

中文翻译版

Lippincott's Illustrated Reviews

原书第4版

图解药理学

Richard Finkel
Luigi X. Cubeddu 编著
Michelle A. Clark

罗俊译



科学出版社

中文翻译版

Lippincott's Illustrated Reviews

图解药理学

Pharmacology

原书第4版

Richard Finkel

Luigi X. Cubeddu 编著

Michelle A. Clark

罗俊译

科学出版社

北京

图字:01-2009-7750 号

内 容 简 介

本书分8个单元共43章,涵盖药理学的基本内容,介绍了近年来在临床广泛应用的很多新药,重点强调药理学的基本理论、基本知识和基本技能。本书最突出的特色是以丰富多彩的图片、表格、临床病例照片等形式解说典型药物的作用及其作用机制、临床应用与不良反应,便于读者理解掌握。

本书内容新颖、阐述准确,可供普通高等学校的临床医学、药学及相关专业的本科生、研究生学习使用。

图书在版编目(CIP)数据

图解药理学:原书第4版/(美)芬克尔(Finkel,R.)等编著;罗俊译. —北京:科学出版社,2014.6

ISBN 978-7-03-040723-8

I. 图… II. ①芬… ②罗… III. 药理学—图解 IV. R96-64

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第109060号

责任编辑:刘丽英 杨小玲 / 责任校对:彭 涛
责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

(Richard Finkel, etc.: Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th ed)

ISBN 978-1-6054-7200-3

Copyright © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Chinese translation published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA.

本书限中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾)销售。

本书封面贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签,无标签者不得销售。

本书中提到了一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盒内的使用说明书,并遵照医嘱使用,本书的作者、译者、编辑、出版者和销售商对相应的后果不承担任何法律责任。

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>

三河市骏杰印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2014年6月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2014年6月第一次印刷 印张:30 1/4

字数:728 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

目 录

第 1 单元	药理学绪论	(1)
第 1 章	药物代谢动力学	(1)
第 2 章	药物-受体的相互作用及药物效应动力学	(22)
第 2 单元	自主神经系统药物	(32)
第 3 章	自主神经系统	(32)
第 4 章	胆碱受体激动药	(39)
第 5 章	胆碱受体阻断药	(50)
第 6 章	肾上腺素能受体激动药	(59)
第 7 章	肾上腺素能受体阻断药	(75)
第 3 单元	中枢神经系统药物	(84)
第 8 章	治疗神经退行性疾病的药	(84)
第 9 章	抗焦虑药和催眠药	(95)
第 10 章	中枢神经系统兴奋药	(106)
第 11 章	麻醉药	(115)
第 12 章	抗抑郁药	(127)
第 13 章	精神安定药	(137)
第 14 章	阿片类药	(143)
第 15 章	抗癫痫药	(153)
第 4 单元	心血管系统药物	(163)
第 16 章	治疗心功能衰竭的药	(163)
第 17 章	抗心律失常药	(174)
第 18 章	抗心绞痛药	(184)
第 19 章	抗高血压药	(189)
第 20 章	作用于血液系统的药	(201)
第 21 章	抗高脂血症药	(219)
第 22 章	利尿药	(228)
第 5 单元	内分泌系统药物	(238)
第 23 章	脑垂体和甲状腺	(238)
第 24 章	胰岛素及口服降糖药	(246)
第 25 章	雌激素和雄激素类药	(258)
第 26 章	肾上腺激素	(269)
第 6 单元	作用于其他系统的药物	(275)
第 27 章	呼吸系统药	(275)
第 28 章	消化系统药	(283)

第 29 章 其他治疗药	(293)
第 7 单元 化学治疗药物	(299)
第 30 章 抗微生物治疗原则	(299)
第 31 章 细胞壁抑制药	(310)
第 32 章 蛋白合成抑制药	(322)
第 33 章 喹诺酮类、叶酸拮抗剂和抗泌尿道感染药	(336)
第 34 章 抗分枝杆菌药	(347)
第 35 章 抗真菌药	(354)
第 36 章 抗原虫药	(363)
第 37 章 驱肠虫药	(375)
第 38 章 抗病毒药	(380)
第 39 章 抗癌药	(401)
第 40 章 免疫抑制药	(430)
第 8 单元 抗炎药及自体活性物质	(439)
第 41 章 抗炎药	(439)
第 42 章 自体活性物质及其拮抗剂	(457)
第 43 章 毒理学	(465)
 附录	 (475)
缩略词	(477)

第 1 单元

药理学绪论

第 1 章 药物代谢动力学

I. 概述

药物治疗的目的是预防、治疗或控制各种疾病的病程。为实现这一目的,必须有足量的药物运送至靶组织,才可获得有效而非中毒的药物治疗浓度。药物代谢动力学就是研究药物在机体内的运动过程。药物的药理及毒理作用主要与血浆药物浓度有关。因此,临床医生必须认识到:药物作用的起效速度、作用强度及作用持续时间是由药物在体内运动和变化的 4 个基本过程所决定的(图 1.1)。首先,药物从用药部位吸收,直接或间接进入血浆;其次,进入血浆的药物可逆性地离开血流,分布到细胞外液和细胞内液;然后,药物可被肝、肾或其他组织代谢;最后,药物及其代谢产物通过尿液、胆汁或粪便排出体外。本章主要叙述如何利用这 4 个过程(吸收、分布、代谢、排泄)的知识影响临床医生对某一药物的给药途径、给药剂量、给药次数及给药间隔所做的决定。

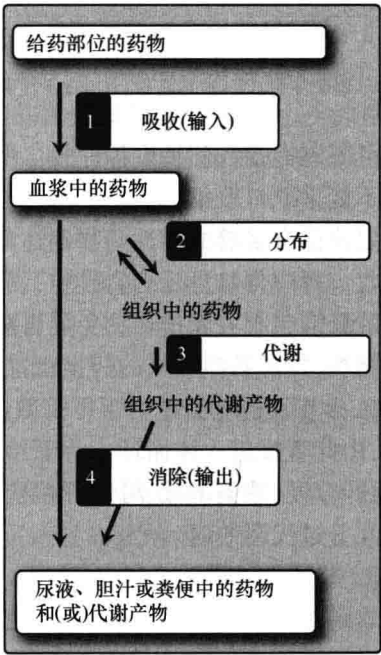


图 1.1 药物的吸收、分布、代谢及排泄示意图

II. 给药途径

药物的性质(如水溶性或脂溶性、离子化等)和治疗目的(如需要药物快速起效、长期给药或限定某一局部给药等)决定了药物的给药途径。主要有两种给药途径:肠道给药和非肠道给药(图 1.2 描述了这些给药途径和其他给药方法的分类)。

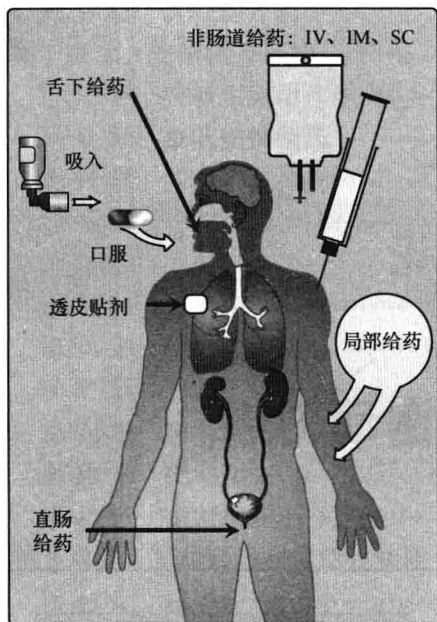


图 1.2 常用的给药途径

IV=静脉注射;IM=肌肉注射;SC=皮下注射

A. 肠道给药

肠道给药或经口给药是最简单和最常见的给药方式。当经口给予药物时,既可以经吞咽进入肠道转运,亦可将药物置于舌下便于直接吸收入血循环。

1. 口服 口服给药能给患者带来很多好处。口服药方便患者自己用药,同时可降低系统感染率而使治疗变得复杂化。此外,经口服给药所致的药物毒性或超剂量可被如活性炭类的解毒药所抵消。另外,涉及药物吸收的途径是最复杂的,药物暴露在粗糙的胃肠环境中时可限制药物的吸收。一些药物从胃部吸收,然而,十二指肠因有较大的吸收表面积而成为药物吸收进入体循环的主要场所。大多数药物从胃肠道吸收进入门静脉循环,在其分布到全身循环之前先与肝脏相遇。这些药物在肝脏要经历首过代谢效应,大部分药物在进入体循环之前被肝脏所代谢(图 1.3)。【注:当口服给药时,经由肠道或肝脏产生的首过代谢

效应可限制大多数药物发挥疗效。例如,一次口服硝酸甘油,其 90% 在肝脏被清除,这也是该药不能采取口服给药的主要原因。】对于具有较高首过代谢效应的药物,应该给予足够的剂量以确保有足够的活性药物到达靶器官。药物与食物或与其他药物一起服用时,可影响其吸收。胃中食物可延迟胃排空,因此,药物可被胃酸破坏(如青霉素)而不被吸收。【注:药物的肠溶包衣可保护药物免受胃酸环境的破坏,减少药物对胃的刺激;而且,根据药物的分子结构,具有肠溶包衣的药物在胃肠道的释放还可延长,产生持续的药物释放效应。】

2. 舌下 药物置于舌下可扩散进入舌下毛细血管网,由此直接进入体循环。舌下给药的优点:吸收快,给药方便,感染率低,可避开粗糙的胃内环境,还可避开首过代谢效应。

B. 非肠道给药

非肠道给药途径使得药物可以直接穿过机体屏障进入体循环或其他血管组织。胃肠道吸收差(如肝素)以及在胃肠道中不稳定的药物(如胰岛素)常常采用非肠道给药方式,昏迷患者以及需要快速起效的情况下也常采用非肠道给药方式。此外,这些给药途径具有最高的生物利用度,并可避开首过代谢效应和粗糙的胃内环境。非肠道给药便于控制实际给药的剂量。然而,这些给药途径是不可逆的,并可引起疼痛、恐惧和感染。非肠道给药的三种主要方式是血管内注射给药(静脉给药或动脉给药)、肌

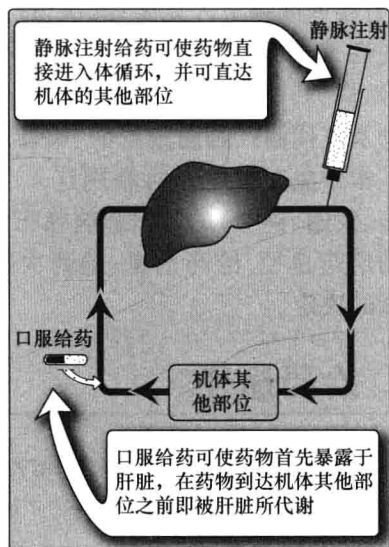


图 1.3 口服给药时发生的首过代谢效应

内注射和皮下注射(图1.2),每一种方式都有其优点和缺点。

1. 静脉注射(IV) 注射是最常见的非肠道给药方式。对于口服不被吸收的药物,如神经肌肉阻断剂阿曲库铵,除注射给药外,没有其他可供选择的给药方式。采用静脉注射给药时,药物可避开胃肠道和肝脏的首过代谢效应。静脉转运可使药物快速起效,并可最大限度地控制血循环中的药物水平。但是,与胃肠道中的药物不同,注射进入机体的药物不能通过采取如呕吐、活性炭吸附等手段重新将其从体内排出。静脉注射可能因操作粗心污染注射部位从而将细菌带入体内,静脉注射还可引起溶血或因过高的血药浓度使药物快速转运到血浆和组织而导致其他不良反应。因此,必须严格控制注射速度。动脉注射同样需要注意这些问题。

2. 肌内注射(IM) 可供肌内注射的药物可以是水溶剂或特殊的贮存制剂——通常是溶于油剂中的混悬物,如聚乙二醇。水溶性药物吸收速度快,而脂溶性药物吸收速度慢。当溶媒从肌肉组织中弥散出来时,药物就会沉积在注射部位,然后,药物会缓慢溶解出来,在相当长的一段时间内持续提供一个维持量供机体吸收。典型的例子就是氟哌啶醇可从肌肉中缓慢释放出维持量的药物以产生长期的精神安定作用。

3. 皮下注射(SC) 正如肌内注射给药,皮下注射给药需要经过吸收,且较静脉给药吸收缓慢。皮下注射可最大限度地降低与血管内注射给药有关的风险。【注:有时用少量肾上腺素与某一药物合用,以限制该药的作用区域。肾上腺素作为局部缩血管药物发挥作用,以减缓药物从给药部位的移除,如利多卡因从给药部位的移除。】其他采用皮下给药的还有固体药物,如将含有避孕药依托孕烯的单个药棒植入皮下,以获得长期的药物活性;再如糖尿病患者采用程序化机械泵植入皮下以释放胰岛素。

C. 其他

1. 吸入 吸入可使药物通过呼吸道黏膜和肺泡上皮的广泛表面积进行快速转运,产生与静脉注射几乎一样快的药物效应。气体药物(如某些麻醉剂)或气雾剂常采用这种给药方式。该给药途径对患有呼吸道疾病的患者特别有效和方便,因为药物可直接转运至作用部位,并很少产生全身性不良反应。采用这一给药途径的药物有沙丁胺醇和皮质类固醇药物,如氟地松。

2. 鼻腔内给药 该途径是直接将药物置于鼻内。采用这一途径的药物包括鼻腔抗充血药物,例如,用于抗炎的皮质类固醇药物莫米松。在糖尿病尿崩症的治疗中,去氨加压素可采用鼻腔内给药方式;鲑降钙素是用于治疗骨质疏松症的肽类激素,也可作为鼻腔喷雾剂使用。成瘾性药物可卡因通常也是采用鼻内嗅吸进入血液循环。

3. 鞘内注射/心室内注射 有时需要将药物直接注入脑脊液中。如在治疗隐球菌性脑膜炎时,两性霉素B可采用鞘内注射。

4. 局部给药 当需要药物发挥局部作用时,常采用局部给药方式。例如,克霉唑可作为乳膏直接涂于皮肤表面以治疗皮肤真菌病,托吡卡胺或环戊通可直接滴眼以扩瞳和检测屈光不正。

5. 经皮给药 这一给药途径是将药物涂于皮肤上,通过透皮吸收产生全身性作用。药物吸收率因给药部位皮肤的生理特性不同而有很大差别。这一给药方式常被用于需要持续进行药物治疗的情况,如抗心绞痛药硝酸甘油、止吐剂东莨菪碱、每周一次的避孕药贴剂(与口服避孕药丸具有相似的效果)。

6. 直肠给药 由于直肠部位有 50% 的静脉血液回流至门脉系统,因此,直肠给药经肝脏生物转化的药物明显减少。与舌下给药途径相似,直肠给药还具有额外的优势:保护药物免受肠道酶或胃内过低的 pH 环境破坏。当口服药物引起呕吐、患者已发生呕吐或神志不清时,常采用直肠给药(止吐剂常采用直肠给药途径)。此外,直肠的药物吸收常常不稳定且不完全,多数药物对直肠黏膜具有一定的刺激作用。

III. 药物吸收

药物从给药部位转运到血液中的过程称为吸收。药物吸收的速度和效率取决于给药途径。静脉注射时,药物吸收完全,可全部进入到全身循环。而其他给药途径则可能只有部分药物被吸收,致使药物的生物利用度偏低。如口服给药时,药物需溶于胃肠道消化液中,而后才能穿透肠黏膜上皮细胞。然而,疾病状态或胃内食物可能影响这一吸收过程。

A. 药物在胃肠道的转运

因药物化学性质的不同,药物在胃肠道可经被动扩散或主动转运的方式进行吸收。

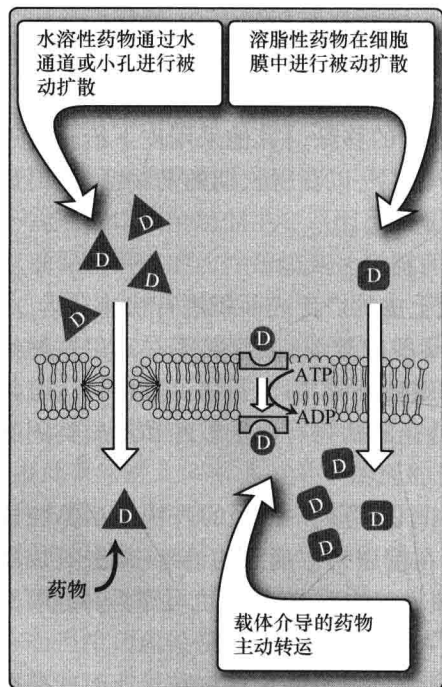


图 1.4 药物穿过胃肠道上皮细胞膜的示意图

D=药物

1. 被动扩散 药物被动扩散的驱动力来源于膜两侧的药物浓度梯度差,即药物从高浓度的一侧向低浓度的一侧进行转运。被动扩散不需要载体且无饱和性,并显示出较低的结构特异性。绝大多数药物通过被动扩散进入机体。脂溶性药物因其在生物膜双脂质层结构中的脂溶性而较易通过多数生物膜结构。水溶性药物可通过细胞膜上的水通道或小孔穿过细胞膜(图 1.4)。其他药物可依赖特殊的膜转运载体蛋白进入细胞,膜转运蛋白可为大分子物质提供通道。载体蛋白可发生结构改变以允许药物通过,或允许内源性分子进入到细胞内,从而将药物从高浓度的区域向低浓度的区域转运,这一过程被称为易化扩散,这种扩散不耗能,有饱和现象,转运过程可被抑制。

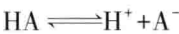
2. 主动转运 该转运方式涉及特殊的跨膜载体蛋白。与体内自然产生的代谢产物结构非常相似的部分药物可依靠这些特殊的转运蛋白穿过细胞膜。主动转运具有能量依赖性,并依靠 ATP 水解释放的能量驱动转运(图 1.4)。主动转运可逆药物浓度差进行,即从低浓度的一侧向高浓度的一侧转运。对于载体而言,这一过程有饱和现象,在许多方面与酶催化反应相似,当所有的活性位点都与底物相结合时,在这一高饱和状态下可呈现最大的转运速度。

3. 胞饮作用和胞吐作用 该转运形式可将具有巨大分子结构的药物转运穿过细胞膜。胞饮作用涉及细胞膜将药物分子先吞食后转运进入细胞内,在细胞内将充满药物的

小囊泡压碎,从而将药物释放到细胞中。胞吐作用则与上述情况相反,细胞利用相似的囊泡形成过程,以分泌多种物质。例如,维生素 B₁₂ 通过胞饮作用穿过肠壁进行转运,某些神经递质(如去甲肾上腺素)在神经末梢部位储存于与细胞膜相连的囊泡内,通过胞吐作用释放出来。

B. pH 对药物吸收的影响

大多数药物为弱酸性或弱碱性。酸性药物(HA)释放出一个 H⁺,并形成一个带负电荷的阴离子(A⁻):



弱碱性药物(BH⁺)也能释放出一个 H⁺,但是质子形式的碱性药物通常带有电荷,并通过失去一个质子形成不带电荷的碱(B):



1. 不带电荷药物通过细胞膜 如果一个药物不带电荷,则可迅速通过细胞膜(图 1.5)。因此,对于弱酸性药物,不带电荷的 HA 可以通过细胞膜,而带负电荷的 A⁻则不能通过。对于弱碱性药物,不带电荷的 B 可以通过细胞膜,而带正电荷的 BH⁺则不能通过。因此,在吸收位点每种药物可穿过细胞膜的有效浓度是由带电荷与不带电荷药物的相对浓度所决定的。吸收位点的 pH 和弱酸性药或弱碱性药的 pK_a(反映药物解离的强度)决定了带电荷与不带电荷药物的比值(图 1.6)。【注:pK_a 是用来评价一个化合物与一个质子相互作用的强弱。药物 pK_a 越低,酸性越强;相反,pK_a 越高,则碱性越强。】当可通过形式的药物在所有体液中达到浓度平等时,药物的分布即达到平衡。【注:在血流速度一致的情况下,高脂溶性药物可快速穿透细胞膜,进入到组织中。】

2. 如何确定生物膜两侧的药物浓度
Henderson-Hasselbalch 公式表述了 pK_a 与不同 pH 时酸-碱药物浓度比的关系。

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{非质子型}]}{[\text{质子型}]}$$

对于酸性药物: $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

对于碱性药物: $pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

此公式有助于确定生物膜两侧不同 pH

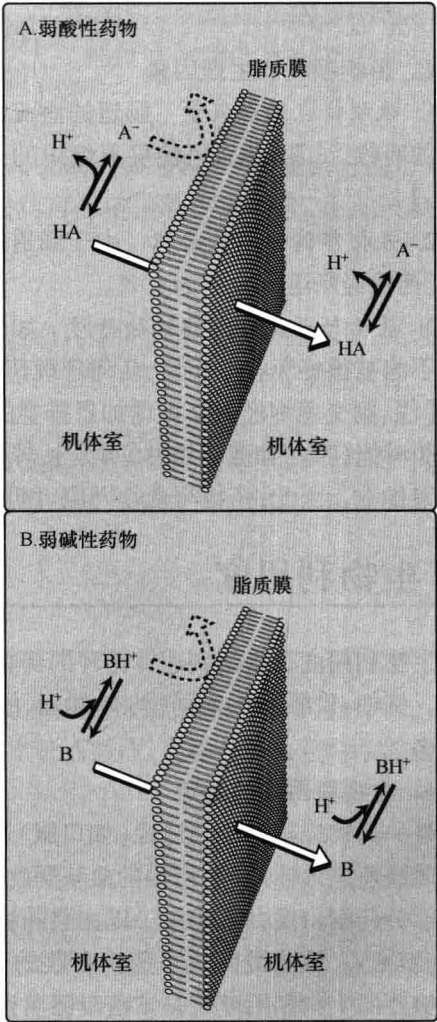


图 1.5 非离子型弱酸性药物(A)和非离子型弱碱性药物(B)通过脂质膜扩散

时(如胃内 pH 为 1.0 ~ 1.5, 而血浆 pH 为 7.4)的药物浓度。【注:非离子型药物的脂溶性直接决定了解离平衡的速度。】

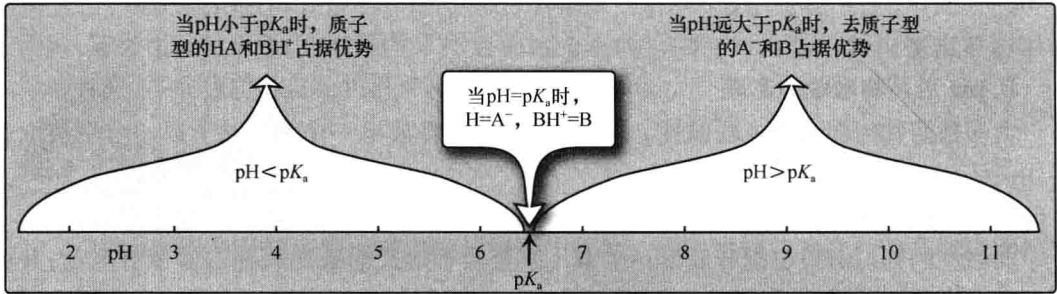


图 1.6 药物 pK_a 及周围环境的 pH 决定了药物离子型与非离子型的分布, 为了便于图解说明, 药物的 pK_a 被定为 6.5

C. 影响吸收的生理因素

- 1. 吸收位点的血流量 肠道的血流量远大于胃, 因此, 药物在肠道的吸收要远强于在胃部的吸收。【注: 休克可使皮下组织的血流量锐减, 因此, 休克可减少皮下给药时的药物吸收。】
- 2. 吸收部位的总表面积 由于肠道具有丰富的微绒毛表面积, 是胃表面积的 1000 倍, 因此, 药物经肠道吸收更为有效。
- 3. 药物与吸收表面的接触时间 如果药物快速地通过肠道, 如严重腹泻时, 药物在肠道就不能被很好吸收。相反, 任何延缓药物从胃向肠道运动的因素都可减缓药物的吸收速度。【注: 副交感神经兴奋可增加胃排空的速度。相反, 交感神经兴奋(如锻炼或情绪紧张)和抗胆碱能药物(如双环维林)可延长胃排空的时间。同时, 胃内食物既可稀释药物, 又可减缓胃排空。因此, 药物与食物同服可明显减慢药物的吸收。】

IV. 生物利用度

生物利用度是指能到达体循环的药物量, 可以表述为: 以原型药物进入体循环的部分药量。例如: 口服 100mg 药物, 有 70mg 的原型药物被吸收, 则该药物的生物利用度为 0.7 或 70%。

A. 生物利用度的测定

某一药物经指定给药途径(如口服)所得的血浆药物浓度与该药静脉给药途径(此时药物全部快速进入体循环)所得的血浆药物浓度之比, 就是药物的生物利用度。口服给药时, 仅有部分药物出现在血浆中。以血浆药物浓度与时间点对应作图, 可计算出图中的曲线下面积(AUC)。该曲线反映了药物吸收的程度【注: 我们认定, 静脉给药时其 AUC = 100%】。口服给药的生物利用度就是该药口服后计算得到的 AUC 与静脉给药后计算得到的 AUC 之比(图 1.7)。

B. 影响生物利用度的因素

- 1. 首过代谢效应 药物经胃肠道吸收时, 在进入体循环之前, 首先进入门静脉循环

(图 1.3)。如果药物被肝脏快速代谢,则可供进入体循环的未被代谢的药物将明显减少。很多药物如普萘洛尔、利多卡因等在一次性经过肝脏时,可发生明显的生物转化作用。

2. 药物的溶解性 强亲水性药物因其难于穿透富含脂质的细胞膜而吸收很差;强疏水性药物因其完全不溶于水性体液而难以到达细胞表面,因此吸收也很差。药物若要易于吸收,必须具有一个大的疏水基团,同时还要具有一定的水溶性。这就是为什么大多数药物要设计为弱酸性或弱碱性的原因之一。有些药物既具有较高的脂溶性,也能通过载体蛋白如白蛋白在体内水性溶液中进行转运。

3. 化学不稳定性 某些药物如青霉素,在酸性胃内容物中不稳定。其他药物如胰岛素在胃肠道可被降解酶破坏。

4. 药物的结构特性 药物的物理因素可影响其吸收。如颗粒大小、盐结合的形式、晶体多态性、肠溶衣、辅料(如结合剂、分散剂)等因素均可影响药物的崩解度,由此改变药物的吸收速度。

C. 生物等效性

两种相似的药物若表现出相似的生物利用度,且血药浓度的达峰时间亦相近,则说明两者具有生物等效性;若两种药物的生物利用度明显不同,则表明其不具有生物等效性。

D. 治疗等效性

如果两种相似的药物具有相似的药理效应和安全性,则表明两者在治疗上具有等效性。
【注:临床疗效通常既取决于最大血浆药物浓度,又取决于达峰时间。因此,具有生物等效性的两种药物不一定具有治疗等效性。】

V. 药物分布

药物离开血流进入细胞间质(细胞外液)和(或)组织细胞的过程称为药物分布。药物从血液向细胞间质的转运主要取决于血流量、毛细血管通透性、药物与血浆蛋白和组织蛋白的结合程度以及药物的相对脂溶性。

A. 血流量

由于心脏输出至各器官的血流量不平衡,致使血液流入毛细血管的速度变异极大。流入脑、肝、肾的血流量远大于流入骨骼肌的血流量;脂肪组织的血流量相对较低。器官血流量的差异可部分解释硫喷妥钠快速静脉注射给药后出现短效睡眠状态的原因。中枢神经系统的大血流量以及硫喷妥钠的高脂溶性使得药物快速转运进入中枢神经系统,从而产生麻醉作用。药物缓慢分布至骨骼肌和脂肪组织中使得血浆药物浓度降低,中枢神经系统较高的血药浓度开始逐渐降低,患者得以苏醒。尽管所有药物在一定程度上都存在这一现象,但是药物的再分布说明,硫喷妥钠和与其化学结构相似或药理学特性相近的化合物在药理作

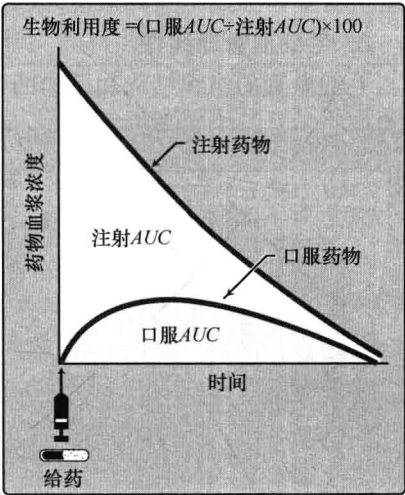


图 1.7 药物生物利用度的测定
AUC=曲线下面积

用上具有非常突出的短时效应。

B. 毛细血管通透性

毛细血管的组织结构和药物的化学性质决定了毛细血管的通透性。



图 1.8 肝脏及大脑毛细血管的横截面

1. 毛细血管的结构 毛细血管结构的变异因毛细血管基底膜而变化很大, 血管内皮细胞之间的缝隙连接可使毛细血管基底膜暴露在外。在大脑部位, 毛细血管的结构是连续的, 不存在缝隙连接(图 1.8)。这与肝脏和脾脏的结构正好相反, 后者的毛细血管结构不连续, 存在大量的缝隙连接, 使得毛细血管基底膜暴露在外, 大分子的血浆蛋白可借此通过。

血脑屏障: 药物必须穿过中枢神经系统毛细血管的内皮细胞, 或依靠主动转运才能进入脑组织。例如, 用于转运大分子神经氨基酸的特殊转运载体可将左旋多巴(levodopa)转运入大脑。相反, 脂溶性药物因其能溶于血管内皮细胞的脂质膜而易于穿透进入脑组织。对于离子型或极性药物来说, 由于中枢神经系统血管内皮细胞缺乏缝隙连接, 药物难以穿透内皮细胞, 故一般难以进入中枢神经系统。这些结构紧密、并列的细胞形成了紧密连接, 由此组成了血脑屏障。

2. 药物结构 药物的化学结构可明显影响药物穿透细胞膜的能力。疏水性药物分子具有均一的电子分布, 没有净电荷, 易于穿透大多数的生物膜。这些药物可溶于脂质膜, 从而渗透到整个细胞表面。影响疏水性药物分布的主要因素是该区域的血流量。与此相反, 亲水性药物分子由于存在非均一性的电子分布, 或带有一个正电荷或负电荷, 因而不能轻易穿透细胞膜, 必须借助毛细血管的缝隙连接才能穿过生物膜。

C. 药物与血浆蛋白的结合

与血浆蛋白的可逆性结合使药物处于一种非扩散状态, 并减慢药物从血管内向血管外的转运。这种结合相对而言是非选择性的, 常发生在内源性物质(如胆红素)与蛋白的结合位点。血浆白蛋白是主要的药物结合蛋白, 可能起到贮存药物的作用。当药物随着代谢、排泄而消除时, 游离型药物

浓度降低, 结合型药物可从与蛋白结合状态中解离出来, 从而使游离血药浓度与血浆中总的药物之间维持在一个恒定的常数。

VI. 分布容积

分布容积是药物在体液中分布所需要的一个假设体积。尽管分布容积不具有生理学或物理学的基础,但在比较药物在体内水相中的分布时具有一定的意义(图 1.9)。

A. 体内水相

药物一旦进入机体,不论以哪种途径进入,都具有一种潜在的趋势,即药物可分布进入机体内具有独特功能的三种水相中的任一水相,或在细胞中的某一位点被隔离开来。

1. 血浆 如果一种药物的分子质量很大,或与血浆蛋白广泛结合,则该药将因分子质量太大而难以通过由毛细血管内皮细胞构成的缝隙连接。因此,药物将被有效地保留在血浆中(即血管内)。结果,药物分布至占体重 6% 的体液(血浆)中。对于体重 70kg 的成人而言,这一体积(血浆)约占总体液的 4L。肝素即表现为这种分布类型。

2. 细胞外液 如果一种药物的分子质量小,具有亲水性,则该药可经由毛细血管内皮细胞构成的缝隙连接转运进入机体的间质液。然而,亲水性药物不能穿透细胞脂质膜进入细胞内的水相中。因此这些药物只能分布至由血浆和间质液组成的细胞外液,后者占体重的 20%。对于体重 70kg 的成人而言,这一体积约为 14L。氨基糖苷类抗生素即表现为这种分布类型。

3. 总体液 如果一种药物分子质量小,具有疏水性,则不仅易于通过缝隙连接进入间质液,也易于穿透细胞膜进入细胞内液。因此,该药可分布至占体重 60% 的体液中。对于体重 70kg 的成人而言,这一体积约为 42L。乙醇即具有这一表观分布容积。

4. 其他 怀孕期间,胎儿可能摄入药物,由此可增加药物的分布容积。具有极高脂溶性的药物如硫喷妥钠可能具有非常大的分布容积。

B. 表观分布容积

药物极少表现为仅分布至体内唯一的水相,绝大多数的药物分布在体内多种水相中,常与细胞成分结合,如脂质(大量存在于脂肪细胞和细胞膜中)、蛋白质(大量存在于血浆和细胞中)或核酸(大量存在于细胞核中)。因此,药物分布所需的体积称为表观分布容积(V_d)。该常数的另一用途是表示药物在血浆和机体(除血浆之外)之间的分配系数。

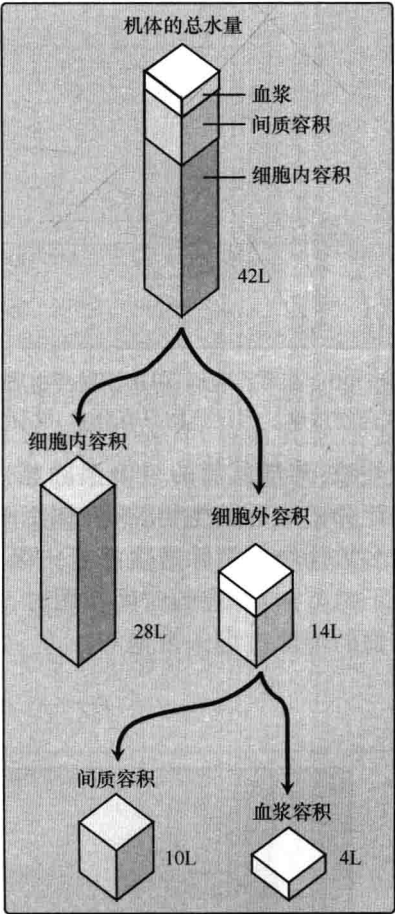


图 1.9 体重 70kg 的个体不同分布容积的相对值

1. 表观分布容积的测定

a. 无消除相的药物分布: 药物表观分布容积是由注入血管的初始标准药物量所决定的。

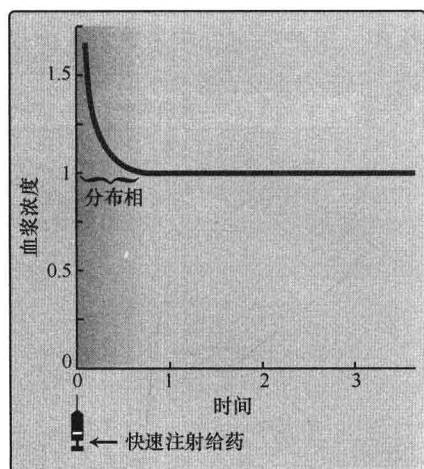


图 1.10 在零点时间, 单次注射药物后的血浆药物浓度。假设药物只有分布, 没有消除

的。注入血管的药物可从血浆向间质和细胞转运, 随着时间的推移, 血浆药物浓度下降。简单假设药物没有从机体中消除, 则随着时间推移, 药物可达到一个稳态浓度(图 1.10)。此时, 血液中的药物浓度等于所给药物的总量与药物分布容积的比值。即:

$$C = D \div V_d \quad \text{或} \quad V_d = D \div C$$

式中, C = 血浆药物浓度, D = 进入机体的总药量。例如: 给予 25mg 的药物 ($D = 25\text{mg}$), 其血浆药物浓度为 1mg/L, 则 $V_d = 25\text{mg} \div 1\text{mg/L} = 25\text{L}$ 。

b. 有消除相的药物分布: 真实状态下, 药物

从机体中消除, 用药物血浆浓度对时间作图, 可得到两个时相: 快速分布相——最初的血药浓度降低是由于药物从血浆中快速转运到间质和细

胞外液; 伴随其后的缓慢消除相——药物离开血浆并从机体中消除, 例如, 通过肾脏、胆汁分泌或肝脏生物转化(图 1.11)。药物的消除速度通常与药物浓度(C)成比例, 即大多数药物的消除速度符合一级动力学消除, 并且, 当用 $\ln C$ (药物浓度 C 的自然对数, 而不是 C) 与对应的时间作图时, 可呈现出两者之间的线性关系(图 1.12)。其原因是药物的消除过程未被饱和。

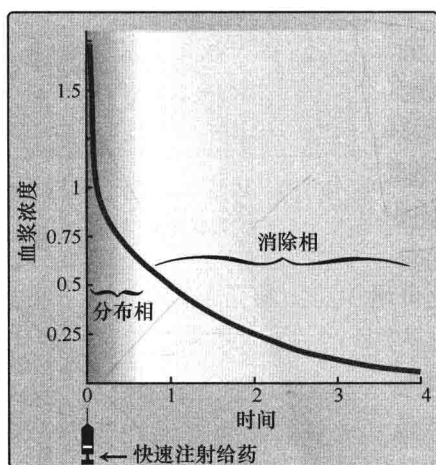


图 1.11 在零点时间, 单次注射药物后的血浆药物浓度。假设药物先分布, 随后消除

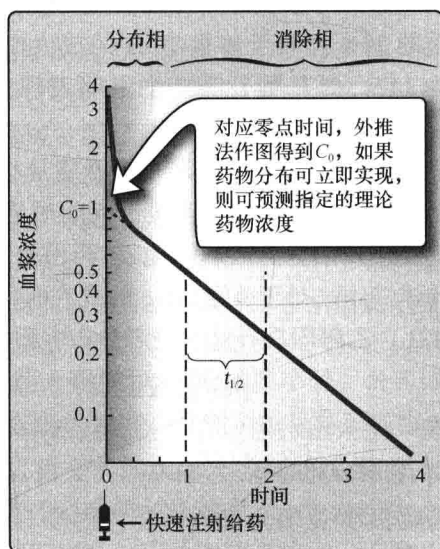


图 1.12 在零点时间, 单次注射药物后的血浆药物浓度。药物浓度以对数值作图

c. 瞬时分布的药物浓度计算: 假设在药物注射后, 药物消除过程立即发生并在药物分布相中持续存在, 则血药浓度(C)可被反向延伸到时间轴的零点(注射药物的时间点), 由此

可确定 C_0 值,而 C_0 是注射给药后立即出现药物分布的血药浓度。例如,给病人注射 10mg 的药物,血药浓度反向延伸到时间轴的零点,则 $C_0 = 1\text{mg/L}$ (从图 1.12 中作图得知),而 $V_d = 10\text{mg} \div 1\text{mg/L} = 10\text{L}$ 。

d. 药物在多室中的不均匀分布:表观分布容积是假定在一个单室模型内,药物分布是均匀的。但是,大多数药物在多室模型内的分布并不均匀,其表观分布容积不能描述药物在体内的真实分布体积,而仅仅反映一种药物在血浆外与血浆内的分布比例。尽管如此,表观分布容积仍然有用,因为当需要达到一个指定的血药浓度时,我们可以用 V_d 来计算所需要的给药总量。例如,假设因为血浆中的洋地黄浓度不当而造成心脏病患者的心律失常未能得到很好控制,推测血浆中的药物浓度是 C_1 ,而需要达到的洋地黄浓度(从临床研究中获知)是较高浓度的 C_2 ,此时,医生需要知道尚需给患者增服多少额外剂量的洋地黄,才能使血药浓度从原来的 C_1 提高到所需要的 C_2 :

$$V_d \times C_1 = \text{最初进入机体的总药量}$$

$$V_d \times C_2 = \text{达到指定血浆药物浓度所需的进入机体的总药量}$$

两数值之差就是所需增加的额外剂量,它等于 $V_d \times (C_2 - C_1)$ 。

2. 大的表观分布容积对药物半衰期的影响 大的表观分布容积对药物的半衰期具有重要的影响,因为药物的消除取决于单位时间内分布到肝或肾(或者其他发生药物代谢的器官)的药物量。运送至代谢器官的药物量不仅取决于该器官的血流量,还取决于血浆中的药物含量。如果一个药物 V_d 值大,则该药大部分保留在血浆外,不易到达排泄器官。因此,任何能增加药物表观分布容积的因素都能延长药物半衰期和药物的作用维持时间。【注:表观分布容积特别大表明该药在某些器官或室内有蓄积现象。】

VII. 药物与血浆蛋白的结合

药物分子可与血浆蛋白(通常是与白蛋白)结合。结合型药物没有药理学活性,只有游离型(即未结合型)的药物才能在组织中作用于靶点,产生生物学反应,并被机体消除。【注:低白蛋白血症可改变游离型药物的血浆水平。】

A. 白蛋白的结合能力

药物与白蛋白的结合是可逆的,并可表现为低结合力(一个白蛋白分子结合一个药物分子)或高结合力(一个白蛋白分子结合多个药物分子)。药物与白蛋白结合的亲和力可表现出极大的差异性。白蛋白与阴离子型药物(弱酸性药物)和疏水性药物的亲和力最强,大多数亲水性药物和中性药物不与白蛋白结合。【注:很多药物被设计为疏水性,因为这一特性可保证药物在口服之后被吸收。】

B. 药物之间与白蛋白结合的竞争性

当同时给予与白蛋白具有高亲和力的 2 种药物时,药物就会竞争白蛋白上的药物结合位点。根据给药剂量(临床通常情况下是指机体内的药物总量)是否大于或小于药物与白蛋白的结合能力(结合能力 = 白蛋白的毫摩尔数 $\times$ 白蛋白上的结合位点数,见图 1.13),可将高亲和力药物分为以下 2 类:

1. 第 1 类药物 如果药物剂量小于药物与白蛋白的结合能力,剂量/结合能力比较低。

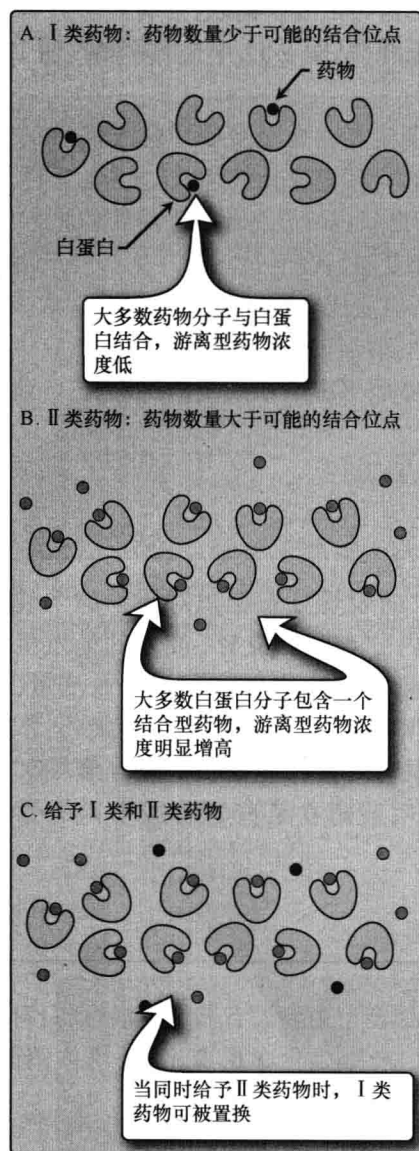


图 1.13 单独给药(A 和 B)或同时给药(C)时, I 类和 II 类药物与白蛋白的结合

结合位点多于可被结合的药物分子数, 结合型药物的数量就较高。这就是第 1 类药物的情形, 它包括了临床使用的大多数药物。

2. 第 2 类药物 这些药物的给药剂量远远大于白蛋白上结合位点的数量, 剂量/结合能力比较高, 有相对较多的药物以游离型药物的形式存在, 不与白蛋白结合。

3. 药物置换的临床意义 当患者服用第 1 类药物如华法林的同时, 给予第 2 类药物如氨苯磺胺类药物, 此时上述分类就体现出了重要意义。华法林与白蛋白高度结合, 仅有少部分游离型华法林存在。这意味着大多数的华法林储存于白蛋白结合位点上, 不具有药理学活性。如果此时给予氨苯磺胺, 后者可将华法林从白蛋白结合位点上置换出来。与最初的少部分游离型华法林相比, 此时的华法林几乎是 100% 以游离型的形式存在, 从而导致血浆中游离型华法林浓度快速升高。【注: 华法林血浆药物浓度的升高可引起药物效应增强, 以及毒性效应增强, 如引起出血。】

C. 药物置换与表观分布容积的关系

药物能否从白蛋白上置换出来, 取决于药物的 V_d 和治疗指数。如果表观分布容积大, 从白蛋白上置换出来的药物分布到外周末梢, 则血浆中游离型药物浓度的变化就不明显; 如果表观分布容积小, 血浆中新置换出来的药物不能大量转运到组织中, 则血浆中游离型药物浓度的增加就意义重大; 如果药物的治疗指数较小, 则游离型药物浓度的增加可能产生严重的临床后果。【注: 临床上, 药物置换是药物之间发生相互作用的重要原因之一。】

VIII. 药物代谢

药物通常是通过生物转化和(或)分泌进入尿液或胆汁而被排泄至体外。代谢过程将亲脂性药物转化为极性更大、易于排泄的代谢产物。肝脏是药物代谢的主要场所, 但是一些特殊的药物可能在其他组织进行生物转化, 如肾脏和肠道。【注: 某些药物最初是以无活性的化合物形式(前体药物)进入机体, 再被代谢为有活性的化合物形式。】

A. 代谢动力学

1. 一级代谢动力学 药物的代谢转化是由酶催化进行, 大多数的反应符合 Michaelis-