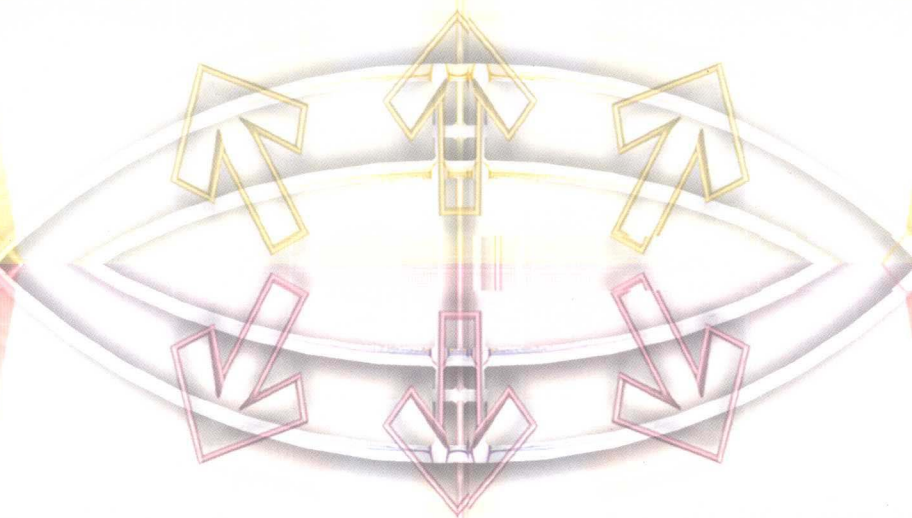


执业药师继续教育

培训教材 (三)

浙江省执业药师协会组织编写



浙江科学技术出版社

执业药师继续教育

培训教材 (三)

浙江省执业药师协会组织编写

主 编 赵光云

副主编 姚 军 章招娣 陈淑利

编 者 (以姓氏笔画为序)

张国祥 (杭州市第一人民医院)

陈 炜 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

周 权 (浙江大学医学院附属第二医院)

周大兴 (浙江中医药大学)

梁文权 (浙江大学药学院)

浙江科学技术出版社

- 晶光纤的研制[J]. 硅酸盐学报, 1989, 17(2): 136 - 139.
- [15] 钟鹤裕, 侯印春, 杜宁三, 等. 铌酸锂单晶光纤的生长[J]. 硅酸盐学报, 1991, 19(6): 527 - 531.
- [16] 冯子亮, 李和平. 掺杂铌酸锂单晶光纤的制备[J]. 四川大学学报(自然科学版), 1995, 32(2): 227 - 228.
- [17] 叶林华. 传感与传能用蓝宝石单晶光纤的生长与光学特征[J]. 红外与毫米波学报, 1997, 19(3): 221 - 224.
- [18] 楼静漪, 童利尼, 洪德飞, 等. 塑性弯曲蓝宝石单晶光学特性研究[J]. 光电子·激光, 2001, 12(2): 120 - 122.
- [19] 余泗, 陈继勤, 周斌和, 等. $\text{Ti}^{3+} : \text{Al}_2\text{O}_3$ 单晶光纤生长[J]. 浙江大学学报, 1992, 26(5): 561 - 563.
- [20] 吴路生, 王爱华, 吴金明, 等. 掺钛宝石单晶纤维生长中的若干因素[J]. 人工晶体学报, 1995, 24(4): 316 - 319.
- [21] 王彦起, 陈继勤, 曾宪标, 等. $\text{Er}^{3+} : \text{YAG}$ 单晶光纤的品质与生长条件[J]. 人工晶体学报, 1993, 22(2): 194 - 197.
- [22] 赵渭忠, 王彦起, 陈继勤, 等. $(\text{Ho}, \text{Cr}) : \text{YAG}$ 单晶光纤生长与光谱特性分析[J]. 人工晶体学报, 1995, 24(4): 310 - 315.
- [23] 霍玉晶, 张红武, 赵书清, 等. LiB_3O_5 单晶光纤生长[J]. 人工晶体学报, 1989, 18(4): 259 - 261.
- [24] 王小鹏. 光纤激光器[J]. 应用化学, 1994, 15(1): 38 - 41.
- [25] 张渭忠, 张守业, 张在宣, 等. 高灵敏度湿度稳定 $\text{BiGd} : \text{YIG}$ 磁光光纤电流传感器性能及其晶体生长研究[J]. 光电·激光, 1999, 10(6): 487 - 491.
- [26] 廖小平. 塑料光纤的优点及应用[J]. 中国西部科技, 2005, (12B): 7 - 9.
- [27] 张洁, 郝晓东. 塑料光纤研究概况[J]. 化学推进剂与高分子材料, 2005, 3(2): 19 - 22.
- [28] 张庆春, 信春玲, 郭毅. 塑料光纤成型技术及应用前景展望[J]. 上海塑料, 2005, (1): 4 - 9.
- [29] 胡先志, 钱峰, 陈敏娜, 等. 塑料光纤材料的发展方向[J]. 材料导报, 1995, (5): 54 - 56.
- [30] 王朋国, 马素德, 胡波, 等. 连续反应制备聚合物光用 PMMA 芯颗粒材料[J]. 塑料工业, 2006, 34(1): 1 - 3.
- [31] 于建明, 贾景农. PMMA 芯/氟树脂色层塑料光纤的研制[J]. 塑料工业, 1990, (4): 1 - 19.
- [32] 张海龙, 刘志飞, 吴祥君, 等. 共挤法制备突变型 PMMA 塑料光纤的研究[J]. 电线电缆, 2003, (4): 13 - 15.
- [33] 范明梅, 王寿泰, 赵祥臻, 等. 以含氟自由基引发聚合 MMA 塑料光纤[J]. 光纤与电缆及其应用技术, 1997, (2): 27 - 29.
- [34] 王国成, 尚晓艳, 蒋涛. 用甲基丙烯酸改善 PMMA 光纤芯材的耐热性[J]. 胶体与聚合物, 2005, 23(3): 30 - 31.

前 言

2006 年 10 月 12 日,国家食品药品监督管理局印发了《2006~2010 年全国执业药师继续教育指导大纲》(以下简称《大纲》)。《大纲》针对执业药师队伍的学历层次和专业结构制订了药学 20 门、中药学 20 门的课程体系,目的是“按照缺什么补什么的原则,引导执业药师不断完善知识结构,强化药学服务理念”,使我国执业药师队伍逐步达到世界卫生组织(WHO)和国际药学联合会(FIP)提出的“七星药剂师”的角色要求。

为了帮助执业药师在 4 年有限的继续教育课时内,较好地完成《大纲》中规定的专业基础和专业课,浙江省执业药师协会组织专家按《大纲》要求编写了一套《执业药师继续教育培训教材》,共 4 册。本书为第三分册,内容包括:生物药剂学与药物动力学、心理健康学、药源性疾病及防治、中药不良反应、药理学。

本书作为执业药师培训和考试的辅导教材,对于参加执业药师继续教育培训的学员,具有重要的参考价值;同时也可以作为从业人员的参考读物。

由于编写时间紧急,书中若有不妥之处,请广大读者批评指正,以便在再版时予以修订。

编 者

2009 年 1 月

目 录

第一篇 生物药剂学与药物动力学

第一章 生物药剂学	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 口服药物的吸收	(4)
第三节 非口服给药的吸收	(15)
第四节 药物的分布	(25)
第五节 药物代谢	(29)
第六节 药物排泄	(32)
第二章 药物动力学基础	(34)
第一节 药物动力学概述	(34)
第二节 一室模型	(35)
第三节 二室模型	(44)
第四节 重复给药	(46)
第五节 非线性药物动力学	(49)
第三章 药物动力学的应用	(53)
第一节 给药方案设计	(53)
第二节 个体化给药	(56)
第三节 生物利用度与生物等效性	(58)

第二篇 心理健康学

第一章 心理健康	(63)
第一节 健康与心理健康	(63)
第二节 执业药师常见的心理健康问题	(67)
第二章 自我意识	(69)
第一节 自我意识的概念及结构	(69)
第二节 自我意识的形成和发展	(71)
第三节 执业药师常见的自我意识缺陷和自我意识的培养	(72)
第三章 情绪	(76)
第一节 情绪、情感 and 情商	(76)
第二节 执业药师常见的情绪困扰及解决方法	(81)
第四章 学习与学习心理问题	(84)
第一节 学习概述	(84)

第二节 执业药师学习的特点	(85)
第三节 执业药师常见的学习心理问题及学习能力的培养	(86)
第五章 挫折与应对	(90)
第一节 挫折概述	(90)
第二节 挫折反应以及防御机制	(91)
第三节 挫折的承受和应对方式	(95)
第六章 需要与动机	(99)
第一节 需要与动机的概述	(99)
第二节 需要层次理论	(101)
第三节 激励的概念与运用	(102)
第七章 人际交往	(106)
第一节 人际交往的意义	(106)
第二节 常见的人际交往心理问题及调节	(107)
第三节 培养良好的人际交往关系	(111)

第三篇 药源性疾病及防治

第一节 药源性疾病的概念	(115)
第二节 药源性疾病的基本类型	(116)
第三节 诱发药源性疾病的因素	(118)
第四节 药源性疾病的诊断	(119)
第五节 药源性疾病的治疗	(120)
第六节 药源性疾病的预防	(120)

第四篇 中药不良反应

第一章 中药不良反应的现状	(123)
第二章 中药不良反应的类型	(125)
第三章 中药不良反应的产生原因	(128)
第四章 中药不良反应的预防	(132)
第五章 常用中药的不良反应	(138)
第一节 解表药	(138)
第二节 清热药	(141)
第三节 泻下药	(145)
第四节 祛风湿药	(149)
第五节 利水渗湿药	(152)
第六节 温里药	(154)
第七节 理气药	(157)
第八节 止血药	(158)
第九节 活血化瘀药	(159)
第十节 化痰止咳平喘药	(163)
第十一节 平肝熄风药	(166)

第十二节 补虚药·····	(167)
第十三节 安神药·····	(169)
第十四节 驱虫药·····	(170)
第十五节 收涩药·····	(172)
第十六节 外用药·····	(172)

第五篇 药理学

第一章 药效学·····	(175)
第一节 药物作用·····	(175)
第二节 影响药物效应的因素·····	(178)
第二章 药动学·····	(180)
第一节 理论基础·····	(180)
第二节 药动学基本参数·····	(181)
第三章 药物的分类及其各类代表药物·····	(184)
第一节 神经系统用药·····	(184)
第二节 精神药物·····	(188)
第三节 心血管系统用药·····	(191)
第四节 平喘药·····	(200)
第五节 消化系统用药·····	(203)
第六节 内分泌系统用药·····	(206)
第七节 抗菌药物·····	(209)
第八节 抗肿瘤药物·····	(216)
第九节 解热镇痛抗炎药·····	(220)
第十节 免疫抑制剂·····	(221)
第四章 临床药理学·····	(223)
第一节 临床药理学的发展历程·····	(223)
第二节 临床药理学的职能·····	(224)
第三节 新药研发·····	(225)
第四节 药物相互作用的类型及其对药物治疗的影响·····	(236)

第一篇 生物药剂学与药物动力学

第一章 生物药剂学

第一节 概 述

一、生物药剂学的定义

生物药剂学(biopharmaceutics)是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄的过程,阐明药物的剂型因素、机体生物因素与药物疗效之间相互关系的科学。生物药剂学的研究目的是为了正确评价药剂质量,设计合理的剂型、处方及生产工艺,为临床合理用药提供科学依据,使药物发挥最佳的治疗作用。

生物药剂学研究的剂型因素不仅是指注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、软膏剂和溶液剂等药剂学中的剂型概念,而是广义地包括与剂型有关的各种因素。它主要包括:

- (1) 药物的某些化学性质,如同一药物的不同盐、酯、络合物或前体药物,即药物的化学形式及药物的化学稳定性等。
- (2) 药物的某些物理性质,如粒子大小、晶型、晶癖、溶解度、溶出速率等。
- (3) 药物的剂型及用药方法。
- (4) 制剂处方中所用辅料的性质与用量。
- (5) 处方中药物的配伍及相互作用。
- (6) 制剂的工艺过程、操作条件及储存条件等。

生物药剂学中的生物因素主要包括:

- (1) 种族差异 是指不同的生物种类,如小鼠、大鼠、兔、狗、猴等不同的实验动物和人的差异,以及同一种生物在不同地理区域和生活条件下形成的差异,如不同人种的差异。
- (2) 性别差异 是指动物的雌雄和人的性别差异。
- (3) 年龄差异 新生儿、婴儿、青壮年人和老年人的生理功能可能有差异,因此药物在不同年龄个体中的处置与对药物的反应可能不同。
- (4) 生理和病理条件的差异 生理因素如妊娠及各种疾病引起的病理因素能导致药物在体内过程的差异。
- (5) 遗传因素 人体内参与药物代谢的各种酶的活性可能存在着很大的个体差异,这些差异可能是由遗传因素引起。

二、药物的体内过程

生物药剂学主要研究药物给药后在体内的过程。除血管内给药(如静脉注射给药)以外,非血管内给药(如胃肠道给药、肌内注射、透皮给药等)都存在吸收过程。吸收(absorption)是药物发挥治疗作用的先决条件,亦即只有药物吸收入体循环,才能发挥其应有的治疗作用。吸收是药物从用药部位进入体循环的过程。由于给药途径不同,药物进入体循环的部位及其过程也不尽相同,因而药物在血中出现的快慢、浓度的高低以及维持时间的长短也不相同。图 1-1-1 为不同给药方法的药物体内过程。

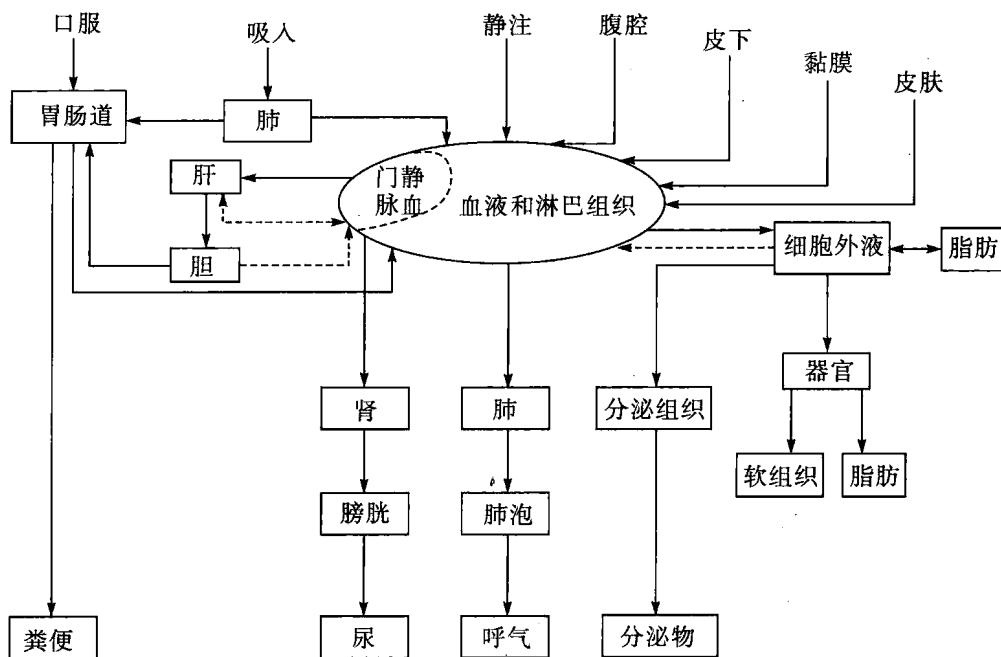


图 1-1-1 不同给药方法的药物体内过程

药物进入体循环后向各组织、器官或者体液转运的过程称为分布(distribution)。药物在吸收过程或进入体循环后,受体内酶系统的作用,结构发生转变的过程称为代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation)。药物或其代谢产物排出体外的过程称为排泄(excretion)。药物的吸收、分布和排泄过程统称为转运(transport),而分布、代谢和排泄过程称为处置(disposition),代谢与排泄过程合称为消除(elimination)。

药物的体内过程决定药物的血液浓度和靶部位的浓度,进而影响疗效。药物的吸收过程决定药物进入体循环的速度与量,分布过程影响药物是否能及时到达与疾病相关的组织和器官,代谢与排泄过程关系到药物在体内存在的时间。生物药剂学研究各种剂型给药后,药物体内过程的规律,以及影响体内过程的因素。

三、生物药剂学的研究内容

生物药剂学主要研究药理上已证明为有效的药物,当制成某种剂型,以某种方式或途径给药后,能否在体内很好地被吸收进入血液循环;能否及时地分布到与疾病相关的某些特定的组织和器官(即靶组织或靶器官);以及药物如何在体内进行代谢和排泄。因为这

直接关系到药物在体内能达到多高的浓度和持续多长的时间,从而关系到药效的强弱和持续时间。换言之,生物药剂学要研究给药后药物从吸收到消除的整个体内过程,以及各种剂型因素和生物因素对这一过程和药效的影响。

当前生物药剂学的研究工作主要有以下几方面:

1. 研究药物的理化性质与体内转运的关系 药物在体内的转运特征和药物的化学结构与物理状态有关。改变药物的理化性质,可以提高药物的疗效。如难溶性药物溶出速率小,往往会影响药物的吸收,改善它们的溶出速率是生物药剂学的任务之一。药物的粒径、晶型、晶癖可能会影响溶解度或溶出速率,进而影响制剂在体内的吸收,因而研究药物的物理性质是制剂处方前工作的重要内容。

2. 研究剂型、制剂处方和制剂工艺对药物体内过程的影响 不同剂型可能产生不同的药理作用和疗效为大家所熟知,而同一剂型不同制剂的疗效差异亦是普遍存在的现象。研究制剂处方和工艺对药物体内过程的影响是制剂研究的主要内容。如固体制剂的处方和工艺会影响药物溶出速率,测定固体制剂溶出度能间接反映药物在体内的吸收速度。研究各种剂型因素对药物体外溶出速率的影响,可为合理制药提供科学依据。

3. 根据机体的生理功能设计新剂型 根据消化道各段的 pH、药物在肠道的转运时间、消化道中的酶与细菌对药物及辅料的作用,设计胃肠道定位给药系统。如根据胃内容物比重,设计胃内漂浮制剂。为了延长药物在胃肠道的滞留时间,根据黏膜性质设计生物黏附制剂。结肠的 pH 为 6.5~7.5,利用 pH 敏感的高分子材料能制得结肠释药的制剂。结肠有些细菌能产生独特的酶系,能降解一些高分子材料,用这些高分子材料作载体,能使药物在结肠定位释放。

4. 研究微粒给药系统在血液循环中的命运,为靶向给药系统设计奠定基础 微粒进入循环后,被血浆调理素的蛋白吸附,调理素能吸附外来物质并加速网状内皮系统(RES)对这些物质的吞噬。由于网状内皮系统对调理素具有特异的识别能力,故吸附了调理素的微粒大部分被 RES 识别,并被具有吞噬功能的细胞所吞噬而达不到靶器官。为了避免吞噬作用,研究对微粒表面进行修饰,如以聚乙二醇修饰脂质体表面,形成长循环脂质体或隐形脂质体(*stealth liposomes*),可降低网状内皮系统的吞噬作用,提高对特殊靶组织的选择性。

5. 研究新的给药途径与给药方法 传统剂型与给药方法已经不能满足现代医疗的需要,黏膜给药与经皮给药等新的给药方法正在迅速发展,它们具有独特的优点。开发药物的新的给药方法,需要对药物的体内过程进行详细的研究,研究药物的转运机制、影响药物吸收的因素等。如鼻腔给药,要研究鼻黏膜中酶对药物的降解作用及药物或辅料对鼻黏膜纤毛运动的毒性作用。

6. 探求生物药剂学的研究方法 例如建立各种新给药途径体外实验方法,建立模拟体内吸收的体外模型。如研究鼻腔给药、口腔黏膜给药、经皮给药等体外实验方法的合理性,影响实验结果的因素等。

第二节 口服药物的吸收

一、药物的胃肠道吸收

物质通过生物膜的现象称为物质的膜转运。膜转运是药物吸收、分布和排泄中的重要过程。药物的吸收是指药物从给药部位向血液循环系统转运的过程。药物吸收主要通过胃、小肠、大肠、直肠、肺泡、皮肤、鼻黏膜和角膜等各部位的上皮细胞进行,其中小肠部位的吸收最为重要。口服给药时,药物透过消化道的上皮细胞,进入门静脉或淋巴管,再转运至循环系统,这就是口服药物的吸收过程。口服的药物必须要有充分的吸收才能产生理想的疗效。

(一) 生物膜的结构与药物的转运

药物在体内的转运都要通过具有复杂分子结构与生理功能的生物膜,包括细胞膜及各种细胞器的亚细胞膜。细胞膜主要由磷脂质、蛋白质和少量糖类所组成,其结构形态多种多样。1972年 Singer 和 Nicolson 提出了生物膜液晶流动镶嵌模型,如图 1-1-2。该模型有脂质双分子层结构,将生物膜看成球形蛋白和脂质的二维排列的流体膜。

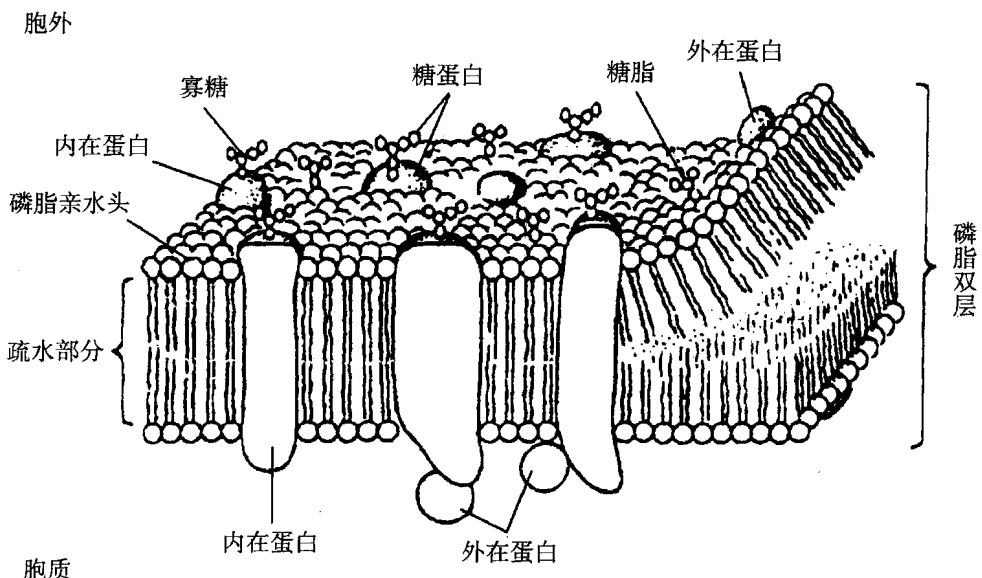


图 1-1-2 生物膜液晶流动镶嵌模式图

药物通过生物膜的机制根据载体是否参与、透过过程中是否消耗能量及是否伴有膜的变形分为四类:

1. 被动扩散(passive transport) 存在于膜两侧的物质服从浓度梯度,即从高浓度一侧向低浓度一侧的转运方式称为被动扩散。被动扩散是受药物浓度、电位和渗透压梯度的制约,但不消耗机体能量的一种自然进行的物质转运。大多数药物在消化道内的吸收都是以这种机制通过生物膜的。

药物以被动扩散透过脂质双分子层膜时,与药物的脂溶性有关,脂溶性大的药物透过快。大多数药物为有机弱电解质,在消化液 pH 下,有一部分可解离成离子态,与未解离

的分子型呈平衡状态。未解离的分子型药物脂溶性大,易扩散透过生物膜;离子型药物脂溶性小,不易扩散透过生物膜,所以解离度小、脂溶性大的药物容易被吸收。

2. 主动转运(active transport) 生物体内一些必需的物质如 K^+ 、 Na^+ 、葡萄糖、氨基酸等,通过生物膜转运时,借助载体或酶促系统,可以从膜的低浓度一侧向高浓度一侧转运,这种过程称为主动转运。主动转运有如下特点:①逆浓度梯度转运;②需要消耗机体能量,能量的来源主要由细胞代谢产生的 ATP 提供;③主动转运药物的吸收速度与载体量有关,往往出现饱和现象;④常与结构类似的物质发生竞争现象;⑤受代谢抑制剂的影响,如抑制细胞代谢的二硝基苯酚、氟化物等物质可以抑制主动转运;⑥主动转运有结构特异性,如单糖、 α -氨基酸、嘧啶及某些维生素都有本身独立的主动转运特性;⑦主动转运还有部位特异性,例如胆酸和维生素 B_{12} 的主动转运只在小肠上段进行,而维生素 B_{12} 则在回肠末端被吸收。

3. 促进扩散(facilitated diffusion) 促进扩散又称易化扩散,是指一些物质在细胞膜载体的帮助下,由膜的高浓度一侧向低浓度一侧扩散或转运的过程。细胞膜中的特殊载体暂时与药物结合而提高其脂溶性,使药物易于通过细胞膜。促进扩散也具有结构特异性和饱和现象。一种载体蛋白质只能转运某种结构的物质,且载体蛋白的数量或与药物结合的部位数有一定限度,药物浓度超过该限度时出现饱和现象;结构类似的物质在促进扩散中往往会有竞争性抑制作用,结果一种物质的促进扩散往往被另一种物质所抑制。促进扩散不违背浓度梯度的吸收规律,不消耗机体能量。促进扩散的速度要比单纯扩散的速度快得多,某些高度极性的药物由于促进扩散而跨膜转运速度很快,如葡萄糖及中性氨基酸透过红细胞膜及甲氨蝶呤进入白细胞等属于促进扩散。

4. 胞饮作用(pinocytosis) 胞饮作用是细胞摄取物质的另一种形式,一些蛋白质、甘油三酯等高分子化合物被认为按这种机制转运。首先细胞外液中的质粒吸附在细胞表面的某特异部位,接着细胞膜下陷,进而离断、微粒化进入细胞内。该过程的机制被认为与细胞表面存在特殊受体以及被内吞物质所带电荷和粗糙程度有关。

现已证明,哺乳动物的肠细胞具有以胞饮作用吸收某些物质的能力。多数动物在出生初期以胞饮作用吸收某些物质。胞饮作用也有部位特异性,如蛋白质和脂肪颗粒在小肠的下段吸收较为明显。

(二) 胃肠道的结构与功能

胃肠道主要包括胃、小肠和大肠三部分,如图 1-1-3。了解它们的结构与功能,有助于掌握口服药物的吸收规律及设计高效的制剂。

1. 胃 胃为消化道中最为膨大的部分,与食管相接的部位为贲门,与十二指肠相连的为幽门,中间部分为胃体部,胃控制内容物向肠管转运。胃壁内侧由黏膜、肌层和浆膜层组成。

胃黏膜表面层是上皮柱状细胞,在收缩状态时有长的纵褶襞和短的横褶襞。黏膜面上分布有无数深度为 0.1~0.5mm 的胃小凹,其下分布有胃腺,每天分泌约 2L 胃液。胃液含有以胃蛋白酶为主的酶类和 0.4%~0.5% 的盐酸,具有稀释、消化食物的作用。上皮细胞的表面覆盖着一层 1.0~1.5mm 厚的黏液层,它主要由黏多糖组成,为细胞表面提供了一层保护层。胃黏膜表面虽然有许多褶襞,但由于缺乏绒毛,故吸收面积有限,除一些弱酸性药物有较好吸收外,大多数药物吸收较差。

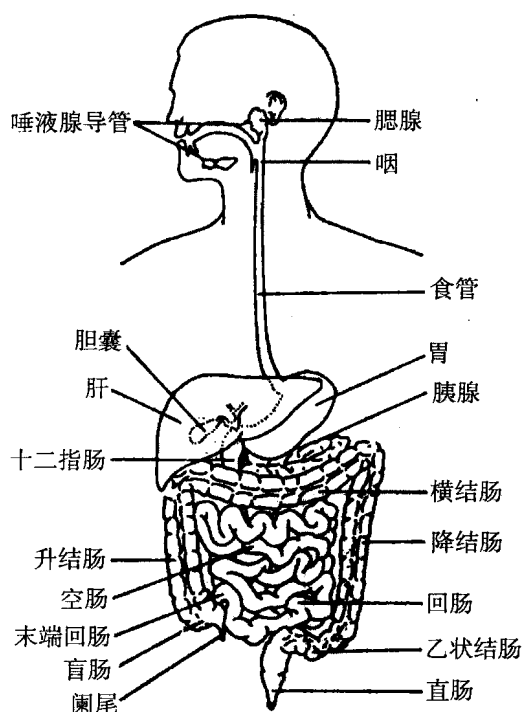


图 1-1-3 消化器官的模型图

2. 小肠 小肠由十二指肠、空肠和回肠组成，全长为 2~3m。十二指肠与胃相接，胆管和胰腺管开口于此，排出胆汁和胰液，帮助消化和中和部分胃酸使消化液 pH 升高。

小肠黏膜面上分布有许多环状褶皱，并拥有大量指状突起的绒毛。绒毛是小肠黏膜表面的基本组成部分，长度为 0.5~1.5mm，每一根绒毛的外面是一层柱状上皮细胞，其顶端细胞膜的突起称为微绒毛。因此，小肠黏膜拥有很大的表面积，达 70m² 左右，具有与药物接触的广大面积。药物通过微绒毛后，进入固有层。固有层含有毛细血管、淋巴管以及神经纤维。药物吸收的途径可以通过毛细血管被血液带走，也可通过乳糜淋巴管到淋巴管，但绒毛中的血流速度比淋巴液快 500~1000 倍，故在吸收过程中淋巴系统的作用只占一小部分。小肠是药物的主要吸收部位，也是药物主动转运吸收的特异性部位。小肠液的 pH 为 5~7，是弱碱性药物吸收的理想环境。

3. 大肠 大肠是由盲肠、结肠(升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠)和直肠组成。大肠(约 1.7m)比小肠粗而短，黏膜上有皱纹但没有绒毛，有效吸收表面积比小肠小得多，药物吸收也比小肠差。大肠的主要功能是储存食物糟粕，吸收水分、无机盐及形成粪便，除直肠给药和结肠定位给药外，只有一些吸收很慢的药物，在通过胃与小肠未被吸收时，才呈现药物吸收功能。

结肠是特殊的给药部位，是治疗结肠疾病的释药部位，多肽类药物可以结肠作为口服的吸收部位。结肠有 400 余种细菌，主要是厌氧菌。物质通过结肠的速度较慢，在结肠中分泌液量少，因而药物释放后可获得较高的浓度梯度，有利于药物的吸收。影响结肠运动的因素很多，富含纤维的食物成分使内容物通过结肠的时间缩短。

二、影响药物吸收的生理因素

(一) 胃肠液的成分和性质

人每日分泌的胃液量为 1.5~2.5L。胃液的 pH 在 1.0 左右,有利于弱酸性药物的吸收。水和食物会影响胃液 pH,空腹时胃液 pH 为 0.9~1.5,食后 pH 可上升到 3.0~5.0。疾病也会影响胃液 pH,如十二指肠溃疡患者因迷走神经过度活动,使胃液分泌亢进,胃液 pH 显著下降;而无酸症和低酸症患者的胃液 pH 增高。一些药物也会影响胃液的分泌和胃液的 pH。

从胃排出的酸性液到了十二指肠后,受胰腺分泌的胰液(pH 为 7.6~8.2)中的碳酸氢根离子中和,故小肠的 pH 较胃液高得多,通常为 5~7,有利于弱碱性药物的吸收。大肠黏膜分泌的肠液的 pH 更高,为 8.3~8.4。

大多数有机药物都是弱酸性和弱碱性物质,故消化道中的不同 pH 或其变化,都会影响药物的解离状态。消化道上皮细胞膜是一种类脂膜,分子型药物比离子型药物易于吸收,而消化道内分泌液 pH 会影响药物的吸收。

胃肠道中的酸、碱性环境可能对药物的稳定性造成影响,有些药物如红霉素在酸性条件下分解,因此需制成肠溶制剂给药。

胃肠液中含有胆盐、酶类及黏蛋白等物质,它们可能会影响药物的吸收。胆盐是表面活性剂,能增加难溶性药物的溶解度,因而提高药物的吸收速率和程度;胆盐也可与一些药物形成难溶性盐,从而降低药物吸收,如新霉素、制霉菌素和多黏菌素 E 等口服不吸收,只用于治疗肠道疾病。

肠液中含有各种酶类,它们可以消化食物,也可对一些药物起作用,如使多肽与蛋白质药物口服无效。黏膜上黏液中含有的黏蛋白亦有可能与药物结合,而影响药物的吸收。

(二) 胃排空

胃内容物从胃幽门部排至小肠上部称为胃排空。胃排空的快慢对药物在消化道中的吸收有一定影响。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面积增大,主要在胃中吸收的弱酸性药物吸收会增加,相反则会减少。由于小肠表面积大,大多数药物的主要吸收部位在小肠,故胃排空加快,到达小肠部位所需的时间缩短,有利于药物吸收,产生药效的时间也加快。需立即产生作用的药物,如止痛药,胃排空延迟会影响药效的及时发挥。胃排空缓慢亦将延迟肠溶制剂疗效的出现。主动吸收药物如核黄素等在十二指肠由载体转运吸收,胃排空速度快,大量的核黄素同时到达吸收部位,吸收达到饱和,因而只有一小部分药物被吸收。若饭后服用,胃排空缓慢,核黄素连续不断、缓慢地通过十二指肠,主动转运不会产生饱和,使吸收增多。对于一些会被胃酸或酶降解的药物,胃排空迟缓,将增加药物的降解程度。

影响胃排空速率的因素很多,与食物的物理性状和化学组成有关。稀的软体食物较稠的或固体食物的胃排空为快,肠衣片由于在胃中不崩解,常常在胃中滞留相当长的时间。胃内容物的黏度、渗透压也会影响胃排空速度,随着内容物的黏度和渗透压增高,胃排空速率减小,胃内滞留时间延长。服药时饮用大量水,也可促进胃排空而有利于药物的吸收。例如口服阿司匹林时饮水量由 75ml 增加至 150ml,吸收速度亦增加一倍。因为增加饮水量,胃内容物体积增大和渗透压降低,加快了胃排空速度,进入小肠后药物的稀溶液可与肠壁充分接触,也有利于药物的吸收。各类食物中,糖类的排空时间较蛋白质为

短,蛋白质又较脂肪为短,混合食物由胃全部排空通常需要 4~6h。

(三) 循环系统转运

由消化道上皮细胞吸收的药物经循环系统转运至身体各部位,因此,循环系统的循环途径和其流量的大小都对药物吸收及血药浓度产生影响。

被胃吸收的药物经胃冠状静脉、胃网膜左静脉等进入门静脉,吸收到小肠绒毛内毛细血管中的药物经过十二指肠静脉、小肠静脉、上肠系膜静脉进入门静脉,由大肠吸收的药物经过上肠系膜静脉、下肠系膜静脉进入门静脉,药物由门静脉进入肝脏继而进入体循环。药物吸收通过胃肠道黏膜时,可能被黏膜中的酶代谢;进入肝脏后,亦可能被生物转化。药物进入体循环前的降解或失活称为首过代谢或首过效应(first pass effect)。药物的首过效应越大,药物被代谢越多,其血药浓度就越小,药效则受到明显的影响。

在胃的吸收中,血流量可影响胃的吸收速度。饮酒的同时服用苯巴比妥,其吸收量增加。但这种现象在小肠中不起显著作用,因为小肠黏膜有充足的血流量。

药物从消化道向淋巴系统转运,也是药物吸收转运的途径之一。淋巴液的流速比血流慢得多,约为血流的 1/500~1/200。通常药物在消化道中的吸收主要通过毛细血管向循环系统转运,淋巴系统的转运几乎可忽略,但它对大分子药物的吸收起着重要作用。大分子药物从上皮细胞排出后,穿过基膜进入结缔组织间隙,毛细血管被一层不间断的基膜遮蔽,这些物质透过基膜的能力差,进入毛细血管的速度慢;淋巴管没有基膜,加上肠组织不断蠕动及绒毛的唧筒运动,使毛细淋巴管的内皮细胞不时分离,大分子物质就容易进入毛细淋巴管。淋巴液是由胸导管注入左锁骨下静脉进入全身循环,经淋巴系统吸收的药物不经肝脏,不受肝脏首过作用的影响。脂肪能加速淋巴液流动,使药物淋巴系统的转运量增加。淋巴系统转运对在肝脏中易受代谢的药物的吸收及一些抗癌药的定向淋巴系统吸收和转运有很大的临床意义。

(四) 消化道运动

胃本身的运动有两种,一种是全胃性的慢紧张性收缩,另一种是以波形向前推进的蠕动运动。胃蠕动可使食物和药物充分混合,同时有分散和搅拌作用,使与胃黏膜充分接触,有利于胃中药物的吸收,同时将内容物向十二指肠方向推进。

小肠的固有运动有以下几种:分节运动使小肠内容物不断分开又不断混合,并反复与吸收黏膜接触;蠕动运动使内容物缓缓向前推进,到达一个新的肠段,再开始分节运动。黏膜与绒毛的运动是由局部刺激而发生的黏膜肌肉层收缩造成的。小肠的固有运动可促进固体制剂进一步崩解,使之与肠液充分混合溶解,增加溶解了的药物与吸收黏膜表面的接触,有利于药物的吸收。一般所给药物与吸收部位的接触时间越长,药物吸收越好。肠运动亢进的患者对主动转运吸收的药物和溶解极慢的药物的消化道吸收较差。

(五) 食物的影响

饭后服用药物时,除影响胃排空速率之外,食物对药物吸收的影响也是多种多样的。食物可以使药物的吸收减少或吸收速度减慢,也可以两者均有之。食物可以使某些药物的吸收增多,也可以没有影响。

由于食物的存在,食物要消耗胃肠内水分,使胃肠道内的体液减少,固体制剂的崩解、药物的溶出变慢。食物的存在还可增加胃肠道内容物的黏度,妨碍药物向胃肠道壁的扩散,使药物吸收变慢。

如空腹服用对乙酰氨基酚在 20min 以内就能达到最高血药浓度,而早饭后服用则需

要在 2h 后才能达到最高血药浓度,且禁食时血药浓度峰值比非禁食时要高。饮食延缓了对乙酰氨基酚的吸收速度,降低了生物利用度。

食物除减缓一般药物的吸收外,还能提高一些主动转运及有部位特异性转运药物的吸收率。前者如核黄素,后者如呋喃妥因,禁食时药物的排泄率分别为 22% 或 36%,而在非禁食时药物的排泄率分别为 40% 或 46%。

胃肠道中的食物特别是脂肪,由于促进胆汁分泌,能增加一些难溶性药物的吸收量。这是由于胆汁中的胆酸离子具有表面活性作用,增加了难溶性药物的溶解速度,从而促进了其吸收。如服用灰黄霉素的同时进食高脂肪或高蛋白食物,前者的血药浓度可达 $3\mu\text{g/ml}$,而后者仅为 $0.6\mu\text{g/ml}$ 。

三、影响药物吸收的物理化学因素

由于药物的理化性质不同,在消化道中的吸收也是不同的。药物的解离度大小、非离子型药物的油/水分配系数,药物分子的大小、晶型和药物颗粒大小以及成盐、形成络合物等对药物消化道的吸收都有明显的影响。

(一) 脂溶性和解离度

消化道上皮细胞膜是药物被动扩散吸收的屏障,药物吸收速度与药物透过膜的性能有关。通常脂溶性大的药物易于透过细胞膜,且未解离的分子型药物比离子型药物易于透过细胞膜,因此消化道内已溶解药物的吸收速度常会受未解离型药物的比例及其未解离型药物脂溶性大小的影响,而未解离型药物的比例由吸收部位 pH 支配。这种药物吸收受随 pH 变化而产生的未解离型和解离型药物的比例及油/水分配系数所支配的假说,称为 pH-分配假说。

消化道吸收部位的药物分子型比例是由吸收部位的 pH 和药物本身的 pK_a 决定的。弱电解质的这种关系可根据 Henderson-Hasselbalch 方程式求出,即:

$$\text{酸性药物: } pK_a - pH = \lg(C_u/C_i) \quad (1-2-1)$$

$$\text{碱性药物: } pK_a - pH = \lg(C_i/C_u) \quad (1-2-2)$$

式中, C_u 、 C_i 分别表示未解离型和解离型药物的浓度。由 (1-2-1) 式可知,酸性药物的 pK_a 值大于消化道体液 pH (即 $pK_a > pH$) 时,分子型药物所占比例高;当 $pK_a = pH$ 时,未解离型和解离型药物各占一半;当 pH 变动一个单位时,未解离型/解离型的比例也随即变动 10 倍。通常酸性药物在 pH 低的胃中、碱性药物在 pH 高的小肠中的未解离型药物量增加,吸收也增加,反之都减少。

例如,弱酸水杨酸的 pK_a 为 3.0,在胃中 ($pH = 1.0$) 未解离型和解离型的比例为:

$$3.0 - 1.0 = \lg(C_u/C_i)$$

$$C_u/C_i = 100 : 1$$

即水杨酸在胃中解离型和未解离型的比例为 1 : 100,有 99% 以上的水杨酸在胃中呈分子型,故水杨酸易被胃吸收。

弱碱性药物奎宁的 $pK_a = 8.4$,在胃中的未解离型只有千万分之一,几乎全部呈解离状态,不被吸收。在小肠中 ($pH = 5.0 \sim 7.0$),随着 pH 上升,分子型比例增加。

$$8.4 - 7.0 = \lg(C_i/C_u)$$

$$C_i/C_u = 25 : 1$$

即奎宁在小肠中解离型和未解离型的比例为 25 : 1,与胃中相比,未解离的分子大大

增加,所以奎宁在小肠中有良好的吸收。

通常弱酸性药物在胃液中几乎完全不解离,故有较好的吸收;弱碱性药物在胃液中解离程度高,吸收差,但它们的吸收可由提高胃液 pH 而增加。

正常小肠的 pH 接近中性,药物在小肠中的吸收情况与胃相反,碱性药物吸收较好,酸性药物吸收较差。 $pK_a > 3.0$ 的酸及 $pK_a < 7.8$ 的碱很容易被吸收,在这些限度以外的酸及碱的吸收都相应地迅速下降。

pK_a 大小相仿的药物,油/水分配系数大的易被吸收。药物的油/水分配系数与吸收率不成简单的线性关系,脂溶性太强的药物吸收可能下降,因为脂溶性太强的药物进入生物膜后难以转移至水性体液中。

(二) 溶出速度

固体药物制剂如片剂、胶囊剂、颗粒剂和丸剂等,必须经崩解、释放、溶解后才可能被上皮细胞膜吸收。对一些难溶性药物或溶出速度很慢的药物,药物从固体制剂中释放很慢,其吸收过程往往受到药物溶出速度的限制,溶出过程是吸收的限速过程。此时,溶出速度能直接影响药物的起效时间、药效强度和持续时间。

溶出速度的理论根据是 Noyes-Whitney 的扩散溶解理论。物质溶解时先在固液界面之间形成一饱和层,这是一静流层又称扩散层。扩散层的药物因浓度差扩散进入溶媒,形成溶液。因此溶出速度与饱和层浓度 C_s (近于溶解度) 和 t 时间溶液中浓度 C 之差成正比,即:

$$dc/dt = DS/h \cdot (C_s - C) \quad (1-2-3)$$

式中 D 为溶解药物的扩散系数, S 为固体药物的表面积, C_s 为药物的溶解度, C 为 t 时间药物在溶液中的浓度, h 为扩散层的厚度。

由于一个指定药物的 D 和 h 是固定的,设 D/h 为溶出速度常数 k ,则(1-2-3)式可改写成:

$$dc/dt = kS(C_s - C) \quad (1-2-4)$$

式中 $C_s - C$ 是扩散层与溶液中的药物浓度差。在溶出为限速过程的吸收中,溶解了的药物立即被吸收,因而 C 可认为近于零,即 $C_s \gg C$,所以(1-2-4)式又可改写为:

$$dc/dt = kSC_s \quad (1-2-5)$$

从(1-2-5)式可看出,增加药物颗粒的表面积和溶解度可增加药物的溶出速度。

1. 粒子大小 从(1-2-5)式可知,药物粒子大小和溶出速度有一定关系。相同重量的药物粉末,其表面积随粉末粒子直径的减少而增加,粒径和表面积的关系为:

$$S = (6/d) \times (W/D) \quad (1-2-6)$$

式中 d 为药物粉末颗粒的平均直径, D 为药物密度, W 为药物重量,药物颗粒的表面积与颗粒直径成反比。药物粒子越小,则与体液的接触面积越大,药物的溶出速度增大,吸收也加快。因此为达到增加某些难溶性药物的溶出速度和吸收的目的,可采用微粉化的技术。如用研磨、机械粉碎、气流粉碎等方法,将固体粉末粉碎成 $5\mu\text{m}$ 以下的微粉。如剂量 0.5g 、平均直径 $2.6\mu\text{m}$ 的灰黄霉素与剂量 1.0g 、平均直径 $10\mu\text{m}$ 的灰黄霉素的血药浓度相等,也就是说微粉化灰黄霉素的吸收率增加了一倍。这种微粉化的灰黄霉素的用量比以前减少了约 50%。

减小药物粒子以增加药物吸收的方法适用于在消化道中吸收受溶出速度支配的药物。对水溶性药物,增加比表面积没有多大的价值。胃液中不稳定的药物如红霉素等,则