代谢产物重吸收少,易于从尿中排泄。在肾小管内非解离型的弱酸或弱碱可被重吸收,但对解离型弱电解质通透性较小,大部分不能重吸收。肾小管重吸收率受肾小管尿液 pH 和尿流速等诸多因素影响。尿液 pH 的变化可改变弱酸性和弱碱性药物的解离度,弱酸性药物在碱性尿液中解离增多,重吸收减少而更易于排出;尿液偏酸时弱酸性药物则排泄减少。在解救药物中毒时,可以通过酸化或碱化尿液加速药物的排泄。如弱酸性药物苯巴比妥中毒,可服用碳酸氢钠以碱化尿液促进药物排泄。当弱碱性药物(如哌替啶、氨茶碱等)中毒时,则可通过酸化尿液来增加药物的排出。

对于主要经肾脏排泄的药物(如普鲁卡

因胺、吗啡、哌替啶、三碘季铵酚等),肾脏疾病可不同程度地影响其临床效应,肾功能衰竭时,由于这些药物或其代谢产物排泄减慢,可能出现过强的药理作用或毒性反应,需要适当减少剂量和延长给药间隔。

2. 胆汁排泄 通常具有极性基团(如羟基、磺酸、铵盐等)的原形药物和葡萄糖醛酸或谷胱甘肽结合的产物可经胆汁排泄。药物或代谢产物经胆汁排泄的主要形式是主动转运,少数属被动扩散。胆汁排泄的主动转运机制与肾小管分泌相似,也存在竞争性抑制现象。肝功能受损时,药物的胆汁分泌速率降低。有些药物(如苯巴比妥、螺内酯)可增加胆汁分泌,使依赖胆汁排泄的药物消除速率加快。

某些药物经胆汁排泄进入小肠后,可在小肠被重吸收而进入血液循环,称为肝肠循环。胆汁排泄量较多的药物,肝肠循环的存在可使药物作用时间延长。如洋地黄毒甙,肝肠循环是其作用时间较长的原因之一,当洋地黄毒甙中毒时,可利用消胆胺在肠道内与洋地黄毒甙结合,阻断肝肠循环而加快其排泄。

3. 肺脏排泄 气体或挥发性药物的主要排泄方式为原形经肺脏排出,主要转运机制为简单扩散,排出速率受肺通气量、肺血流量、药物的血/气分配系数和组织/血分配系数等影响。所谓药物分配系数是指在一定温度下,吸入性麻醉药在两相中分压相等(达到均衡)时的分布比例。肺通气量大,通常药物排出迅速。血/气分配系数和组织/血分配系数较低的药物,易通过肺脏迅速排泄而麻醉恢复较快。

4. 其它途径排泄 某些药物可经乳腺、唾液腺、汗腺等途径分泌而排泄。经乳腺排泄的药物(如地高辛、阿托品、吗啡、普萘洛尔、麦角碱等)可影响母乳喂养的婴儿,授乳期妇女应慎重使用。许多药物可经唾液排泄,唾液中药物浓度与血药浓度有一定相关

性,因此可利用唾液进行治疗药物监测。

三、药代动力学的基本概念

(一)药物的体内动力学过程

1. 一级动力学 指体内药物的转运速率与药物浓度成正比,即定比转运,也称为线性动力学。数学表达式为:

$$\frac{dC}{dt} = -kC \quad \text{积分得: } C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

C 为药物浓度, k 为一级速率常数, t 为时间,负号表示药物浓度随时间而降低。C_t 为 t 时间的药物浓度, C₀ 为初始药物浓度。

一级动力学的血药浓度-时间曲线为凹形曲线,在半对数纸上作图呈直线(图 1-3A)。绝大多数药物的体内吸收、分布和消除(代谢和排泄)过程符合或近似一级动力学,一级动力学消除的典型药物有利多卡因、普鲁卡因胺、地高辛等。

2. 零级动力学 指药物在体内以恒定的速率转运,与药物的浓度无关,即定量转运,又称非线性动力学。如恒速静脉滴注给药或控释制剂中缓释部分的释放均为零级动力学过程。数学表达式为:

$$\frac{dC}{dt} = -K_0 \quad \text{积分得: } C_t = C_0 - K_0 t \quad K_0$$

为零级速率常数

表明药物在体内的转运速率取决于初始浓度或剂量的大小。血药浓度-时间曲线为直线,在半对数纸上作图呈凸形曲线(图 1-3B)

3. Michaelis-Menten 动力学 某些药物的体内转运过程需要酶和载体的参与,而酶和载体有一定的活性和容量限制,当体内药量达到一定水平使酶或载体饱和时,药物的转运遵循 Michaelis-Menten 动力学或称为饱和动力学。即:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

V_{max} 为最大转运速率, K_m 为米氏(M-M)常数