

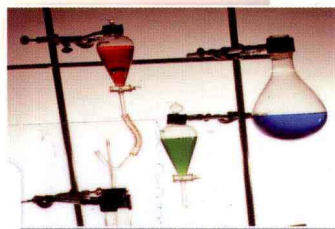


普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校医学规划教材

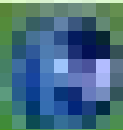
(供临床医学、护理、药学、医学技术类专业使用)

药理学

主编 刘克辛



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

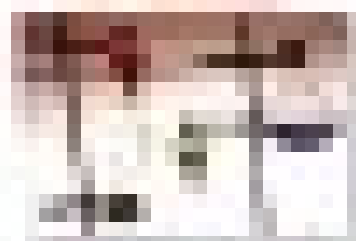


教育部審定
高中課程標準
生物學科

1. 必修 2. 選修 3. 實驗 4. 評量

藥 理 學

必修 2. 選修



教育部審定
高中課程標準
生物學科



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校医学规划教材
(供临床医学、护理、药学、医学技术类专业使用)

药 理 学

Yaolixue

主 编 刘克辛

副主编 徐江平 赵燕芬

编 者 (以姓氏笔画为序)

王国贤 辽宁医学院

田 鑫 郑州大学

刘克辛 大连医科大学

乔 萍 吉林大学

孙慧君 大连医科大学

李志毅 商丘医学高等专科学校

吴 红 天津医科大学

周红宇 温州医学院

周利玲 怀化医学高等专科学校

赵晓民 泰山医学院

赵燕芬 肇庆医学高等专科学校

徐江平 南方医科大学

秘 书 孙慧君



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容简介

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材。全书共分 39 章,前 4 章重点介绍了药理学的基本概念、研究对象和任务、药代动力学和药效动力学的基本原理和最新进展;后 35 章着重阐明了各类药物的体内过程、药理作用、作用机制、临床应用、不良反应、药物相互作用和禁忌证。在各章开头设有【重点内容】,结合教学大纲要求,简明扼要论述本章的重点。另外,在每章的最后附【复习思考题】,与【重点内容】相呼应,力求使学生消化、理解本章所学重点内容。教材最后附有英汉名词对照,供读者查阅。

本书可作为医药院校临床医学、护理、药学及医学技术类专业教材,也可作为临床医师、药师、护师的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药理学/刘克辛主编. —北京:高等教育出版社,
2010. 3

ISBN 978-7-04-028865-0

I. ①药… II. ①刘… III. ①药理学—高等学校:
技术学校—教材 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 021183 号

策划编辑	夏 宇	责任编辑	孙葵葵	封面设计	于 涛	责任绘图	郝 林
版式设计	马敬茹	责任校对	殷 然	责任印制	陈伟光		

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京市鑫霸印务有限公司

开 本 787×1092 1/16
印 张 25
字 数 610 000

购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landracom.com>
<http://www.landracom.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2010 年 3 月第 1 版
印 次 2010 年 3 月第 1 次印刷
定 价 38.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 28865-00

前言

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

本书自始至终坚持贯彻教材的“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,围绕着重培养学生的科学素质(包括学习能力、分析与综合能力、科学思维方法和实践能力)来编写。

本书共 39 章,前 4 章重点介绍了药理学的基本概念、研究对象和任务、药代动力学和药效动力学的基本原理和最新进展;后 35 章着重阐明了各类药物的体内过程、药理作用、作用机制、临床应用、不良反应、药物相互作用和禁忌证。有争议的、尚未定论的内容未写入教材。

本书的特色在于:① 突出新。为避免所选药物陈旧的问题,教材在编写过程中注重理论联系实际,参考了国内外多种新版本药理学教材和相关资料,广泛调查了近年来药物发展的前沿信息,收集新上市的药物,剔除了疗效未得到肯定、临床目前已经不使用的药物,力求体现科学性、先进性。② 突出实用性。本教材避免了不适用的内容占有大量篇幅和内容重复的现象,编排时注意对同类型内容的归类和整合。如治疗多种疾病的药物可能在书中出现多次,但是仅在一章中详细叙述,在其他章节中一带而过,杜绝重复。③ 突出图文并茂。以图解的方式解释药物作用机制等,力求做到能用表格总结的内容不用长篇文字论述,使读者一目了然。图表制作突出新(内容新)、简(简明易懂)、趣(有趣)特色。④ 突出重点内容。不仅表现在对药物的论述方面,而且表现在结合教学大纲要求,在各章开头增加【重点内容】,使读者能在学习前了解本章的重点内容。同时,在每章的最后增加【复习思考题】,与【重点内容】相呼应,帮助学生消化、理解本章所学重点内容。

限于我们的学识和能力,在编写中难免会出现缺点和不足,敬请广大读者给予及时的批评和指正,以便在今后再版时加以改正,使教材质量不断提高,更好地适应专业人才培养的需要。

刘克辛

2010 年 1 月 25 日

目 录

第一章 绪言	1	三、作用于受体的药物分类	24
第一节 药理学的概念、研究对象 和任务	1	四、受体的类型	25
第二节 药理学的发展史	1	五、受体的调节	26
第三节 新药的研究	2	第四章 影响药物效应的因素	28
第二章 药物代谢动力学	3	第一节 药物方面的因素	28
第一节 药物的跨膜转运	3	一、药物的理化性质	28
第二节 药物的体内过程及其影响 因素	5	二、剂量	28
一、药物的吸收	5	三、剂型、生物利用度	28
二、药物的分布	7	四、给药途径	29
三、药物的代谢	8	五、给药时间、给药间隔时间	29
四、药物的排泄	10	六、药物相互作用	29
第三节 药动学基本原理及其参数的 计算	11	第二节 机体方面的因素	30
一、药动学基本原理	11	一、生理因素	30
二、药动学参数及其基本计算方法	14	二、病理因素	32
第三章 药物效应动力学	18	三、心理因素	32
第一节 药物作用与效应	18	四、长期用药机体对药物反应的改变	32
第二节 治疗作用与不良反应	18	第五章 传出神经系统药理学概论	34
一、治疗作用	18	第一节 传出神经系统的分类	34
二、不良反应	19	一、传出神经系统的解剖学分类	34
第三节 量效关系	20	二、传出神经系统按递质分类	34
第四节 构效关系	22	第二节 传出神经系统的递质和 受体	35
第五节 药物作用机制	22	一、突触的结构与神经冲动的传递	35
一、药物的理化性质	22	二、传出神经系统的递质	36
二、参与或干扰细胞代谢	22	三、传出神经系统的受体	37
三、影响生物物质转运	22	第三节 传出神经系统药物的作用 方式和分类	39
四、作用于特定的靶位	23	一、传出神经系统药物的作用方式	39
第六节 药物与受体	23	二、传出神经系统药物的分类	40
一、受体的定义及特征	23	第六章 拟胆碱药	41
二、药物与受体相互作用的学说	23	第一节 直接作用于胆碱受体的拟 胆碱药	41

一、M 胆碱受体激动药	41	第二节 全身麻醉药	77
二、M、N 胆碱受体激动药	43	一、吸入全麻药	77
第二节 抗胆碱酯酶药	43	二、静脉全麻药	81
一、乙酰胆碱酯酶	44	三、复合麻醉及选药	82
二、抗胆碱酯酶药	44	第十一章 镇静催眠药和抗焦虑药	84
第七章 有机磷酸酯类中毒及胆碱酯酶		第一节 苯二氮革类及其受体	
复活药	47	拮抗药	84
第一节 有机磷酸酯类中毒	47	一、苯二氮革类	84
第二节 胆碱酯酶复活药	49	二、苯二氮革受体拮抗药	87
第三节 临床应用原则	50	第二节 巴比妥类	87
第八章 抗胆碱药	51	第三节 其他镇静催眠药和抗	
第一节 胆碱受体阻断药	51	焦虑药	88
一、阿托品类生物碱	51	一、其他镇静催眠药	88
二、阿托品的合成代用品	55	二、抗焦虑药	89
第二节 N 受体阻断药	56	第十二章 抗癫痫药及抗惊厥药	91
一、N ₁ 受体阻断药——神经节阻断药	56	第一节 抗癫痫药	91
二、N ₂ 受体阻断药——骨骼肌松弛药	56	一、苯妥英钠	92
第九章 肾上腺素受体激动药和		二、卡马西平	93
阻断药	59	三、苯巴比妥和扑米酮	93
第一节 化学结构和分类	59	四、乙琥胺	94
第二节 α 、 β 受体激动药	61	五、丙戊酸钠	94
第三节 α 受体激动药	63	六、苯二氮革类	94
第四节 β 受体激动药	65	七、加巴喷丁	95
第五节 α 受体阻断药	66	八、拉莫三嗪	95
一、短效 α 受体阻断药	66	九、托吡酯	96
二、长效 α 受体阻断药	67	第二节 抗惊厥药	96
三、 α_1 受体阻断药	68	第十三章 抗精神失常药	97
四、 α_2 受体阻断药	68	第一节 抗精神病药	97
第六节 β 受体阻断药	68	一、精神分裂症的发病机制及药物	
一、非选择性 β 受体阻断药	70	作用方式	97
二、选择性 β_1 受体阻断药	71	二、抗精神病药分类	98
第七节 α 、 β 受体阻断药	72	第二节 抗躁狂药	101
第十章 麻醉药	73	第三节 抗抑郁药	103
第一节 常用麻醉药	73	一、三环类抗抑郁药	103
一、药理作用及体内过程	73	二、选择性 5-HT 再摄取抑制药	105
二、常用局麻药	74	三、NA 再摄取抑制药	106
三、局部麻醉方法及选药	76	四、选择性单胺氧化酶 A 抑制药	106
四、影响局麻药作用的因素	76	五、其他	106

第十四章 抗帕金森病药及治疗阿尔茨**海默病药** 108**第一节 抗帕金森病药** 108

一、帕金森病概述 108

二、影响多巴胺能神经类药 108

三、抗胆碱药 111

第二节 治疗阿尔茨海默病药 112

一、阿尔茨海默病概述 112

二、乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制药 112

三、M胆碱受体激动药 113

第十五章 解热镇痛抗炎药 114**第一节 概述** 114**第二节 非选择性环氧酶抑制药** 116

一、水杨酸类 116

二、苯胺类 120

三、吡唑酮类 120

四、吲哚基和茛基乙酸类 121

五、芳基丙酸类 122

六、芳基乙酸类 122

七、烯醇类 122

八、烷酮类 123

第三节 选择性环氧酶抑制药 123**第四节 抗痛风药** 124**第十六章 镇痛药** 126**第一节 阿片生物碱类** 126**第二节 人工合成镇痛药** 131**第三节 阿片受体部分激动药** 133**第四节 其他镇痛药** 133**第五节 阿片受体拮抗药** 134**第十七章 中枢兴奋药** 136**第一节 主要兴奋大脑皮质的药物** 136**第二节 主要兴奋延髓呼吸中枢的药物** 138**第十八章 抗高血压药** 140**第一节 抗高血压的作用部位和分类** 140**第二节 常用抗高血压药物** 142

一、利尿药 142

二、钙通道阻滞药 142

三、 β 受体阻断药 144

四、肾素-血管紧张素系统抑制药 146

五、 AT_1 受体拮抗药 149**第三节 其他抗高血压药物** 150

一、中枢性降压药 150

二、肾上腺素受体阻断药 152

三、去甲肾上腺素能神经末梢阻断药 153

四、神经节阻断药 154

五、血管平滑肌扩张药 154

六、钾通道开放药(钾外流促进药) 155

七、新型抗高血压药物 156

第四节 抗高血压药物的合理应用 157

一、有效治疗与终身治疗 157

二、保护靶器官 157

三、平稳降压 158

四、剂量个体化 158

五、联合用药 158

第十九章 治疗充血性心力衰竭的**药物** 161**第一节 CHF的病理生理及治疗药物****的分类** 161

一、CHF时的心肌功能及结构变化 161

二、CHF时的神经内分泌变化 161

三、心肌 β 肾上腺素受体信号转导的变化 162

四、对其他系统的作用 162

第二节 强心苷类 163**第三节 肾素-血管紧张素-醛固酮****系统抑制药** 168

一、血管紧张素转化酶抑制药 169

二、血管紧张素II受体拮抗药 170

三、抗醛固酮药 170

第四节 利尿药 171**第五节 β 受体阻断药** 172**第六节 其他治疗充血性心力衰****竭药** 173

一、血管扩张药 173

二、非苷类正性肌力药	174	二、中效能利尿药	210
三、钙通道阻滞药	175	三、低效能利尿药	211
第二十章 抗心绞痛药	176	第三节 脱水药	212
第一节 硝酸酯类	177	第二十四章 作用于消化系统药物	214
第二节 β 肾上腺素受体阻断药	179	第一节 抗消化性溃疡药	214
第三节 钙通道阻滞药	180	一、抗酸药	214
第四节 其他抗心绞痛药	181	二、胃酸分泌抑制药	214
第二十一章 抗心律失常药	183	三、胃黏膜保护药	217
第一节 心肌电生理及心律失常发生 的机制	183	四、抗幽门螺杆菌药	218
一、正常心肌电生理	183	第二节 止吐药及胃动力药	218
二、心律失常发生的机制	184	一、 H_1 受体阻断药	218
第二节 抗心律失常药的基本电生理 作用及药物分类	185	二、多巴胺受体阻断药	218
一、抗心律失常药的基本作用	185	三、 $5-HT_3$ 受体阻断药	219
二、抗心律失常药物的分类	186	四、M 胆碱受体阻断药	219
第三节 常用抗心律失常药	186	第三节 泻药	220
一、I 类——钠通道阻滞药	186	一、容积性泻药	220
二、II 类药—— β 肾上腺素受体阻断药	191	二、渗透性泻药	220
三、III 类——延长动作电位时程药	192	三、刺激性泻药	220
四、IV 类药——钙拮抗药	193	四、大便软化药	221
五、其他类	194	第四节 止泻药	221
第四节 抗心律失常药物的临床 选用	194	第五节 利胆药	222
第二十二章 抗动脉粥样硬化药	196	第二十五章 作用于呼吸系统的药物	223
第一节 调血脂药	196	第一节 平喘药	223
一、主要影响胆固醇合成的药物	197	一、支气管舒张药	223
二、主要影响胆固醇吸收和转化的药物	199	二、糖皮质激素类平喘药	227
三、降低 $Lp(a)$ 的药物	202	三、抗过敏平喘药	227
第二节 抗氧化剂	203	第二节 镇咳药	228
第三节 不饱和脂肪酸类	204	一、中枢性镇咳药	228
第四节 黏多糖和多糖类	205	二、外周性镇咳药	229
第二十三章 利尿药和脱水药	206	第三节 祛痰药	229
第一节 利尿药	206	第二十六章 作用于子宫平滑肌药	231
一、利尿药的分类	206	第一节 子宫平滑肌兴奋药	231
二、利尿药作用的生理学基础	206	一、垂体后叶激素类	231
第二节 常用利尿药	208	二、前列腺素类	232
一、高效能利尿药(襻利尿药)	208	三、麦角生物碱类	233
		第二节 子宫平滑肌抑制药	234
		一、 β_2 肾上腺素受体激动药	234
		二、其他子宫抑制药	235

第二十七章 作用于血液及造血系统的**药物** 236**第一节 抗凝血药** 236

一、血液凝固的机制 236

二、纤维蛋白溶解系统 237

三、常用抗凝血药 237

第二节 抗血小板药 239

一、抑制血小板代谢的药物 239

二、阻碍 ADP 介导的血小板活化的
药物 240

三、凝血酶抑制药 240

第三节 纤维蛋白溶解药 241**第四节 促凝血药** 242**第五节 抗贫血药** 243**第六节 促白细胞增生药** 245**第七节 血容量扩充药** 245**第二十八章 组胺及抗组胺药** 247**第一节 组胺类** 247**第二节 抗组胺药** 248一、H₁ 受体阻断药 248二、H₂ 受体阻断药 250**第二十九章 肾上腺皮质激素类药物** 251**第一节 糖皮质激素类药物** 251**第二节 盐皮质激素** 257**第三节 促皮质素及皮质激素抑
制药** 257

一、促皮质素 257

二、皮质激素抑制药 257

第三十章 性激素类药物及避孕药 259**第一节 雌激素类药** 259**第二节 孕激素类药** 261**第三节 避孕药** 262

一、主要抑制排卵的避孕药 262

二、抗着床避孕药 264

三、主要影响子宫及胎盘功能的避孕药 264

四、外用避孕药 264

五、男用避孕药 264

第三十一章 甲状腺激素和抗甲状**腺药** 266**第一节 甲状腺激素** 266**第二节 抗甲状腺药** 268

一、硫脲类 269

二、碘和碘化物 270

三、放射性碘 271

四、 β 受体阻断药 271**第三十二章 降血糖药** 273**第一节 胰岛素** 273**第二节 口服降血糖药** 276

一、胰岛素增敏药 276

二、磺酰脲类 276

三、双胍类 278

四、其他 278

第三十三章 化学合成抗菌药物 280**第一节 抗菌药物基本概念** 280**第二节 抗菌药物的作用机制** 281**第三节 细菌的耐药性** 282

一、耐药性的种类 282

二、细菌耐药性产生的机制 282

第四节 喹诺酮类 283

一、概述 283

二、常用氟喹诺酮类药物的特点及临床
应用 284**第五节 磺胺类** 285

一、磺胺类药物的共同特点 286

二、常用磺胺类药物 287

第六节 其他合成类抗菌药物 287**第三十四章 抗生素** 289**第一节 β -内酰胺类抗生素** 289

一、分类 289

二、抗菌作用机制 290

三、耐药机制 290

四、青霉素类 290

五、头孢菌素类 294

六、其他 β -内酰胺类抗生素及其复方
制剂 295七、 β -内酰胺类抗生素的复方制剂 297

第二节 氨基糖苷类抗生素	298	第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫	
一、氨基糖苷类抗生素的共性	298	病药	340
二、常用氨基糖苷类抗生素	299	一、抗血吸虫病药	340
三、药物相互作用	301	二、抗丝虫病药	340
第三节 四环素类及氯霉素类		第四节 抗蠕虫药	341
抗生素	302	第三十七章 恶性肿瘤的药物治疗	343
一、四环素类	302	第一节 常用抗肿瘤药物的分类	343
二、氯霉素类	304	一、根据作用机制分类	343
第四节 大环内酯类、林可霉素类及		二、根据药物作用的时相特点分类	345
多肽类抗生素	306	第二节 常用抗恶性肿瘤药物	346
一、大环内酯类抗生素	306	一、干扰核酸生物合成	346
二、林可霉素类	309	二、直接影响 DNA 结构与功能	348
三、多肽类抗生素	310	三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成	351
第五节 抗菌药物的合理应用	312	四、抑制蛋白质合成与功能	351
一、抗菌药物临床应用的基本原则	313	五、调节体内激素平衡的药物	352
二、抗菌药物的预防应用	313	六、其他	353
三、抗菌药物的联合应用	314	第三节 抗肿瘤药物的应用原则	355
四、肝、肾功能不全时抗菌药物的应用	315	一、基本原则	355
第三十五章 抗真菌药、抗病毒药和抗		二、抗恶性肿瘤药物的毒性反应及处理	355
结核病药	317	三、联合用药	356
第一节 抗真菌药	317	四、肿瘤细胞的耐药性及形成机制	357
一、概述	317	第三十八章 影响免疫功能的药物	359
二、常用抗真菌药	317	第一节 免疫抑制药	359
第二节 抗病毒药	322	第二节 免疫增强药	365
一、抗 HIV 药	322	第三节 影响免疫功能药物的应用	
二、其他抗病毒药	325	原则	368
第三节 抗结核病药	327	第三十九章 常见中毒及其解毒药	370
一、常用抗结核病药	327	第一节 金属中毒解毒药	370
二、抗结核病药的应用原则	331	一、巯基络合剂	370
第三十六章 抗寄生虫病药	332	二、氨基络合剂	371
第一节 抗疟药	332	三、其他络合剂	372
一、疟原虫的生活史和抗疟药的作用		第二节 氰化物中毒解毒药	372
环节	332	一、高铁血红蛋白形成剂	372
二、常用的抗疟药	333	二、供硫剂	373
第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫		三、氰化物络合剂	373
病药	337	附录:英汉名词对照	374
一、抗阿米巴病药	337	参考文献	386
二、抗滴虫病药	339		

第一章 绪 言

【重点内容】

1. 掌握药理学、药物的概念。
2. 熟悉药理学的学科任务。
3. 了解新药研究的三个过程。

第一节 药理学的概念、研究对象和任务

药理学(pharmacology)是研究药物与生物体(包括机体和病原体)之间相互作用规律和原理的学科。药物(drug)指具有调节机体各种生理功能和生化过程,改变机体所处病理状态,可用以预防、治疗、诊断疾病的化学物质。

药理学研究的对象主要是人体、动物,其次是病原体。研究的内容包括药物对机体的作用及作用机制,即药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)和药物在机体内所发生的变化及其规律,即药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药动学)。药理学研究方法主要是通过临床观察和动物实验,在严格控制的条件下对人体、动物以及病原体进行各种指标的观察和测定,分析结果,发现规律和阐明原理。这些原理和规律,是指导合理用药、防治疾病的基础,即治疗学的药理学基础。

药理学的学科任务包括:阐明药物与机体相互作用的基本规律和原理,指导临床合理用药;研究和发现新的药物;揭示生命活动的规律。

药理学是医学教育中的一门边缘学科,是基础医学与临床医学以及医学与药学的桥梁学科。它运用基础医学理论知识,阐明药物的作用及其机制、明确治疗效果、揭示不良反应、为研究和开发新药奠定理论和实验基础。因此,药理学是医学生、药学生以及和医药有关的相关学科共同的重要课程。

第二节 药理学的发展史

药理学是在药物学的基础上发展起来的。药物的历史可追溯到五、六千年前。我国最早的一部药物学著作《神农本草经》是公元1世纪前后著成的,书中记载了动物、植物、矿物药共365种,其中有不少药物至今仍在沿用。唐代的《新修本草》是我国第一部由政府颁发的药典,全书共收载药物884种。明朝药物学家李时珍著的《本草纲目》是世界闻名的一部药物学巨著,全书52卷,约190万字,共收载药物1892种,已译成英、日、朝、德、法、俄、拉丁7种文本,传播到世界

各地,是全世界关注的重要药理学文献之一。

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的基础。1909 年,德国微生物学家 Ehrlich 发现砷凡纳明(606)能治疗梅毒,从而开创了应用化学合成药物治疗疾病的新纪元。近几十年来,药理学又有了很大发展,已由过去的只与生理学有联系的单一学科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。飞速的发展促使药理学产生了许多新的分支,如生化药理学、分子药理学、免疫药理学、遗传药理学、临床药理学等。目前,药理学的发展已从整体水平、器官水平上升到分子水平、基因水平。

新中国成立前,我国药理学工作者很少,科研工作主要是在中草药方面,如对麻黄、常山的研究,虽然也取得一些成果,但进展十分缓慢。新中国成立以后,药理学研究工作逐步得到发展,中药的研究也受到了重视,并取得很大的成就。例如研制了安全有效并可供口服的非锑剂抗血吸虫病药呋喃丙胺,为治疗和消灭血吸虫病作出了巨大的贡献。中草药药理工作者,对强心苷(如羊角拗苷、黄夹苷)、肌松药(如防己科植物)、镇痛药(如罗通定)、抗胆碱药(如山莨菪碱)、钙拮抗药(如汉防己甲素)、乙肝辅助用药(如五味子)、血管舒张药(如川芎嗪等)、抗肿瘤药(如喜树碱、紫杉醇等)及抗疟药(如青蒿素)等进行了大量研究,阐明了这些药物的药理作用及作用机制,对中、西医药的结合应用起到了推动作用。

第三节 新药的研究

按照我国 1985 年颁布的《新药审批办法》的规定,新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品,凡增加新的适应证、改变给药途径和改变剂型的亦属新药范围。新药可以通过实践经验或通过理论指导(如构效关系)合成和筛选而发现,然后经过研究、开发、生产和应用。新药的研究大致可分为三个过程:临床前研究、临床研究和上市后药物监测,总的目标是证明其有效性和安全性。临床前研究包括新药的药学(生产工艺、质量控制和稳定性等)研究、药理学(药效学和药动学)研究以及毒理学(急性毒性、慢性毒性和特殊毒性等)研究。临床前研究的资料须经过有关部门审核后方能进行临床研究。新药的临床研究一般分为四期,各期在不同例数的正常健康人(观察其耐受情况和药动学)、患者(观察其疗效和安全性)中,采用随机、双盲、对照的研究方法进行研究,其结果经国家严格审定后,方可投入生产和上市销售。上市后药物监测又称售后调研,是为了考察广泛、长期使用该药物后的疗效和不良反应。

【复习思考题】

1. 药物的本质是什么?有什么用途?
2. 进行药理学研究有哪些方法?
3. 简述新药研究的三个过程。

(大连医科大学 刘克辛)

第二章 药物代谢动力学

【重点内容】

1. 掌握药物代谢动力学、吸收、分布、代谢、排泄以及各药物代谢动力学参数的概念。掌握一级动力学、零级动力学的特点。
2. 熟悉药物主动转运和被动转运的特点、熟悉血浆蛋白结合的临床意义。
3. 了解房室模型的概念及米-曼氏速率过程。

药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称为药代动力学、药动学,是研究药物在体内变化规律的一门学科。其研究内容主要为两部分:一是揭示药物的体内过程,即体内药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism,又称生物转化,biotransformation)和排泄(elimination)过程随时间而变化的规律及其影响因素;二是应用药代动力学原理与数学模型定量地描述体内药物随时间变化的速率过程。利用吸收、分布、代谢、排泄的英文字头,常将体内过程简称为ADME。

药代动力学具有重大的理论价值和广泛的实践意义,广泛应用于临床药学、临床医学、生物药剂学、临床药理学以及药物治疗学等多学科领域中,为临床合理用药、减少不良反应、制定和调整最佳给药方案打下坚实的基础。

第一节 药物的跨膜转运

药物进入体内后一般需通过生物膜,才能完成药物的体内过程。因此必须了解生物膜的特点及药物跨越生物膜进行转运的方式、特点、机制和影响因素。

药物的跨膜转运方式主要有被动转运、主动转运和膜动转运等。

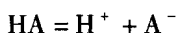
1. 被动转运(passive transport) 是指在细胞膜两侧存在药物浓度差或电位差时,以电化学势能差为驱动力,使药物从高浓度侧向低浓度侧的扩散,又称顺流转运。被动转运的特点是:①不耗能。②不需要载体。③无饱和现象。④无竞争性抑制。当膜两侧药物浓度达到平衡时,转运即停止。被动转运又分为三种情况:

(1) 简单扩散(simple diffusion) 又称脂溶扩散(lipid diffusion),即药物通过脂质膜的被动扩散。绝大多数药物的跨膜转运都是通过简单扩散进行的。

常见影响简单扩散的因素有:①膜两侧浓度差,药物从浓度高的一侧向浓度低的一侧扩散。浓度差越大,扩散速度越快。当膜两侧浓度相同时,扩散即停止。②药物的脂溶性,是每个药物固有的一种特性,用油/水分配系数表示,分配系数越大,药物在脂质生物膜中溶入越多,扩散越

快。③ 药物的解离度,大多数药物都是弱酸性或弱碱性的解离型分子,在溶液中,都以非解离型(分子型)和解离型(离子型)两种形式存在。通常只有非解离的部分才能以简单扩散方式通过生物膜 而解离部分一般较难通过,被限制在膜的一侧,称为离子障(ion trapping)现象。④ 药物所在环境的 pH,药物在体液中的解离度,还取决于药物所在体液的 pH。药物的解离型与非解离型的比值取决于药物本身的 pK_a 和所在环境的 pH,它们之间的关系可用 Handerson-Hasselbalch 方程式表示:

弱酸性药物



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

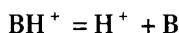
$$pK_a = pH + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

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

$$\therefore 10^{pH-pK_a} = \frac{[A^-]}{[HA]} \text{ 即 } \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

当 $[HA] = [A^-]$ 时, $pH = pK_a$

弱碱性药物



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

$$pK_a = pH + \lg \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a - pH = \lg \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\therefore 10^{pK_a-pH} = \frac{[BH^+]}{[B]} \text{ 即 } \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

当 $[B] = [BH^+]$ 时, $pH = pK_a$

pK_a 是解离常数 K_a 的负对数,一般用来表示酸的强弱, pK_a 值越低酸性越强。由上式可见,当药物的解离型与非解离型相等时, $pH = pK_a$, 即 pK_a 是弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时溶液的 pH。溶液 pH 改变与药物的解离度改变呈指数关系,说明药物所处体液 pH 的微小变化可显著改变药物的解离度,从而影响药物在体内的转运。弱酸性药物在酸性环境中,非解离型多,易透过生物膜,而在碱性环境中,解离型多,非解离型少,不易透过生物膜。相反,弱碱性药物在酸性环境中,非解离型少,不易透过生物膜,但在碱性环境中,非解离型多,容易透过生物膜(图 2-1)。临床上苯巴比妥等弱酸性药物中毒时,用碳酸氢钠洗胃,可减少苯巴比妥的吸收而解毒。

(2) 滤过(filtration) 又称膜孔扩散(membranes pore diffusion)或水溶扩散(aqueous diffusion)。指相对分子质量小,分子直径小于膜孔的水溶性、极性或非极性的物质(如水、乙醇和尿酸等),借助膜两侧的流体静压和渗透压差被水带到低压一侧的过程。其扩散速率也与药物在膜两侧的浓度差成正比。

(3) 易化扩散(facilitated diffusion) 是载体转运(carrier transport)的一种,此种转运也顺浓度差、不耗能量,但需载体或通道介导,故存在饱和和竞争性抑制现象,如氨基酸、葡萄糖、D-木糖、季铵盐类药物和体内一些离子如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等都采用此种转运方式。这种方式扩散的速度比简单扩散更快。

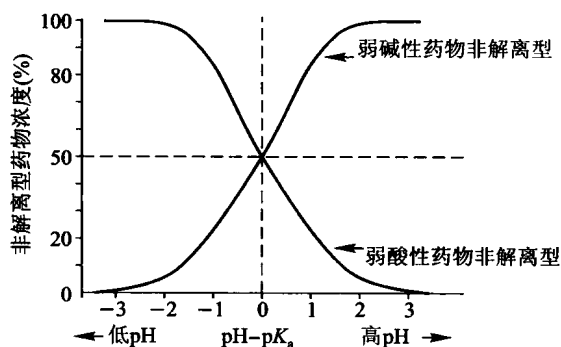


图 2-1 体液 pH 对弱酸或弱碱性药物解离的影响

2. 主动转运(active transport) 即药物从低浓度一侧跨膜向高浓度一侧的转运,又称逆流转

运。这种转运方式的特点是:① 可耗能。② 需载体参与。③ 有饱和现象。④ 有竞争性抑制。膜一侧的药物转运完毕后转运即终止。如丙磺舒竞争性抑制青霉素在肾小管的分泌,从而使青霉素排泄减慢,增强了青霉素的疗效。

3. 膜动转运(cytosis) 极少数药物还可通过膜的运动促使大分子物质转运。膜动转运包括胞饮和胞吐等几种方式。胞饮(pinocytosis)指某些液态蛋白质或大分子物质通过生物膜的内陷形成吞噬小泡而进入细胞内。胞吐(exocytosis)指某些液态大分子物质通过胞裂外排或出胞从细胞内转运到细胞外。

第二节 药物的体内过程及其影响因素

一、药物的吸收

药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。吸收速率和程度受药物的理化性质、剂型、吸收部位的血流量和给药途径等因素影响。

(一) 药物的理化性质

除血管内给药外,药物通过其他途径给药都要经过跨膜转运,且多以被动转运方式吸收。药物经被动转运吸收受下列因素影响。

1. 脂溶性 脂溶性药物可溶于生物膜的类脂质中而扩散,故较易被吸收。水溶性药物单纯凭借被动扩散不易被吸收,但如果能凭借转运体(transporter)主动转运,则易被吸收。如水溶性 β -内酰胺类抗生素是因其可经胃肠道寡肽转运体1(oligopeptide transporter 1, PEPT1)转运体主动转运而易被吸收。

2. 解离度 对弱酸性或弱碱性药物而言,由于受到胃肠道内 pH 的影响,药物以非解离型和解离型两种形式存在。两者所占的比例由药物的解离常数 pK_a 和吸收部位的 pH 所决定。如前所述,弱酸性药物在碱性环境下解离度大,不易被吸收,因此临床上如遇弱酸性药物中毒,应该采用弱碱性药物碱化尿液,减少弱酸性药物的重吸收,促进其排泄而解毒。

3. 相对分子质量 相对分子质量大的水溶性药物不易被吸收,相对分子质量小的水溶性药物可以自由通过生物膜的膜孔扩散而被吸收。相对分子质量大,尽管是脂溶性药物,吸收也受限。

(二) 给药途径

除静脉给药外,其他给药途径都有吸收过程。各种给药途径吸收快慢不同,特点各异。不同给药途径吸收速率的一般规律为:气雾吸入>腹腔注射>舌下给药>肌内注射>皮下注射>口服>直肠给药>皮肤给药。根据给药方法和吸收部位的不同,可将吸收途径分为消化道吸收和消化道外吸收。

1. 消化道内吸收

(1) 口服给药(per os, po) 是最常用、最安全的给药途径,其吸收部位为胃肠道。影响药物经胃肠道吸收的因素与下列因素有关:

1) 药物方面 药物的理化性质(脂溶性、解离度、相对分子质量等)、剂型(包括药物粒径的

大小、赋形剂种类等)等因素均能影响药物的吸收。

2) 机体方面

- 胃肠内 pH: 胃内容物的 pH 为 1.0~3.0, 肠内容物的 pH 为 4.8~8.2, 胃肠 pH 决定胃肠道中非解离型的药量。弱酸性药物对乙酰氨基酚基本以非解离型存在, 易在胃吸收, 而弱碱性药物(如地西泮或麻黄碱)在胃中大部分以离子型存在, 不易被胃吸收, 但易从小肠吸收。改变胃肠道 pH 可以改变药物从胃肠道吸收。如水杨酸类药物与碳酸氢钠同时服用时, 可因为碳酸氢钠升高了胃内的 pH 而使弱酸性药物水杨酸的吸收减少。

- 胃排空速度和肠蠕动: 胃排空以及肠蠕动的快慢能显著影响药物在小肠的吸收。胃排空速率慢, 药物在胃中停留时间延长, 与胃黏膜接触机会和接触面积增大, 主要在胃中吸收的弱酸性药物吸收会增加。由于大多数药物的主要吸收部位在小肠, 故胃排空加快, 到达小肠部位所需时间缩短, 有利于药物在小肠吸收。肠蠕动增加能促进固体制剂的崩解与溶解, 使溶解的药物与肠黏膜接触, 使药物吸收增加。

- 胃肠内容物: 胃肠中食物可使药物吸收减少, 这可能与食物稀释、吸附药物或延缓胃排空有关。如牛奶和地美环素同服时, 可使地美环素的吸收明显下降。

- 首关效应(first-pass effect): 又称首关消除(first-pass elimination), 是指某些药物首次通过肠壁或肝时被其中的酶代谢, 使进入体循环有效药量减少的现象。某些药物尽管已全部被肠黏膜上皮细胞吸收, 但其进入体循环的药量仍然很少, 其原因就是某些药物具有明显的首关效应。首关效应明显的药物不宜口服给药, 如硝酸甘油, 首关灭活约 95%。但也有饱和性, 若剂量加大, 口服仍可使血中药物浓度明显升高。

- 药物转运体(drug transporter): 胃肠道存在很多影响药物吸收的转运体。按转运机制和方向的不同, 转运体可分为摄取性转运体(uptake transporter)和外排性转运体(efflux transporter)。摄取性转运体的主要功能是促进药物自肠腔向细胞内转运, 促进吸收, 而外排性转运体的主要功能则是将药物从细胞内排出, 限制药物的吸收, 其功能类似排出泵。药物经转运体转运属于主动转运过程。小肠的 PEPT1 为摄取性转运体, 主要转运二、三肽等肽类物质。水溶性 β -内酰胺类抗生素也可由 PEPT1 转运经小肠吸收。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 为外排性转运体, 临床上很多药物都是 P-gp 的底物, 如抗癌剂多柔比星、柔红霉素、长春新碱、依托泊苷等。P-gp 促进药物排出, 对某些药物解毒有重要的临床意义。

(2) 舌下给药(sublingual) 舌下给药的优点是因血流丰富而吸收较快。加之该处药物可经舌下静脉直接进入体循环, 避免首关效应, 因此破坏较少, 作用较快。特别适合经胃肠吸收时易被破坏或首关效应明显的药物, 如硝酸甘油、异丙肾上腺素等。但因舌下吸收面积小, 吸收量有限, 故舌下给药不能成为常规的给药途径。

(3) 直肠给药(per rectum) 直肠内给药的优点在于: ① 防止药物对上消化道的刺激性; ② 部分药物可避开肝的首关效应, 从而提高药物的生物利用度。药物经肛管静脉和直肠下静脉吸收后进入下腔静脉, 可避开首关效应, 但如果栓剂插入过深, 药物吸收后进入直肠上静脉, 则可经过门静脉入肝而不能避开首关效应(图 2-2)。

2. 消化道外吸收

(1) 从皮肤黏膜吸收 完整皮肤吸收能力很差, 在涂布面积有限时, 药物吸收较少。脂溶性较大的药物可以通过皮肤的角质层, 但对亲水性物质则因皮脂腺的分泌物覆盖而阻止其进入皮