



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、全科、口腔、麻醉、药学、影像、检验、护理等相关专业使用

药理学

主 编 李悦山 罗健东



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、全科、口腔、麻醉、药学、影像、检验、护理等相关专业使用

药 理 学

主 编 李悦山 罗健东
副主编 张根水 李 罡 张维文 李卫萍
编 委 (以姓氏笔画为序)

刘英华 广州医科大学
江俊麟 中南大学药学院
李 彦 沈阳药科大学
李 罡 沈阳药科大学
李卫萍 山西医科大学
李悦山 广州医科大学
吴晓倩 广州医科大学
辛晓明 泰山医学院
张 梅 广州医科大学

张根水 广州医科大学
张维文 广州医科大学
罗健东 广州医科大学
宜 全 广州医科大学
高 山 泰山医学院
薛 勤 广州医科大学
戴 忠 广东医学院
魏 毅 广州医科大学

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书的编写注重科学性、适用性、启发性及先进性,为满足专业人才培养的社会需求,紧密联系临床实际,更新内容,对临床应用逐渐减少的一些经典药物内容适当缩减,增加新型药物的介绍,反映临床药物应用的实际,反映药理学研究新成果及临床应用的新进展。每章设“学习要求”、“要点提示”或“问题讨论”、“复习指导”等项内容,明确学生要掌握的重点内容和具备的能力要求,指导学生复习巩固,教材篇幅精简,定位明确。内容兼顾执业医师考试的要求,符合国家基本药物目录。

本书的使用对象是以临床医学专业为主,兼顾预防、全科、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理等专业的本科学生。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 李悦山, 罗健东主编. —北京: 科学出版社, 2014. 11

中国科学院教材建设专家委员会规划教材 · 全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-042280-4

I. 药… II. ①李… ②罗… III. 药理学-医学院校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 248161 号

责任编辑:王 颖 周万灏 / 责任校对:胡小洁

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 11 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2014 年 11 月第一次印刷 印张:20

字数:636 000

定价:55.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前言

教材是知识的载体,是教学内容和教学方法的重要体现,是开展教学活动、实现人才培养目标的重要工具。要保证新世纪高等医学教育的质量,教材建设和教材质量是其重要的基础环节。为顺应高等医学教育教学改革及教学模式的转变,科学出版社组织编写新版《药理学》教材,目的是不断更新内容,丰富教学形式,顺应教学改革,提高医学教学质量,满足专业人才培养的社会需求。

药理学是临床医学、药学及医学各相关专业学生必修的一门主干课程。这本《药理学》教材是全国高等医药院校规划教材,在编写过程中注重教材的科学性、适用性、启发性及先进性。

本教材的使用对象是以临床医学专业为主,兼顾预防、全科、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理等专业的本科生。

遵循教材建设的“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)原则;知识点明确,学生好学,教师好教;注重创新能力和实践能力的培养,为学生知识、素质、能力协调发展创造条件;将教学改革和教学经验融入教材,使学生在尽可能短的时间内掌握所学课程的知识点。突出新版《药理学》教材的特色,紧密联系临床实际,更新内容,反映药理学研究新成果及临床应用的新进展,严格编写规范。

本版《药理学》教材的编写特色主要体现在:①教材每章设“学习要求”、“要点提示”或“问题讨论”、“复习指导”等项内容。明确学生要掌握的重点内容和具备的能力要求,指导学生复习巩固,引导学生学习和思考,激发学生的兴趣。②编写内容力求符合药理学的发展和应用,紧密联系临床实际,更新内容,对临床应用逐渐减少的一些经典药物内容适当缩减,增加新型药物的介绍,反映临床药物应用的实际,内容满足:“必需、够用”,克服传统教材“高、大、全”的通病,教材篇幅精简,定位明确。③根据教学课程体系的需要,合理调控编写内容,适当精简压缩抗寄生虫药、局部麻醉药、全身麻醉药、性激素类药和避孕药等章节,有些内容分别在相关课程中有较系统的介绍。④编写内容兼顾执业医师考试的要求,符合国家基本药物目录。⑤药物制剂及用法只列出部分常用药物。

本教材由全国多所高等医学院校教学一线的药理学教师合作编写而成,并得到各编者和编写单位的大力支持,各位编委秉承严谨求实和认真负责的精神,尽职尽责,精心编写,倾注了大量心血。广州医科大学药理教研室的教师对全书稿件的整理做了大量的工作。在此一并表示诚挚谢意。

本教材在编写过程中难免存在不足之处,恳请同行专家和广大读者批评指正。

李悦山 罗健东

2014年6月

目 录

第一篇 总 论

第1章 绪论	(1)	第六节 药动力学的重要参数及其意义	(13)
第一节 药物与药理学的性质	(1)	第七节 药物治疗方案的设计	(15)
第二节 新药研发与药品管理	(2)	第3章 药物效应动力学	(18)
第三节 药理学的学习方法	(3)	第一节 药物的基本作用	(18)
第2章 药物代谢动力学	(4)	第二节 药物剂量与效应关系	(19)
第一节 药物分子的跨膜转运	(4)	第三节 药物的作用机制	(21)
第二节 药物的体内过程	(6)	第四节 药物与受体	(21)
第三节 体内药量变化的时间过程	(11)	第4章 影响药物效应的因素	(27)
第四节 房室模型	(12)	第一节 药物方面的因素	(27)
第五节 药物消除动力学	(13)	第二节 机体方面的因素	(28)

第二篇 作用于外周神经系统的药物

第5章 传出神经系统药理概论	(31)	第二节 N胆碱受体阻断药	(49)
第一节 概述	(31)	第9章 肾上腺素受体激动药	(52)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(32)	第一节 构效关系和分类	(52)
第三节 传出神经系统的生理功能	(34)	第二节 α 肾上腺素受体激动药	(53)
第四节 传出神经系统药物的基本作用 及其分类	(35)	第三节 α 、 β 肾上腺素受体激动药	(55)
第6章 胆碱受体激动药	(37)	第四节 β 肾上腺素受体激动药	(57)
第一节 M、N胆碱受体激动药	(37)	第10章 肾上腺素受体阻断药	(59)
第二节 M胆碱受体激动药	(38)	第一节 α 肾上腺素受体阻断药	(59)
第三节 N胆碱受体激动药	(39)	第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(62)
第7章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(41)	第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻断药	(65)
第一节 抗胆碱酯酶药	(41)	第11章 局部麻醉药和全身麻醉药	(67)
第二节 胆碱酯酶复活药	(44)	第一节 局部麻醉药	(67)
第8章 胆碱受体阻断药	(46)	第二节 全身麻醉药	(69)
第一节 M胆碱受体阻断药	(46)	第三节 复合麻醉	(71)

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第12章 中枢神经系统药理学概论	(73)	第14章 抗癫痫药与抗惊厥药	(83)
第一节 中枢神经系统的细胞学基础	(73)	第一节 概述	(83)
第二节 中枢神经系统递质及其受体	(74)	第二节 常用抗癫痫药物	(83)
第三节 中枢神经系统药物作用的靶点 及药理学特点	(76)	第三节 抗癫痫治疗的临床用药原则	(86)
第13章 镇静催眠药和抗焦虑药	(78)	第四节 抗惊厥药	(86)
第一节 概述	(78)	第15章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	(88)
第二节 苯二氮革类药物	(78)	第一节 抗帕金森病药	(88)
第三节 5-HT ₁ 受体激动药	(80)	第二节 治疗阿尔茨海默病药	(91)
第四节 巴比妥类	(80)	第16章 抗精神失常药	(94)
第五节 其他镇静催眠药	(81)	第一节 抗精神病药	(94)
		第二节 抗躁狂症药	(99)

第三节 抗抑郁症药	(100)	第五节 其他镇痛药	(110)
第四节 新型抗精神失常药物的研究 和应用	(103)	第六节 阿片受体阻断药	(111)
第 17 章 镇痛药	(105)	第七节 镇痛药的应用原则	(111)
第一节 概述	(105)	第 18 章 解热镇痛抗炎药与抗痛风药	(113)
第二节 阿片生物碱类镇痛药	(105)	第一节 概述	(113)
第三节 人工合成的阿片类镇痛药	(109)	第二节 非选择性 COX 抑制药	(114)
第四节 阿片受体部分激动药	(110)	第三节 选择性 COX-2 抑制药	(117)
		第四节 抗痛风药	(117)

第四篇 作用于心血管系统的药物

第 19 章 钙通道阻滞药	(120)	第三节 高血压药物治疗的新概念	(155)
第一节 概述	(120)	第 24 章 治疗充血性心力衰竭的药物	(157)
第二节 常用的钙通道阻滞药	(123)	第一节 充血性心力衰竭的病理生理学	(157)
第 20 章 抗心律失常药	(126)	第二节 慢性充血性心力衰竭的病理 生理学	(157)
第一节 心肌电生理特性与心律失常的 发生机制	(126)	第三节 治疗心力衰竭的药物分类	(157)
第二节 抗心律失常药的基本作用机制 及分类	(128)	第四节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 抑制药	(158)
第三节 常用抗心律失常药	(129)	第五节 利尿药	(159)
第 21 章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 抑制药	(136)	第六节 β 受体阻断药	(159)
第一节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统	(136)	第七节 强心苷类	(159)
第二节 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑 制药	(137)	第八节 其他治疗 CHF 的药物	(162)
第三节 血管紧张素 II 受体 (AT_1 受体) 阻断药	(140)	第 25 章 抗心绞痛药	(164)
第四节 肾素抑制药	(141)	第一节 概述	(164)
第五节 醛固酮受体阻断药	(141)	第二节 硝酸酯类	(164)
第 22 章 利尿药和脱水药	(143)	第三节 β 肾上腺素受体阻断药	(166)
第一节 利尿药	(143)	第四节 钙通道阻滞药	(167)
第二节 脱水药	(147)	第五节 抗心绞痛药物的比较及联合 用药	(167)
第 23 章 抗高血压药	(149)	第六节 其他抗心绞痛药	(168)
第一节 抗高血压药的作用机制及药物 分类	(149)	第 26 章 抗动脉粥样硬化药	(169)
第二节 常用抗高血压药	(150)	第一节 调血脂药	(169)
		第二节 抗氧化剂	(173)
		第三节 多烯脂肪酸类	(173)
		第四节 黏多糖和多糖类	(174)

第五篇 作用于血液系统和内脏的药物

第 27 章 作用于血液及造血器官的药物	(176)	第一节 平喘药	(184)
第一节 抗凝血药	(176)	第二节 镇咳药	(186)
第二节 纤维蛋白溶解药与纤维蛋白溶 解抑制药	(178)	第三节 祛痰药	(187)
第三节 抗血小板药	(179)	第 29 章 作用于消化系统的药物	(189)
第四节 促凝血药	(180)	第一节 抗消化性溃疡药	(189)
第五节 抗贫血药及造血细胞生长因子	(180)	第二节 消化功能调节药	(191)
第六节 血容量扩充药	(182)	第 30 章 作用于女性生殖系统的药物	(194)
第 28 章 作用于呼吸系统的药物	(184)	第一节 子宫平滑肌兴奋药	(194)
		第二节 子宫平滑肌抑制药	(196)

第六篇 作用于内分泌系统和代谢疾病的药物

第 31 章 性激素类药及避孕药	(198)	第一节 雌激素类药及抗雌激素药	(198)
------------------------	-------	-----------------------	-------

第二节	孕激素类药和孕激素拮抗药	(199)	第33章	甲状腺激素及抗甲状腺药	(209)
第三节	雄激素类药和同化激素类药	(200)	第一节	甲状腺激素	(209)
第四节	避孕药	(200)	第二节	抗甲状腺药	(210)
第32章	肾上腺皮质激素类药物	(203)	第34章	胰岛素及其他降血糖药	(213)
第一节	糖皮质激素	(204)	第一节	胰岛素	(213)
第二节	盐皮质激素类药物	(207)	第二节	口服降血糖药	(214)
第三节	促皮质素及皮质激素抑制药	(207)	第三节	新型降血糖药	(216)

第七篇 化学治疗药物

第35章	抗菌药物概论	(218)	第三节	其他合成抗菌药物	(247)
第一节	抗菌药物的常用术语	(218)	第41章	抗结核病药与抗麻风病药	(250)
第二节	抗菌药物的作用机制	(219)	第一节	抗结核病药	(250)
第三节	细菌的耐药性	(220)	第二节	抗麻风病药	(253)
第四节	抗菌药物合理应用原则	(221)	第42章	抗真菌药	(256)
第36章	β -内酰胺类抗生素	(223)	第一节	概述	(256)
第一节	概述	(223)	第二节	抗真菌药	(256)
第二节	青霉素类抗生素	(223)	第43章	抗病毒药	(259)
第三节	头孢菌素类抗生素	(226)	第一节	概述	(259)
第四节	其他 β -内酰胺类抗生素	(227)	第二节	常用抗病毒药	(259)
第五节	β -内酰胺酶抑制药及其复方制剂	(228)	第44章	抗寄生虫药	(263)
第37章	大环内酯类、林可霉素类及万古霉素类抗生素	(230)	第一节	抗疟药	(263)
第一节	大环内酯类抗生素	(230)	第二节	抗阿米巴病药及抗滴虫药	(266)
第二节	林可霉素类抗生素	(231)	第三节	抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(268)
第三节	万古霉素类抗生素	(232)	第四节	抗肠蠕虫药	(269)
第38章	氨基糖苷类抗生素	(234)	第45章	抗恶性肿瘤药	(272)
第一节	氨基糖苷类的共性	(234)	第一节	概述	(272)
第二节	常用氨基糖苷类抗生素	(237)	第二节	干扰核酸生物合成的药物	(275)
第39章	四环素类及氯霉素类抗生素	(240)	第三节	干扰蛋白质合成和功能的药物	(277)
第一节	四环素类抗生素	(240)	第四节	破坏DNA结构和功能的药物	(278)
第二节	氯霉素类	(241)	第五节	嵌入DNA干扰转录过程和阻止RNA合成的药物	(279)
第40章	人工合成抗菌药物	(243)	第六节	调节体内激素平衡的药物	(280)
第一节	喹诺酮类药物	(243)	第七节	具有分子靶向的新型抗肿瘤药	(281)
第二节	磺胺类药物	(245)	第八节	抗肿瘤药的合理应用	(282)

第八篇 其他药物

第46章	影响免疫系统的药物及生物制品	(285)	第二节	膜磷脂代谢产物类药物及拮抗药	(293)
第一节	概述	(285)	第三节	5-羟色胺类药物及其拮抗药	(295)
第二节	免疫抑制药	(285)	第四节	一氧化氮	(297)
第三节	免疫增强药	(288)	第五节	磷酸二酯酶抑制药	(297)
第四节	生物制品	(289)	第六节	多肽类	(298)
第47章	影响自体活性物质的药物	(292)	第七节	腺苷类	(299)
第一节	组胺和抗组胺药	(292)			

参考文献	(301)
------	-------

中英文药名对照	(302)
---------	-------

第一篇 总 论

第1章 绪 论

学习要求

学习掌握药理学、药物的概念;深刻认识药物与毒物的关系,能用唯物辩证的观点指导药理学学习与合理用药。

第一节 药物与药理学的性质

一、药物与毒物

药物(drug)是指能够影响机体的代谢过程、生理功能及病理状态,用于预防、诊断、治疗疾病或调节生育的物质。药物可来源于自然界的天然产物(包括植物、动物、矿物)或其有效成分,也可用化学方法合成或用生物工程技术获得。无论何种来源的药物,都必须符合临床用药安全有效的基本要求。药物具有明确的药理作用、适应证、用法和用量。

毒物(poison)是指能够损害人体健康的化学物质,毒物也能影响机体的代谢过程、生理功能及病理状态,但毒物的使用可损害人体的健康。那么,药物与毒物有什么联系呢?

当药物大剂量使用或非正确应用时,则可能表现出毒物的作用,造成药物中毒甚至危及生命。毒物是指安全范围较小,在较小剂量就能明显损害人体健康的物质。药物与毒物之间并没有本质的区别和严格的界限,随着药物应用剂量的变化可导致药物作用性质的改变。一种物质在被确认为药物之前,必须经过大量、严格的临床前药理学和临床药理学研究与评价。临床应用的药物,其安全范围较大,大多数患者在一定剂量范围内正确使用是安全的。因此,药物与毒物之间仅存在剂量的差别。

二、药理学的性质与任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括人体、动物、病原体)之间相互作用及作用规律的科学,其研究内容包括药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)和药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药动学)。药效学研究药物对机体的作用及其规律,包括药物作用(drug action)、药理效应(pharmacological effect)、作用机制(mechanism of action)、临床应用(therapeutic uses)、不良反应(adverse drug reaction, ADR)及其防治等。药动学研究机体对药物的处置(drug disposition)及体内药量的动态变化规律,包括药物在体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)的过程及血药浓度随时间而变化的规律。药效学和药动学是同时进行的药物与机体间相互作用的两个方面,并受诸多因素影响,故药理学还要研究影响药物疗效的各种因素。

药理学是生命科学领域中一门重要的综合学科,是基础医学与临床医学、医学与药学及中西医结合的桥梁科学,与生命科学有着广泛联系。药理学以化学、生理学、生物化学、病理学、病理生理学、微生物学、免疫学等为研究基础,其主要研究任务是:①阐明药物与机体之间相互作用的机制和规律,为临床合理用药防治疾病提供理论依据,以充分发挥药物治疗效果,避免或减少不良反应;②研究开发新药和药物新剂型,发现药物的新用途,为逐步提高药物的临床治疗效果作出贡献;③与其他生命科学的研究相互促进,为探讨生物机体的生理、生化及病理过程提供试验资料和研究方法,促进生命科学的进步。

三、药理学的发展简史

从远古时代起,人类在自然界谋求生存的经历中

逐渐积累了对药物的认识,这些经验被记录下来,形成了中国、古埃及、巴比伦、印度等一些文明古国最早的药理学著作。早在公元1世纪前后,我国就出现了药理学书籍《神农本草经》,全书收载药物365种,疾病疗法120种,其中不少药物沿用至今。唐朝政府出版的《新修本草》,收载天然药物884种,被认为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约早883年。明朝伟大的医药学家李时珍,历时27载,汇集16世纪以前800余种典籍之精华,经亲身采集实践,于1596年完成巨著《本草纲目》。全书52卷,收载药物1892种、插图1160幅、附方11000余条,约190万字,并提出了药物的科学分类法。该书不仅是传统医药经典著作,也是世界著名的药理学巨著,被译成英、日、朝、法、德、俄、拉丁语七种文字的译本,在世界范围内广为流传,对促进我国和世界医药学的发展作出了杰出贡献,至今仍是具有重要参考价值的药理学巨著。

随着科学技术的进步,对药物的研究和认识不断深入和丰富,逐渐形成了生药学、药物化学、药剂学、药理学、药物毒理学等分支学科,构成了现代药理学科学体系。药理学的建立和发展与现代科学技术的发展紧密相关。19世纪初,有机化学和实验生理学的兴起,为药理学的建立奠定了理论和实验基础。单体化合物的出现,使药物研究能够得以进行精确定量和重复给药的动物实验。这一时期有影响的事件包括:1803年,德国化学家F. W. Serturner首先从鸦片分离提纯出吗啡,并用犬进行实验证明其镇痛作用;1819年,法国Magendie用青蛙经典实验确定了士的宁的作用部位在脊髓;以后相继从植物药中不断提纯多种有效成分,如依米丁、奎宁、阿托品等,并利用整体动物及离体器官开展药理学实验。在此基础上,德国Buchheim(1820—1879)建立了世界上第一个药理实验室,开创了实验药理学,并写出第一本药理学教科书,使药理学正式成为一门独立学科。英国生理学家Langley(1852—1925),根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的拮抗作用研究,提出受体概念,为受体学说的建立奠定了基础。20世纪初,德国Ehrlich用自制的砷凡钠明治疗梅毒,Domagk发现磺胺药能治疗细菌感染,从此开创了化学治疗药物的新纪元。英国Fleming及Florey对青霉素的发现和成功用于临床,使人类步入伟大的抗生素时代。20世纪30年代到50年代是新药发展的黄金时期,现在临床上常用的药物,如磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物以及维生素类中许多药物均是在这一时期研制开发的。Waston和Crick于1953年发现DNA双螺旋结构,对蛋白质和酶等大分子化合物的结构和功能有了深入的了解,推动了药理学的发展。Numa应用克隆技术成功克隆乙酰胆碱受体亚单位,使受体理

论得到实验证实。20世纪80年代以来,随着单克隆抗体、基因克隆、离子通道电流测定、磁共振、X线衍射、配体构象计算机测算等技术的发展,各种与药物作用的受体分子、药物结合蛋白、靶酶被成功克隆,使药理学研究从系统、器官水平深入到细胞、亚细胞和分子水平,特别是基因工程药物问世,大大促进了新药的研究与开发。

随着自然科学技术及生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学等学科以及单克隆、基因重组及基因敲除等技术的发展,药理学已发展成为与生物物理学、生物化学以及分子生物学等多学科密切联系的一门综合学科,促使药理学出现了众多分支学科,如生化药理学、细胞药理学、分子药理学、遗传药理学、受体药理学、神经药理学、时辰药理学、生殖药理学、临床药理学等。随着现代科学技术的不断发展和在药理学研究中的应用,将推动现代药理学向更高层次发展,为提高临床药物治疗水平提供新的理论依据。

第二节 新药研发与药品管理

药品是指加工成某种剂型,规定有适应证、用法、用量及不良反应等的药物。药品是人类用于防治疾病的特殊商品,用药的后果关系到用药者的健康甚至生命安全。世界各国均制定了相应的法律法规,用于规范和管理药品的研制、审批、生产、流通及临床应用。我国于1985年首次颁布了《新药审批办法》,2007年7月又制定了新的《药品注册管理办法》。

新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物,其来源包括化学药品、中药、天然药物和生物制品。我国药品注册管理办法规定:①化学药品新药是指“未曾在中国境内上市销售的药品”、“改变给药途径且尚未在国内外上市销售的药品”、“已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品”等;②中药、天然药物的新药一般指“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂”等;③新药亦包括未在国内上市的治疗及预防用生物制品。改变剂型、改变给药途径或增加新的适应证,亦按新药注册管理。我国的新药研究按照《药品注册管理办法》的申报程序,并根据新药类型提供相应的新药研究申报资料。

新药研究与开发是一个非常严格而复杂的过程,具有科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高等特点。不断发现和提供安全、高效、适应疾病谱变化及质量可控的新药,对于保护人类健康和发展国民经济具有重要意义。

新药可通过实践经验或在理论指导下合成、筛选而发现。新药的研究大致可分为临床前研究(preclinical study)、临床研究(clinical study)和售后调研(postmarketing surveillance)三个阶段,总的目标是证

明其安全性和有效性。

临床前研究主要包括药学研究和药理学研究两部分内容。药学研究包括药物制备工艺路线、理化性质、质量控制标准等;药理学研究则以实验动物为研究对象,进行药效学、药动学及药物毒理学研究。

临床研究分为四期:I期临床试验是以20~30例正常成年健康志愿者为受试对象,进行药物的初步药理学及人体安全性试验,观察人体对新药的耐受情况和药动学过程,为制定II期临床试验的给药方案提供科学依据。II期临床试验是对新药治疗作用的初步评价阶段,采用随机、双盲、对照试验,试验组和对照组病例均不少于100例,对新药的安全性和有效性作出初步评价,推荐临床用量。III期临床试验是在新药批准上市前进行的多中心临床试验,是对新药治疗作用的确证阶段,观察例数不少于300例,进一步考察新药对目标适应证的安全性和有效性,为新药注册申请的审批提供依据。IV期临床试验又称售后调研,是药品上市后的应用研究阶段。旨在社会人群广泛应用条件下,进一步评价新药在普通人群和特殊人群(儿童、老年人、孕妇、哺乳期妇女、肝肾功能不全患者)使用的有效性、安全性和合理用药方案。

第三节 药理学学习方法

药理学是医学专业、药学专业及医学相关专业的主干课程,是基础医学与临床医学的一门桥梁学科。药理学学习是为临床合理用药奠定基础,构成临床思维的重要环节。因此,学习药理学要注意与其他学科的联系,加深对药理作用、作用机制等内容的理解。

1. 教学大纲对学习的指导作用 根据学生学习的专业不同,药理学讲授的内容和重点有所不同,通过《药理学教学大纲》规定了教学的重点与难点,规定了学生要重点掌握的内容。必须重视《药理学教学大纲》的研究或学习。期末考试题目也遵循教学大纲,主要考核教学大纲规定的重点内容。每个章节的授课过程中和教材均提出了学习要求。因此在预习或复习中,要目标明确,是保证学习效果的前提。

2. 掌握药理学的基本概念和原理 药物的药理作用和作用机制是药理学重要内容,是指导我们从事药理学研究和运用药理学知识的重要保证。“药理学”和“药动学”重要概念与理论是学习和认识各种药物的重要内容,如“量效关系”、“时-量曲线”、“稳态血药浓度”及“药动学指标”等重要基本概念的掌握,对学习后续章节的药物和临床应用均有重要指导作用。

3. 掌握药物的分类及不同药物的作用 各论中

每章均有药物分类及常用药物,这些药物的药理作用是学习的重点,每个药物都有不同的药理作用,因此,要牢牢掌握,熟记在心。如去甲肾上腺素收缩血管,升高血压的药理作用是固定的,结合“量-效关系”与“不良反应”,才能解决合理应用等问题。

4. 掌握重点药物的作用机制、不良反应和临床应用 药物的作用机制是药理学的核心问题,要掌握重点药物的作用机制,重点药物掌握了,其他药物就容易理解了。大多数药物的不良反应都与其“药理作用”有关,一些特殊的特别是引起致残、致聋、致命的严重不良反应一定要牢记。药物的“临床应用”,也很重要,掌握药物的最终目的就是为临床应用,但是,药物的“临床应用”,必须是掌握疾病的发病机理,病理学和病理生理学等环节,结合药物作用特点,才能认识“临床合理应用”。有些内容还要在以后的临床医学的课程中进一步学习。因此,学好药理学是学好其他后续课程的重要环节。

5. 重视药理学实验课的学习 药理学是一门实验学科,药理学的知识是需要通过大量的实验加深认识,不断积累的过程。药理学实验课可使学生掌握药理学研究的基本方法,获得药理学知识的科学途径,验证药理学中的重要理论,更牢固地掌握药理学的基本概念和基本知识。目前,很多医学院校将药理学实验和其他学科实验融合,开设综合性机能学实验课程,其目的就是为了培养学生发现问题、分析问题和解决问题的能力,通过实验课教会学生一种科学的方法,一种获取知识的手段。因此,要重视实验课的学习。

复习指导

1. 药理学是研究药物与机体之间相互作用及作用规律的一门科学,包括药物效应动力学(药理学)和药物代谢动力学(药动学)。药理学研究药物对机体的作用及其规律。药动学研究机体对药物的处置及体内药量的动态变化规律。

2. 药物是指能够影响和调节机体的生化过程、生理功能及病理状态,用于预防、诊断、治疗疾病或调节生育的物质。药物与毒物之间并没有本质的区别和严格的界限。

3. 新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。新药的研究分为临床前研究和临床研究。

(李悦山 罗健东)

第2章 药物代谢动力学

学习要求

掌握药物代谢动力学、吸收、分布、代谢、排泄及主要药动学参数的概念。掌握一级动力学、零级动力学的特点。掌握药物主动转运、被动转运的特点。熟悉血浆蛋白结合率及肝药酶变化的临床意义。能初步根据药物代谢动力学特点合理用药。

药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 简称药动学, 是研究药物吸收、分布、代谢和排泄过程, 并运用数学原理和方法阐述药物在机体内的量变规律。药物对机体的作用取决于药物在机体靶位的浓度与维持时间, 而药物在靶位的浓度与维持时间又与药物在体内的过程有关, 即机体对药物的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 或生物转化 (bio-transformation)、排泄 (excretion) 过程, 这四个过程可简称为 ADME 过程。由于药物在体内不断地被机体转运和转化, 药物在作用部位的浓度是动态的, 受药物的 ADME 的影响而不断变化, 而药动学就是研究药物在体内的变化规律及其影响因素。

第一节 药物分子的跨膜转运

药物在体内进行 ADME 的过程, 需进出各类细胞, 透过各类细胞膜, 这些膜性结构总称为生物膜 (biomembrane)。药物分子通过生物膜转运具有相似的特点, 掌握药物跨膜转运的方式、特点及其影响因素, 是理解药动学过程及临床应用的重要环节。药物跨膜转运的方式见图 2-1。

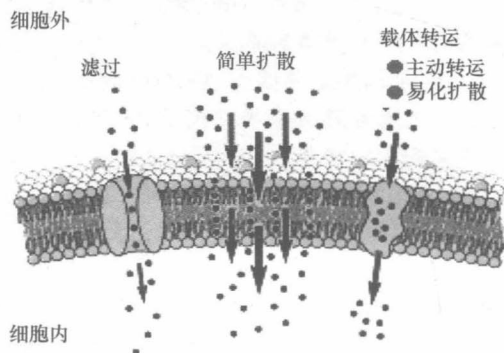


图 2-1 药物的跨膜转运模式

一、药物跨膜转运的方式及特点

(一) 滤过 (filtration)

滤过是指小分子水溶性药物, 在膜两侧的流体静压和渗透压差作用下, 通过细胞膜的水性通道 (aqueous channel) 被水携带到低压一侧的过程。由于水分子极小, 又不带电荷, 所以细胞膜对它是高度通透的, 大多数细胞膜能让水透过, 而水的大量流动可以将药物分子带过去。大多数毛细血管上皮细胞间的孔隙极大 (直径可达 $40\text{\AA}$ 以上), 这种转运是药物通过大多数毛细血管内膜的主要机制。但如果药物分子量过大则以这种转运方式受限, 而在某些特殊组织 (如大部分脑组织), 其细胞间隙非常“紧密”。药物不能以滤过方式通过这些毛细血管而进入组织内。

(二) 简单扩散 (simple diffusion)

绝大多数药物按此种方式通过生物膜。非极性药物分子以其所具有的脂溶性溶解于细胞膜的脂质层, 顺浓度差通过细胞膜的过程称为简单扩散 (simple diffusion), 是一种被动转运 (passive transport) 方式。其通过速度与膜两侧药物浓度差和药物脂溶性成正比。因为药物必须先溶于体液才能抵达细胞膜, 水溶性太低同样不利于通过细胞膜, 故药物在具备脂溶性的同时, 仍需具有一定的水溶性才能迅速通过细胞膜。

大多数药物均为弱酸性或弱碱性的有机化合物, 在体液内均有不同程度地解离。分子状态 (非解离型) 药物疏水而亲脂, 易通过细胞膜; 离子状态药物极性高, 不易通过细胞膜的脂质层, 这种现象称为离子障 (ion trapping)。因此体液的 pH 对弱酸或弱碱性药物跨膜转运的速度有明显影响 (图 2-2)。

药物的解离状态对药物的跨膜转运影响很大。弱酸性药物在酸性介质中非离子型多, 在碱性介质中离子型多; 弱碱性药物在酸性介质中离子型多, 而在碱性介质中非离子型多。

药物的解离状态既受其本身的解离常数 pK_a (解离部分与未解离部分平衡时的常数) 的影响, 也受其所在溶液的 pH 影响。大多数碱性药物为含氮化合物, 由一个氮原子和 1、2、3 或 4 个碳原子形成的键分

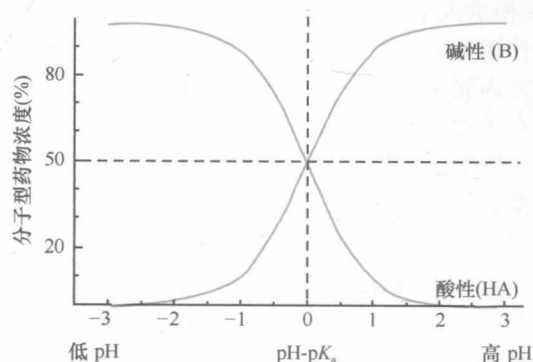


图 2-2 体液 pH 对弱酸或弱碱性药物解离的影响
($\text{pH} - \text{pK}_a = 0$ 即 $\text{pH} = \text{pK}_a$, 药物 50% 解离)

别称为伯胺、仲胺、叔胺、季铵。季铵总是带电荷,碱性较强,不能通过脂质膜。电解质的跨膜分布常由其 pK_a 和膜两侧的 pH 梯度所决定; pK_a 是药物(弱电解质)离子化形式占一半时的 pH。因此,弱酸性或弱碱性的有机化合物(药物)的解离程度在 pH 变化范围较大的体内环境,对药物转运的影响更为重要。胃液 pH 变化范围为 1.5~7,尿液为 5.5~8,如此大的 pH 变化范围对那些脂溶性适中的药物可能产生显著的临床意义。

依据 Handerson-Hasselbalch 公式:

(1) 弱酸药物在体液中的解离方式



HA 为药物的分子型, A^- 为离子型。解离平衡时:

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

式中 K_a 为解离常数, $[\]$ 为浓度。双侧取负对数得:

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

因为 $-\lg[\text{H}^+]$ 为 pH, $-\lg K_a$ 为 pK_a , 故:

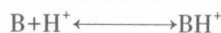
$$\lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \text{pH} - \text{pK}_a, \text{ 即:}$$

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{\text{pH} - \text{pK}_a}, \text{ 即:}$$

$$\frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]} = 10^{\text{pH} - \text{pK}_a}$$

当 $\text{pH} = \text{pK}_a$ 时, $10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = 1$, $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$, 即 $[\text{离子型}] = [\text{非离子型}]$ 。

(2) 弱碱性药物解离方式



B 为分子型, BH^+ 为离子型。

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

$$\lg \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = \text{pK}_a - \text{pH}$$

经换算可得:

$$\frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}$$

$$\text{即: } [\text{离子型}] / [\text{非离子型}] = 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}$$

例如:苯甲酸的 pK_a 等于 4, 在 $\text{pH} = 1$ 的介质中, 完全不解离, 为分子型, 易跨膜; $\text{pH} = 4$ 时, 则 50% 解离; 在 $\text{pH} = 7$ 的介质中完全解离, 为离子型, 不跨膜。苯巴比妥的清除在碱性尿内比在酸性尿内快 7 倍。

(三) 载体转运 (carrier-mediated transport)

许多细胞膜上具有特殊的跨膜蛋白 (trans-membrane protein), 控制体内一些重要的内源性生理物质 (如糖、氨基酸、神经递质、金属离子) 和药物进出细胞。跨膜蛋白在细胞膜内的一侧与药物或生理性物质结合后, 发生构型改变, 在细胞膜的另一侧将结合的内源性物质或药物释出。这种转运方式称为载体转运 (carrier mediated transport)。

载体转运的特点是对转运物质有选择性 (selectivity) 和饱和性 (saturation), 结构相似的药物或内源性物质可竞争同一载体而具有竞争性 (competition), 并可发生竞争性抑制 (competitive inhibition)。

载体转运主要发生在肾小管、胆道、血-脑屏障和胃肠道的药物转运过程中。多药耐药基因-1 所编码的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 是一重要的主动转运载体, 广泛存在于肾小管刷毛边层膜 (brush border membranes)、胆小管、胃肠道和脑微血管, 在许多药物的吸收、分布和消除中发挥重要作用。

载体转运主要有主动转运和易化扩散两种方式。

1. 主动转运 (active transport) 主动转运需要耗能。主动转运可逆电化学差转运药物。这种转运对体内代谢物质和神经递质的转运, 以及通过干扰这些物质而产生药理作用的药物有重要意义。有的药物通过神经元细胞、脉络丛、肾小管细胞和肝细胞时也是以主动转运方式进行的。

2. 易化扩散 (facilitated diffusion) 这种载体转运方式与主动转运不同的是不需要能量, 不能逆电化学差转运, 是一种被动转运 (passive transport)。易化扩散可加快药物的转运速度。维生素 B_{12} 经胃肠道吸收、葡萄糖进入红细胞内、甲氨蝶呤进入白细胞等均以易化扩散方式转运。

二、影响药物跨膜转运的因素

药物通过细胞膜的速度与可利用的膜面积大小有关。膜表面大的器官, 如肺、小肠, 药物通过其细胞脂层的速度远比膜表面小的器官 (如胃) 快。

药物以简单扩散方式通过细胞膜时, 除了受药物的解离度和体液的 pH 影响外, 药物分子跨膜转运的速度还符合 Fick 定律:

$$\text{通透量} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{面积} \times \text{通透系数}}{\text{厚度}}$$

上式表明药物通过细胞膜的速率与膜两侧的药物浓度差(C_1-C_2)、膜面积、药物分子的通透系数(药物分子的脂溶度)和细胞膜的厚度等因素有关。

此外,血流量的改变也可影响细胞膜两侧药物浓度差,药物被血流带走的速度决定了膜一侧的药物浓度,血流量丰富、流速快时,不含药物的血液能迅速取代含有较高浓度药物的血液,从而得以维持很大的浓度差,使药物跨膜速度增高。扩血管药物吸收快,缩血管药物吸收慢,便是因为它们改变了用药部位的血液流量。

第二节 药物的体内过程

一、吸 收

药物自用药部位进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。药物只有经吸收后才能发挥全身作用。少数用药只要求产生局部作用,如皮肤、黏膜的局部用药、抗酸药和泻药,则无需吸收。但即使是这些情况,有些药物仍可能被吸收而进入体内。不同给药途径影响药物的吸收速度和程度,也影响药物作用的快慢和强弱。药物吸收快慢的顺序为:吸入、肌肉注射、舌下、直肠、皮下注射、口服、皮肤。

(一) 口服

口服是最常用的给药途径,也是最安全、最方便和最经济的方法。且大多数药物能充分吸收。胃肠道的广泛吸收面、内容物的拌和作用以及小肠内适中的酸碱度(pH 5~8)对药物解离影响小等因素均有利于药物的吸收。大多数药物在胃肠道内是以单纯扩散方式被吸收的。由于胃腔内容物有较强的酸性,对酸性药物吸收较好,对碱性药物的吸收较差,而弱碱性药物在肠道的碱性环境容易吸收。但药物在肠道停留时间长,小肠黏膜层有大量微绒毛,吸收面积大,血流丰富,因此,小肠对药物的吸收远大于胃。

很多因素可影响胃肠道对药物的吸收,如服药时的饮水量、是否空腹、胃肠蠕动度、胃肠道的pH、药物颗粒大小、与胃肠道内容物的理化性质相互作用(如钙与四环素类抗生素形成不可溶的复合物引起吸收障碍)等。药物的片剂或其他固体剂型的吸收率部分地取决于其胃肠道液体溶出度,是所谓控释、缓释、持续释放或长效药物制剂的根据。设计这些制剂的目的是让药物在8小时或更长时间内缓慢、均匀地被吸收。这些制剂的优点是比普通剂型减少了服药次数,药效可维持过夜,还可消除那种速释剂型常有的药物浓度峰值,从而降低了不良反应的发生率。

首关消除(first pass elimination)从胃肠道吸收进入门静脉系统的药物在到达全身血循环前必先通过肝脏,如果肝脏对其代谢能力很强或由胆汁排泄的量

大,则使进入全身血循环内的有效药物量明显减少,这种作用称为首关消除。有的药物在被吸收入肠壁细胞内而被代谢一部分也属首关消除。首关消除也称首关效应(first pass effect)。首关消除高时,生物利用度则低。胃肠道外给药时,在到达作用部位或靶器官前,可在肺内排泄或代谢一部分药物,这也是一种首关消除,肺也因此而成为一首关消除器官。

(二) 注射给药

注射给药的主要给药途径是静脉注射、肌肉注射和皮下注射。

静脉注射药物水溶液可以避免一些可能影响吸收的因素,可以准确而迅速地获得所需的血药浓度,这是用其他给药方法所不能做到的。在某些情况下,如进行外科诱导麻醉时,药物的剂量并不是事先定下来的,而是根据患者的反应随时加以调整。而且某些有刺激性的药物也只能用静脉注射法给药,因为血管壁对刺激相对不敏感,缓慢注入的药液可充分地循环血液所稀释。但因其以很高的浓度,极快的速度到达靶器官,故也最危险。反复注射有赖于静脉保持通畅。药物的油剂或能使血液成分沉淀或溶血的药物不应作静脉注射。静脉注射时通常要缓慢并密切注意患者的反应。

药物水溶液经肌肉注射后吸收十分迅速,注射部位的血流速度影响吸收速度,这可以通过局部热敷、按摩来加以调整。将药物溶于油内注射可减慢药物吸收而起存储作用,有的一次注射后数星期内仍能维持较高的血药浓度。抗生素就常以肌肉注射方式给药。刺激性药物不能皮下注射,有时可选用肌肉注射法。

皮下注射吸收较慢,有刺激性的药物可引起剧痛。此法仅适用于对组织无刺激性的药物,否则可引起剧痛、坏死和溃疡形成。透明质酸酶(hyaluronidase)可促进药物通过组织进行扩散,如果注射液不含透明质酸酶,皮下注射量不可过大。在皮下注射的药液中加入血管收缩药可延缓吸收。以药物的固体小片植入皮下,其缓慢吸收可维持达数周或数月之久。

动脉内和鞘内注射均为特殊给药途径,用以在特定的靶器官产生较高的药物浓度。

(三) 吸入

气体和挥发性药物可以吸入,经肺上皮和呼吸道黏膜吸收,如沙丁胺醇(salbutamol)。由于肺泡表面积很大,肺血流量丰富,因此,只要具有一定溶解度的气态药物即能经肺迅速吸收。有的药物难溶于一般溶剂,水溶液又不稳定,如色甘酸钠(disodium cromoglycate),可制成直径约 $5\mu\text{m}$ 的极微细粉末以特制的吸入剂气雾吸入。气道本身是抗哮喘药的靶器官,以气雾剂解除支气管痉挛是一种局部用药。吸入用药主要的缺点是剂量不好掌握,用法又较麻烦,必须有

相当先进的手段(包括定量雾化吸入装置)来保证。

(四) 局部用药

局部用药的目的是在皮肤、眼、鼻、咽喉和阴道等部位产生局部作用,偶尔也为了达到吸收作用。药物都不易穿过完整的皮肤,吸收程度与其脂溶性成正比。许多溶质容易透过真皮,故药物很易通过皮肤破损、烧伤或剥脱处吸收;炎症和其他增加皮肤血流的情况也促进吸收。

(五) 舌下给药

口腔的静脉回流直接进入上腔静脉,药物在舌下含服时吸收快,且无首关消除,如硝酸甘油在胃肠道吸收的首关消除达90%,而舌下含服,由于脂溶性很高,吸收非常迅速。因此治疗心绞痛时,首选舌下给药。

此外,不能口服或患者意识消失时,也可采用直肠给药。大约50%的药物可避开肝脏,从直肠吸收直接进入体循环,一定程度避免首关消除。但直肠的吸收常不规则、不完全,而且许多药物对直肠黏膜具有刺激性。

二、分 布

药物吸收后从血循环到达机体各个部位和组织的过程称为分布(distribution)。药物在体内的分布受很多因素影响,包括药物的脂溶性、毛细血管通透性、器官和组织的血流量、与血浆和组织蛋白的结合能力、药物的 pK_a 和局部的pH、药物转运载体的数量和功能状态、特殊组织膜的屏障作用等。

(一) 血浆蛋白结合率

大多数药物在血浆中均可与血浆蛋白不同程度地结合而形成结合型药物(bound drug),它与未结合的游离型药物(free drug)同时存在于血液中,并以一定百分数的结合率达到平衡。弱酸性药物主要与白蛋白结合,弱碱性药物主要与 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acid glycoprotein, α_1 -AGP)结合。

被结合药物在血浆总药量中所占的百分数取决于药物的浓度、与结合部位的亲和力以及结合位点的数目。结合型药物不能跨膜转运,而成为药物在血液中的一种暂时储存形式。

外源物与血浆蛋白结合有以下特点:

(1) 药物与血浆蛋白的结合是可逆的,其在血液中维持结合与游离的动态平衡。药物被吸收进入血液后,部分与血浆蛋白结合,但随着其游离型浓度的降低(分布到组织或被消除),与血浆蛋白结合的药物又可解离。因此,药物与血浆蛋白的结合影响药物在体内的分布和转运速度以及作用强度和消除速率。

(2) 药物与血浆蛋白结合后分子变大,不能通过

毛细血管壁而暂时“储存”在血液中,使其不能到达靶位发挥作用。

(3) 药物与血浆蛋白结合的非特异性,而可供药物结合的血浆蛋白及结合位点有限,多个物质可能竞争结合同一蛋白或相同位点而发生置换现象。如抗凝血药华法林(warfarin)99%与血浆蛋白结合,当与保泰松(phenylbutazone)合用时,结合型的华法林被置换出来,使血浆内游离药物浓度明显增加,抗凝作用增强,可造成严重的出血。此外,药物与内源性生物活性物质也可在血浆蛋白结合部位发生竞争性置换作用,如已知非结合型胆红素可被磺胺类以及其他有机阴离子从与白蛋白的结合物中置换出来,增加新生儿发生胆红素性脑病的危险。

但是,药物在血浆蛋白结合部位上的相互作用并非对所有药物都有临床意义。一般认为,只有血浆蛋白结合率高、分布容积小、消除慢以及治疗指数低的药物,在临床上容易发生药物间相互作用。

(二) 体内的 pH 和药物的解离度

在生理情况下细胞内液pH为7.0,细胞外液为7.4。由于弱酸性药物在较碱性的细胞外液中解离增多,因而细胞外液浓度高于细胞内液,升高血液pH可使弱酸性药物由细胞内向细胞外转运,降低血液pH则使弱酸性药物向细胞内转移,弱碱性药物则相反。口服碳酸氢钠碱化血液可促进巴比妥类弱酸性药物由脑细胞向血浆转运,同时碱化尿液,可减少巴比妥类弱酸性药物在肾小管的重吸收,促进药物从尿中排出,这是临床上抢救巴比妥类药物中毒的措施之一。

(三) 药物与组织亲和力

药物与组织细胞结合是由于药物与某些组织细胞成分具有特殊的亲和力,使这些组织中的药物浓度高于血浆游离药物浓度,使药物的分布具有一定的选择性,如碘主要集中在甲状腺、钙沉积于骨骼,氯喹(chloroquine)在肝内分布浓度高,庆大霉素(gentamicin)与角质蛋白亲和力强,故易分布到皮肤、毛发、指甲中等。在组织中与药物起结合反应的通常是蛋白质、磷脂或核蛋白,一般是可逆性的。药物和组织的结合是药物在体内的一种储存方式,如硫喷妥钠再分布到脂肪组织,因此,脂肪组织是脂溶性药物的巨大储存库。有的药物与组织可发生不可逆结合而引起毒性反应,如四环素与钙形成络合物储于骨骼及牙齿中能导致小儿生长抑制与牙齿变黄或畸形。

(四) 器官血流量

人体各组织器官的血流量是不均一的。药物由血流向器官组织的分布速度主要决定于该组织器官的血流量和膜的通透性,如肝、肾、脑、肺等血流丰富的器官药物分布较快,尤其是在分布的早期,随后还可再分布(redistribution)。再分布作为终止药物作用

的因素,主要发生于快速静脉注射或吸入那些作用于脑或心血管系统的高度脂溶性药物。例如静脉注射麻醉药硫喷妥钠(thiopental sodium),首先分布到血流量大的脑组织发挥作用,随后由于其脂溶性高又向血流量少的脂肪组织转移,以致患者迅速苏醒。

(五) 体内屏障

1. 血-脑屏障(blood-brain barrier) 脑组织内的毛细血管内皮细胞紧密相连,内皮细胞之间无间隙,且毛细血管外表面几乎均为星形胶质细胞包围,这种特殊结构形成了血浆与脑脊液之间的屏障。此屏障能阻碍许多大分子、水溶性或解离型药物通过,只有脂溶性高的药物才能以单纯扩散的方式通过血-脑屏障。血-脑屏障的通透性也并非一成不变,如炎症可改变其通透性,在脑膜炎患者,血-脑屏障对青霉素的通透性增高,使青霉素在脑脊液中达到有效治疗浓度,而青霉素对健康人即使注射大剂量也难以进入脑脊液。离子化程度和药物的脂溶性是其被脑摄取的重要决定因素,亲脂性越高越易于通过血-脑屏障。这种情况常被用于药物设计以改变脑分布。

2. 胎盘屏障(placental barrier) 胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障称为胎盘屏障。事实上胎盘对药物的转运并无屏障作用,母体应用的所有药物至少在在一定程度上都能影响胎儿。因为胎盘对药物的通透性与一般的毛细血管无明显差别,几乎所有的药物都能穿透胎盘进入胎儿体内。药物进入胎盘后,即在胎儿体内循环,并很快在胎盘和胎儿之间达到平衡,此时,胎儿血液和组织内的药物浓度通常和母亲的血浆药物浓度相似。因此,孕妇应禁用可引起畸形对胎儿有毒性的药物,对其他药物也应十分审慎。

(六) 分布与再分布

药物被吸收后,首先向血流丰富的器官分布,但随着时间的延长,药物可从这些器官分布到血流不丰富的器官。当血流稳定时,药物过生物膜进入组织中的速度,主要受跨膜扩散率的制约。若药物通过膜的扩散速度较快且完全,其进入组织的速度则主要受器官血液灌流率的影响,血液愈丰富,灌流愈大的器官,药物分布也越多。

(七) 组织细胞分布的选择性

药物对某些组织细胞亲和力强,在这些组织细胞中的浓度明显高于血药浓度。如硫喷妥、地西泮、氯丙嗪易蓄积于脂肪,氯丙嗪甚至在停药6个月后仍可在尿中检出;钙易沉积于骨骼;碘浓集于甲状腺;四环素易蓄积于牙齿导致牙齿不可逆黄染;氨基糖苷类药物易在肾脏和内耳淋巴液中形成过高浓度而导致肾、耳毒性。

由于细胞内液pH为7.0,细胞外液pH为7.4,弱酸性药易在细胞外液解离而不易扩散,因此在细胞外液中浓度高于内液,弱碱性药则相反。在抢救巴比妥

类弱酸性药中毒时,可服用碳酸氢钠碱化血液,使脑细胞中的酸性药物向血浆中转运,同时由于尿液也被碱化,酸性药物在肾小管中解离增多而重吸收减少,有利于药物排出。

问题讨论

患儿,女,2岁,因腹泻静脉注射阿米卡星,共2次,每次0.1g。2个月后家长发现该患儿对声音无反应。为什么?

三、代 谢

(一) 药物代谢的意义

药物作为一种异物进入体内后,机体要动员各种机制使药物发生化学结构的改变,即药物的生物转化(biotransformation),又称药物代谢(metabolism),代谢和排泄是药物在体内消除的重要途径。

药物经代谢后作用一般均降低或完全消失,但也有经代谢后药理作用或毒性反而增高者,如对乙酰氨基酚(paracetamol)代谢产物对肝脏有毒性作用。它在治疗剂量时(1.2 g/d)有95%的药物经葡萄糖醛化和硫酸化而生成相应结合物,然后经尿排泄,另外5%则在细胞色素P₄₅₀氧化酶系代谢为对乙酰苯醌亚胺,该产物对肝、肾有毒性,体内谷胱甘肽(glutathion)与之结合而解毒。因此对乙酰氨基酚在治疗量时是很安全的,但如果超过治疗量,葡萄糖醛化和硫酸化途径被饱和,则细胞色素P₄₅₀催化反应途径逐渐增多,初期因谷胱甘肽量充分,很少生成肝脏毒性代谢产物,但随着时间延长,肝脏谷胱甘肽消耗量超过再生量,毒性代谢产物便更蓄积,与细胞内大分子(蛋白质)上的嗜核基团发生反应,引起肝细胞坏死。

(二) 药物代谢部位

体内各种组织均有不同程度的代谢药物的能力,肝药酶主要存在于肝脏,肝脏是最主要的药物代谢器官,此外,胃肠道、肺、皮肤、肾也可产生有意义的药物代谢作用。肝脏药物的代谢发生在内质网和细胞液中。在内质网中存在的药物代谢酶经常被归类为微粒体酶。

(三) 药物代谢步骤

药物代谢通常分为I相(phase I)和II相(phase II)反应。I相反应所涉及的酶系统主要存在于内质网,II相结合酶系统主要在细胞液中。通过内质网I相反应生物转化的药物在同一细胞液中发生结合反应。

I相反应 包括氧化、还原、水解等反应过程。通过引入或脱去功能基团(—OH, NH₂, —SH)使原形药生成极性增高的代谢产物,多数代谢产物失活,不

再产生药理作用,但也有部分仍然具有活性。前药(prodrug)本身是无活性的,在体内经过代谢产生有活性的代谢物。

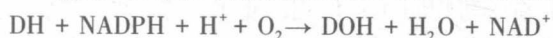
若 I 相反应产物具有足够的极性,则易被肾脏排泄。但许多 I 相代谢物进入 II 相反应。

II 相反应 内源性物质葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等与 I 相反应产物形成新基团结合,生成具有高度极性结合物后经尿排泄。一般来说,经 II 相反应所生成的结合物为极性分子,易经肾脏排泄,且多无活性。但吗啡与葡萄糖酸结合的代谢物是一个活性结合的例子,它比母体化合物具有更强的镇痛作用。因为内源性物质来源于食物,故营养在药物结合反应中起重要调节作用。

(四) 药物代谢酶系

药物的生物转化主要在肝脏完成,需要在药物代谢酶系催化下进行,这些酶系简称为肝药酶(liver drug enzyme)。其中最重要的是细胞色素 P_{450} 单加氧酶系(cytochrome P_{450} , CYP_{450}),为一类血红素-巯基蛋白(heme-thiolate proteins)的超家族,它参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。

CYP_{450} 参与药物代谢的总反应式可用下式表达:



DH 为未经代谢的原形药物,DOH 为代谢产物。

其反应过程见图 2-3。

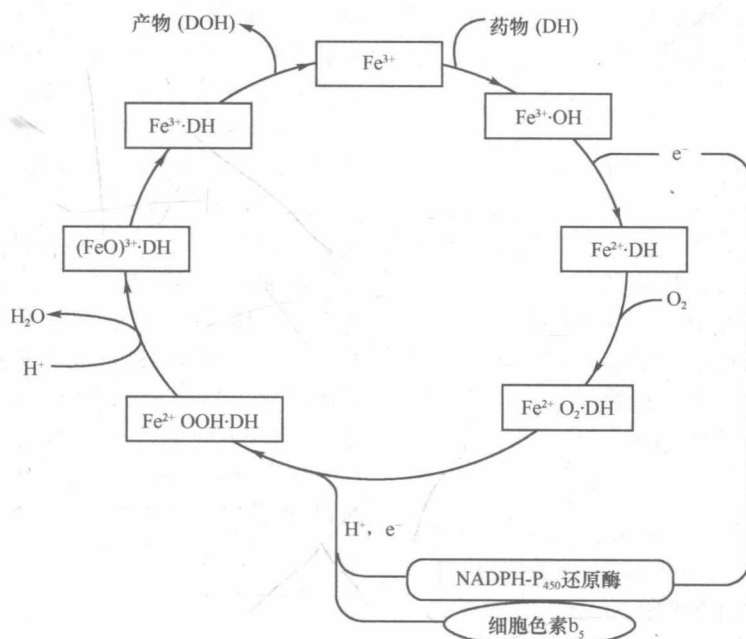


图 2-3 细胞色素 P_{450} 在药物氧化中的循环

含铁离子(Fe^{3+})的 CYP_{450} 与药物分子结合,接受从 $NADH-P_{450}$ 还原酶传递来的一个电子,使铁转变为二价铁离子(Fe^{2+});随之与一分子氧、一个质子、第二个电子(来自 $NADPH-CYP_{450}$ 还原酶或者细胞色素 b_5)结合,形成还原型 $CYP(Fe^{2+})OOH$ —药物的复合物,它与另一个质子结合,生成水和铁氧复合物(FeO) $^{3+}$ 与氢原子(来自 DH)分离,形成一对短暂的自由基,氧化型药物从复合物中释放, CYP_{450} 酶再重新与药物结合。

CYP_{450} 在哺乳动物主要存在于微粒体和线粒体中。已发现几乎 1000 种 CYP_{450} 广泛分布于各种生物机体内,在人类中已发现 CYP 共 18 个家族、42 个亚家族、64 个酶。氨基酸序列有 40% 以上相同者划为同一家族,以阿拉伯数字表示,同一家族内相同达 55% 以上者为同亚家族,在代表家族的阿拉伯数字之后标以英文字母表示;而同一亚家族的单个同工酶则

再以阿拉伯数字表示。如 $CYP2D6$ 中的 CYP 是细胞色素 P_{450} 的缩写,2 是家族,D 是亚家族,6 是单个酶。 $CYP1$ 、 $CYP2$ 和 $CYP3$ 家族中各有 8~10 个同工酶,介导人体内绝大多数药物的代谢,尤其是 $CYP3A$ 代谢 50% 以上的药物。其他家族在类固醇激素、脂肪酸、维生素和其他内源性物质的合成和降解中起重要作用。

(五) 影响代谢的因素

1. 代谢酶的多态性 代谢酶大多受多态性基因控制,存在着种族、年龄及性别的差异,人群有强(快)代谢型(extensive metabolizers, EMs)和慢代谢型(poor metabolizers, PMs)之分。而酶遗传多态性可以引起临床药动学特征改变,导致药物不良反应以及治疗失败,了解代谢酶的多态性可以指导临床个体化用药,减少不良反应。如 $CYP2D6$ 的遗传多态性影响 P_{450} 酶活性,其个体差异达 1000 倍; $CYP2C9$ 的

突变,导致华法林代谢差异性大。

2. 肝药酶的诱导与抑制 某些药物可使肝药酶的活性增强或减弱,能使酶活性增强的称为酶诱导剂 (enzyme inducer); 能使酶活性减弱的称为酶抑制剂 (enzyme inhibitor)。如利福平、乙醇、卡马西平等的反复应用而诱导,导致肝药酶活性增高。这一作用是通过加速 CYP₄₅₀ 的合成或减慢其降解而产生的。

酶诱导可引起合用的底物(药物)代谢速率也加快,血药浓度下降,因而药理作用会减弱,这是发生临床药物间相互作用的重要环节。有些药物本身就是肝药酶的诱导底物,因此在反复应用后,肝药酶的活性增高,其自身代谢也加快,这一作用称自身诱导。可发生自身诱导的药物有苯巴比妥、格鲁米特、甲丙氨酯、苯妥英、保泰松等。自身诱导作用使其用量越来越大而成为这些药物产生耐受性的一个原因。

四、排 泄

排泄 (excretion) 是药物的原形或其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的转运过程。药物及其代谢产物主要经肾排泄。挥发性药物主要经肺随呼出气体排泄。难以在肠道吸收的药物随粪便排出。汗液和乳汁排泄也有少量药物排泄。药物自乳汁的排泄是受乳婴儿的药物不良反应的重要来源。

(一) 肾脏排泄

肾脏是药物的主要排泄器官,肾排泄药物和代谢物最终从尿中排出,涉及三个过程:肾小球滤过、肾小管主动分泌和肾小管被动重吸收。

1. 肾小球滤过 肾小球毛细血管膜孔较大,除与血浆蛋白结合的结合型药物外,未结合的游离型药物及其代谢产物均可经肾小球滤过。滤过速度取决于药物分子量和血浆内药物浓度。血浆蛋白结合可延缓滤过速度。肾小球滤过率和药物滤过速度有密切关系。

2. 肾小管主动分泌 近曲小管细胞能以主动方式将药物自血浆分泌入肾小管内。除了特异性转运机制分泌葡萄糖、氨基酸外,肾小管细胞具有两种非特异性转运机制分别分泌阴离子(酸性药物离子)和阳离子(碱性药物离子)。经同一机制分泌的药物可竞争转运载体而发生竞争性抑制,通常分泌速度较慢的药物能更有效地抑制分泌速度较快的药物。丙磺舒 (probenecid) 竞争性地抑制青霉素 (penicillin) 的排泄。许多药物和近曲小管上的主动转运载体的亲和力显著高于和血浆蛋白的亲和力,因此,和肾小球滤过不同,肾小管分泌药物的速度不受血浆蛋白结合的影响,如对氨马尿酸的血浆蛋白结合率约 90%,但 90% 的药物在一次通过肾脏时即被分泌入肾小管内。

3. 肾小管重吸收 肾脏主要在远曲小管以被动转运的方式对肾小管内药物进行重吸收。由于肾小管上皮细胞具脂质膜的特性,故和药物通过其他部位细胞膜一样,离子型的弱电解质很难透过肾小管细胞。这些药物的被动重吸收是 pH 依赖性的,只有未解离的分子型药物的浓度差对重吸收过程起作用。于是,当尿液酸性增高时,碱性药物解离程度随之增高,重吸收减少,酸性药物则相反。而尿液碱性增高时,酸性药物解离程度随之增高,重吸收减少,碱性药物相反(图 2-4),其影响程度除血、尿内的 pH 外,尚与药物本身 pK_a 有关。

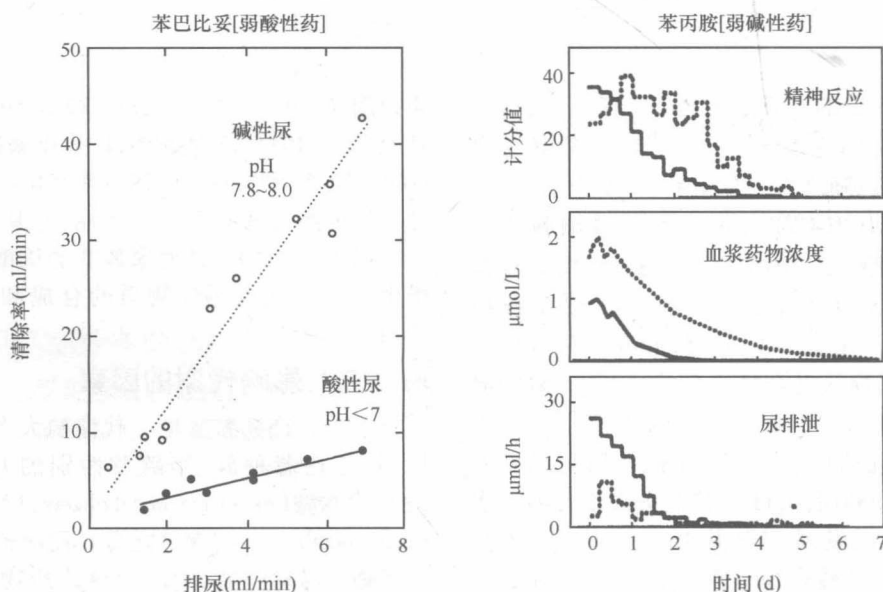


图 2-4 尿 pH 对药物排泄的影响
实线:酸性尿 (pH ~5); 虚线:碱性尿 (pH ~7)