

全国二十所高等医学院校协编教材

# 药 理 学

主 编

李章文

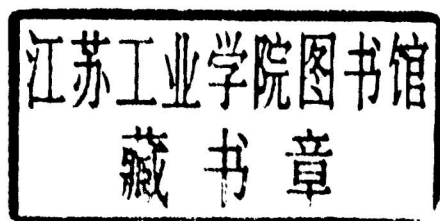
曲本铃 李常春

贵州科技出版社

全国二十所高等医学院校协编教材

# 药 理 学

李章文 曲本钤 李常春 主编



贵州科技出版社

黔新登(90)03号

全国二十所高等医学院校协编教材

**药 理 学**

李章文 曲本铃 李常春 主编

---

贵州科技出版社出版发行

(贵阳市中华北路 289 号 邮政编码 550001)

\*

湖北省新华印刷厂印刷 贵州省新华书店经销

787×1092 毫米 16 开本 24.75 印张 580 千字

1993 年 6 月第 2 版 1993 年 6 月第 1 次印刷

印数 1—10000

---

ISBN7-80584-282-5/R.089 定价:10.30 元

主 编     李章文   曲本铃   李常春  
《药理学》编审委员会

主 任     李章文   (湖北医科大学   教授)  
副主任   曲本铃   (河南医科大学   教授)  
           李常春   (福建医学院   教授)

编 委     (以姓氏笔画为序)  
           可   君   (河南医科大学   教授)  
           刘惟莞   (湖北医科大学   教授)  
           余   麟   (衡阳医学院   教授)  
           李立中   (湖北医科大学  
                      咸宁分院            副教授)  
           李长潮   (汕头大学医学院 副教授)  
           张贵卿   (河南医科大学   教授)  
           彭仁琇   (湖北医科大学   教授)  
           钱永龄   (泸州医学院   教授)  
           管锦霞   (广州医学院   教授)

# 编写说明

1992年3月全国二十所高等医学院校协编教材编审委员会组织各学科进行修订原教材工作,本书编写人员在对《药理学》第一版(1990)进行修订以后,编写了《药理学》第二版(1993),也就是此本。

本版教材参考国内外参考书及近期专业文献,结合实际情况,根据各类药物的新进展,选择成熟的新理论及新药物,着重于药理学基础理论,基本知识及基本技能的阐述,要求详简适度,重点突出。

本书的章节安排与第一版大体一致,但重新编写了镇静催眠药、抗癫痫药及抗惊厥药,抗震颤麻痹药、抗精神失常药、镇痛药、解热镇痛抗炎药、中枢兴奋药、性激素类药及避孕药,肾上腺皮质激素类药以及抗恶性肿瘤药。另加编写了第四十六章蛇伤中毒的治疗。

编写中通用参考书有统编教材《药理学》第三版(1989),Goodman and Gilman's《The pharmacological basis of therapeutics》8th ed 1990, Harold Kalant《Principles of medical Pharmacology》1989。

限于编者的水平,本书一定还有错漏和不足之处,恳切希望同道和广大读者批评指正。

编者

1993.1

# 目 录

|                       |      |
|-----------------------|------|
| <b>第一章 药理学总论——绪言</b>  | (1)  |
| 一、药理学的概念及任务           | (1)  |
| 二、现代药理学的发展            | (1)  |
| <b>第二章 药物代谢动力学</b>    | (3)  |
| 一、药物经细胞膜的转运           | (3)  |
| 二、吸收                  | (5)  |
| 三、分布                  | (7)  |
| 四、生物转化                | (9)  |
| 五、排泄                  | (12) |
| 六、血浆半衰期               | (13) |
| 七、动力学模型               | (15) |
| <b>第三章 药物效应动力学</b>    | (17) |
| 第一节 药物作用的基本特征         | (17) |
| 一、药物作用的选择性            | (17) |
| 二、药物作用的两重性            | (17) |
| 三、药物作用的差异性            | (18) |
| 第二节 量效关系              | (18) |
| 一、量效曲线                | (19) |
| 二、量反应及质反应             | (20) |
| 三、治疗指数与安全范围           | (20) |
| 第三节 构效关系              | (21) |
| 第四节 药物作用机制            | (22) |
| (1-4) 15% 一、药物作用的受体机制 | (23) |
| 二、药物作用的其他方式           | (27) |
| <b>第四章 影响药物作用的因素</b>  | (29) |
| 第一节 药物方面的因素           | (29) |
| 一、药物的化学结构             | (29) |
| 二、药物的剂量及剂型            | (29) |
| 三、药物的疗程               | (29) |
| 四、给药途径                | (30) |
| 五、联合用药与药物的相互作用        | (30) |
| 第二节 机体方面的因素           | (31) |
| 一、生理因素                | (31) |
| 二、病理状态                | (32) |
| 三、个体差异及遗传因素           | (33) |

|                                            |              |
|--------------------------------------------|--------------|
| 四、其他因素 .....                               | (33)         |
| <b>第五章 传出神经系统药物概论 .....</b>                | <b>(35)</b>  |
| 第一节 传出神经系统的解剖学分类及结构特征 .....                | (35)         |
| 第二节 传出神经系统的递质 .....                        | (36)         |
| 第三节 传出神经系统的受体 .....                        | (39)         |
| 第四节 传出神经系统药物的作用方式及分类 .....                 | (42)         |
| <b>第六章 拟胆碱药 .....</b>                      | <b>(45)</b>  |
| 第一节 直接作用于胆碱受体的拟胆碱药 .....                   | (45)         |
| 第二节 抗胆碱酯酶药 .....                           | (47)         |
| 一、胆碱酯酶 .....                               | (47)         |
| 二、抗胆碱酯酶药 .....                             | (49)         |
| <b>第七章 有机磷酸酯类的毒理及胆碱酯酶复活药 .....</b>         | <b>(51)</b>  |
| 第一节 有机磷酸酯类的毒理 .....                        | (51)         |
| 第二节 胆碱酯酶复活药 .....                          | (52)         |
| 第三节 有机磷酸酯类中毒解救原则 .....                     | (54)         |
| <b>第八章 抗胆碱药 .....</b>                      | <b>(56)</b>  |
| 第一节 M 胆碱受体阻断药 .....                        | (56)         |
| 一、阿托品类生物碱 .....                            | (56)         |
| 二、阿托品的合成代用品 .....                          | (61)         |
| 第二节 N 胆碱受体阻断药 .....                        | (63)         |
| 一、N <sub>1</sub> 胆碱受体阻断药 .....             | (63)         |
| 二、N <sub>2</sub> 胆碱受体阻断药 .....             | (64)         |
| <b>第九章 拟肾上腺素药 .....</b>                    | <b>(68)</b>  |
| 第一节 作用于 $\alpha$ 及 $\beta$ 受体的拟肾上腺素药 ..... | (69)         |
| 第二节 主要作用于 $\alpha$ 受体的拟肾上腺素药 .....         | (74)         |
| 第三节 主要作用于 $\beta$ 受体的拟肾上腺素药 .....          | (76)         |
| <b>第十章 抗肾上腺素药 .....</b>                    | <b>(79)</b>  |
| 第一节 $\alpha$ 受体阻断药 .....                   | (79)         |
| 一、短效 $\alpha$ 受体阻断药 .....                  | (79)         |
| 二、长效 $\alpha$ 受体阻断药 .....                  | (81)         |
| 第二节 $\beta$ 受体阻断药 .....                    | (82)         |
| <b>第十一章 局部麻醉药 .....</b>                    | <b>(88)</b>  |
| <b>第十二章 镇静催眠药及抗惊厥药 .....</b>               | <b>(92)</b>  |
| 第一节 苯二氮草类 .....                            | (92)         |
| 第二节 巴比妥类 .....                             | (96)         |
| 第三节 其他类 .....                              | (98)         |
| 第四节 抗惊厥药 .....                             | (99)         |
| <b>第十三章 抗癫痫药 .....</b>                     | <b>(101)</b> |
| <b>第十四章 抗震颤麻痹药 .....</b>                   | <b>(106)</b> |

全驱N系统  
药物 (5-11) 易学

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| <b>第十五章 抗精神失常药</b>      | (112) |
| 第一节 抗精神病药               | (112) |
| 一、吩噻嗪类                  | (112) |
| 二、硫杂蒯类                  | (117) |
| 三、丁酰苯类                  | (117) |
| 四、其他                    | (117) |
| 第二节 抗情感性精神障碍药           | (118) |
| 一、抗忧郁症药                 | (118) |
| 二、抗躁狂症药                 | (121) |
| 第三节 抗焦虑药                | (122) |
| <b>第十六章 镇痛药</b>         | (124) |
| 第一节 阿片生物碱类              | (124) |
| 第二节 人工合成镇痛药             | (128) |
| 第三节 延胡索乙素及颅通定           | (130) |
| <b>第十七章 解热镇痛抗炎药</b>     | (132) |
| 第一节 概述                  | (132) |
| 第二节 水杨酸类                | (133) |
| 第三节 苯胺类                 | (135) |
| 第四节 吡唑酮类                | (137) |
| 第五节 其它抗炎有机酸类            | (138) |
| 第六节 解热镇痛药的复方配伍          | (140) |
| <b>第十八章 中枢兴奋药</b>       | (141) |
| 第一节 大脑兴奋药               | (141) |
| 第二节 脑干兴奋药               | (143) |
| <b>第十九章 抗心律失常药</b>      | (145) |
| 第一节 心律失常的电生理基础及药物分类     | (145) |
| 一、心肌电生理                 | (145) |
| 二、心律失常发生机制和药物作用         | (147) |
| 三、抗心律失常药分类              | (147) |
| 第二节 常用的抗心律失常药           | (148) |
| 一、第Ⅰ类:钠通道阻断药            | (148) |
| 二、第Ⅱ类: $\beta$ 受体阻断药    | (154) |
| 三、第Ⅲ类:延长动作电位时间药物        | (155) |
| 四、第Ⅳ类:钙拮抗药              | (156) |
| <b>第二十章 治疗慢性心功能不全药</b>  | (160) |
| 一、强心甙类                  | (160) |
| 二、其他具有正性肌力作用的药物         | (168) |
| <b>第二十一章 抗心绞痛药及降血脂药</b> | (172) |
| 第一节 抗心绞痛药               | (172) |

作用于中枢  
系统药物

(12-18) 解热  
镇痛药

严格讲,这章不属于中枢神经系统药物



|                                                |       |
|------------------------------------------------|-------|
| 一、硝酸酯类 .....                                   | (172) |
| 二、肾上腺素 $\beta$ 受体阻断药 .....                     | (175) |
| 三、钙拮抗药 .....                                   | (176) |
| 第二节 降血脂药 .....                                 | (178) |
| 一、血脂与动脉粥样硬化的关系 .....                           | (178) |
| 二、常用降血脂药 .....                                 | (179) |
| (19-22) 心血管系统药物 (章少, 但学时多, 难度大, 建立在心脏电生理学的基础上) |       |
| 第二十二章 抗高血压药 .....                              | (182) |
| 第一节 影响血容量的抗高血压药——利尿药 .....                     | (183) |
| 第二节 血管舒张药 .....                                | (184) |
| 第三节 改变交感神经系统功能的药物 .....                        | (186) |
| 一、直接作用于中枢神经部位的药物 .....                         | (186) |
| 二、神经节阻断药 .....                                 | (188) |
| 三、去甲肾上腺素能神经元阻断药 .....                          | (188) |
| 四、去甲肾上腺素能受体阻断药 .....                           | (190) |
| 第四节 钙拮抗药 .....                                 | (193) |
| 第五节 血管紧张素转化酶抑制药 .....                          | (193) |
| 第二十三章 利尿药 .....                                | (195) |
| 一、肾脏生理基础及利尿药作用部位 .....                         | (195) |
| 二、利尿药的分类和作用部位 .....                            | (197) |
| 三、常用利尿药 .....                                  | (198) |
| 四、利尿药的临床应用 .....                               | (205) |
| 第二十四章 作用于血液及造血器官药 .....                        | (208) |
| 第一节 抗贫血药 .....                                 | (208) |
| 一、铁制剂 .....                                    | (208) |
| 二、叶酸 .....                                     | (210) |
| 三、维生素 $B_{12}$ .....                           | (212) |
| 第二节 促凝血药 .....                                 | (213) |
| 一、促进血液凝固过程的促凝血药 .....                          | (214) |
| 二、纤维蛋白溶解抑制剂 .....                              | (215) |
| 三、作用于血管的促凝血药 .....                             | (216) |
| 第三节 抗凝血药 .....                                 | (216) |
| 第四节 血容量扩充剂 .....                               | (219) |
| 第二十五章 组胺及抗组胺药 .....                            | (222) |
| 第一节 组胺 .....                                   | (222) |
| 第二节 抗组胺药 .....                                 | (223) |
| 一、 $H_1$ 受体阻断药 .....                           | (225) |
| 二、 $H_2$ 受体阻断药 .....                           | (225) |
| 第二十六章 抗喘药、镇咳药及祛痰药 .....                        | (228) |
| 第一节 抗喘药 .....                                  | (228) |
| 一、拟肾上腺素药 .....                                 | (229) |

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| 二、茶碱类 .....                   | (230)        |
| 三、M 胆碱受体阻断药 .....             | (231)        |
| 四、色甘酸二钠及其类似物 .....            | (231)        |
| 五、抗组胺药 .....                  | (233)        |
| 六、肾上腺皮质激素类 .....              | (233)        |
| 第二节 镇咳药 .....                 | (234)        |
| 第三节 祛痰药 .....                 | (235)        |
| <b>第二十七章 作用于消化系统的药物 .....</b> | <b>(237)</b> |
| 第一节 抗酸药 .....                 | (237)        |
| 一、常用抗酸药 .....                 | (237)        |
| 二、其他治疗溃疡病的药物 .....            | (238)        |
| 第二节 助消化药 .....                | (239)        |
| 第三节 泻药 .....                  | (239)        |
| 一、容积性泻药 .....                 | (239)        |
| 二、接触性泻药 .....                 | (240)        |
| 三、润滑性泻药 .....                 | (240)        |
| 第四节 止泻药 .....                 | (240)        |
| 第五节 镇吐药 .....                 | (241)        |
| <b>第二十八章 子宫兴奋药 .....</b>      | <b>(243)</b> |
| <b>第二十九章 性激素类药及避孕药 .....</b>  | <b>(247)</b> |
| 第一节 性激素的分泌调节及作用机制 .....       | (247)        |
| 一、性激素分泌的调节 .....              | (247)        |
| 二、性激素的作用机制 .....              | (247)        |
| 第二节 雌激素类药及抗雌激素类药 .....        | (249)        |
| 一、雌激素类药 .....                 | (249)        |
| 二、抗雌激素类药 .....                | (252)        |
| 第三节 孕激素类 .....                | (253)        |
| 第四节 雄激素类药及同化激素类药 .....        | (255)        |
| 一、雄激素类药 .....                 | (255)        |
| 二、同化激素类药 .....                | (257)        |
| 第五节 避孕药 .....                 | (258)        |
| 一、主要抑制排卵的避孕药 .....            | (258)        |
| 二、主要阻碍受精的避孕药 .....            | (260)        |
| 三、主要干扰孕卵着床的避孕药 .....          | (260)        |
| 四、抑制精子生成的避孕药 .....            | (261)        |
| 〔附〕 引产药 .....                 | (261)        |
| <b>第三十章 肾上腺皮质激素类药物 .....</b>  | <b>(263)</b> |
| 第一节 糖皮质激素 .....               | (263)        |
| 第二节 盐皮质激素 .....               | (270)        |
| 第三节 促肾上腺皮质激素 .....            | (270)        |

|                                         |       |
|-----------------------------------------|-------|
| 第四节 甘草                                  | (270) |
| <b>第三十一章 甲状腺激素及抗甲状腺药</b>                | (272) |
| 第一节 甲状腺激素                               | (272) |
| 第二节 抗甲状腺药                               | (275) |
| 一、硫脲类                                   | (275) |
| 二、碘及碘化药                                 | (276) |
| 三、 $\beta$ 受体阻断药                        | (277) |
| 四、放射性碘                                  | (277) |
| <b>第三十二章 胰岛素及口服降血糖药</b>                 | (279) |
| 第一节 胰岛素                                 | (279) |
| 第二节 口服降血糖药                              | (282) |
| 一、磺酰脲类                                  | (282) |
| 二、双胍类                                   | (284) |
| <b>第三十三章 抗菌药概述</b>                      | (287) |
| <b>第三十四章 磺胺药及其他人工合成抗菌药</b>              | (289) |
| 第一节 磺胺药                                 | (289) |
| 第二节 人工合成的其他抗菌药                          | (292) |
| 一、甲氧苄氨嘧啶                                | (292) |
| 二、硝基呋喃类                                 | (292) |
| 三、氟喹诺酮化合物                               | (293) |
| <b>第三十五章 <math>\beta</math>-内酰胺类抗生素</b> | (295) |
| 第一节 青霉素类                                | (295) |
| 一、青霉素 G                                 | (295) |
| 二、半合成青霉素                                | (300) |
| 第二节 头孢菌素类                               | (302) |
| 第三节 其他 $\beta$ -内酰胺类抗生素                 | (305) |
| <b>第三十六章 氨基甙类抗生素</b>                    | (308) |
| <b>第三十七章 四环素类及氯霉素</b>                   | (315) |
| 第一节 四环素类                                | (315) |
| 第二节 氯霉素                                 | (317) |
| <b>第三十八章 大环内酯类及林可霉素等其他抗生素</b>           | (320) |
| 第一节 大环内酯类抗生素                            | (320) |
| 第二节 林可霉素和克林霉素                           | (321) |
| 第三节 多粘菌素类                               | (322) |
| 第四节 杆菌肽                                 | (322) |
| 第五节 万古霉素                                | (322) |
| <b>第三十九章 抗真菌药及抗病毒药</b>                  | (324) |
| 第一节 抗真菌药                                | (324) |
| 第二节 抗病毒药                                | (327) |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 第四十章 抗结核病药和抗麻风病药          | (331) |
| 第一节 抗结核病药                 | (331) |
| 第二节 抗麻风病药                 | (335) |
| 一、磺类                      | (335) |
| 二、其他抗麻风病药                 | (336) |
| 第四十一章 抗疟药                 | (337) |
| 第一节 概述                    | (337) |
| 一、疟原虫生活史及抗疟药作用环节          | (337) |
| 二、抗疟药的分类                  | (338) |
| 第二节 常用抗疟药                 | (339) |
| 一、主要用于控制症状的抗疟药伯氨喹         | (339) |
| 二、主要用于控制复发和传播的抗疟药         | (342) |
| 三、主要用于预防的抗疟药              | (343) |
| 第四十二章 抗阿米巴病药及抗滴虫病药        | (346) |
| 第二节 抗阿米巴病药                | (346) |
| 第二节 抗滴虫病药                 | (350) |
| 第四十三章 抗血吸虫病药及抗丝虫病药        | (352) |
| 第一节 抗血吸虫病药                | (352) |
| 第二节 抗丝虫病药                 | (353) |
| 第四十四章 抗肠蠕虫药               | (356) |
| 一、抗线虫药                    | (356) |
| 二、抗绦虫药                    | (360) |
| (33-45) 化疗药物 (在临床上用药最为常见) |       |
| 第四十五章 抗恶性肿瘤药              | (363) |
| 第一节 概述                    | (363) |
| 第二节 常用抗恶性肿瘤药物             | (367) |
| 一、影响核酸生物合成的药物             | (369) |
| 二、直接破坏 DNA 并阻止其复制的药物      | (373) |
| 三、干扰转录过程阻止 RNA 合成的药物      | (375) |
| 四、影响蛋白质合成的药物              | (375) |
| 五、激素类                     | (377) |
| 第四十六章 蛇伤中毒的治疗             | (380) |
| 第一节 抗蛇毒血清                 | (380) |
| 第二节 蛇毒中毒的其他治疗             | (382) |

# 第一章 药理学总论——绪言

药理学总论 (15分)

## 一、药理学的概念及任务

药物(drug)是用以预防、治疗、诊断疾病或以实行计划生育为目的的。它能对机体(包括病原体)的某种生理机能和/或生化过程产生影响,且是对使用者有益的各种化学物质。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用的一门科学。它所阐明的内容主要包括两方面:一方面研究药物对机体的作用和作用机制,另一方面研究机体对药物的作用,包括药物在体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程以及药物效应和血药浓度随时间消长的规律。前者称为药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学),后者称为药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药代动力学)。

药理学的学科任务是阐明药物的药效学及药代动力学,为药物的合理和正确使用,提高药物防治疾病的效果提供理论基础。药理学又是新药研究、开发与临床评价的基础,它为新药的发展与使用,提供了可靠的依据。通过弄清药物小分子与机体大分子之间的相互作用关系,药理学在协同其他生物科学阐明生命活动基本规律方面,起着重要的作用。

药理学是基础医学与临床医学之间的桥梁科学,是医学的教学、科研以及医疗和生产实践中一门不可缺少的科目和知识。药理学运用生理学、生化学、病理学、微生物学、免疫学等多种科学知识来理解药物,使之在服务于实践中,能充分发挥它的有益的效应,防止不良反应的产生。药理学的教学重点则在于阐明药物的药效学、药代动力学、不良反应及临床使用时的适应症及禁忌症。

1. 药物的正、别名。

2. 药物的一般理化性质。

3. 药物的作用

4. 一——一——原理。

6. 药物的主要不良反应

二、现代药理学的发展

5. 药物的运用

7. 药物的体内过程(常见药物物的体内过程)

8. 药物的相互作用和两药互禁忌。

从本世纪以来,药理学是医药学中发展很快的一门科学。它的兴起对基础医学作出了卓越的贡献,同时也对临床医学产生了深刻的影响。

1909年,德国P. Ehrlich发现砷凡纳明(606)能治疗梅毒,从而开创了应用化学药物治疗传染病的新纪元。20年代我国药理学家从中药麻黄中发现具有拟肾上腺素作用的麻黄碱。与此同时,加拿大生化病理学家从动物脏器中,提取胰岛素制剂获得成功,从此打开了内分泌学的新天地。30年代德国的药物化学家G·Domag K发现了磺胺类药物。至40年代以后,新的类型药物迅速发展,由A. Fleming于20年代末期发现的青霉素此时的正式问世,使医药学界进入了抗生素的新时代;抗精神病药氯丙嗪的出现,启发了人们向精神药理学与行为思维药理学方面进军。细胞毒氮芥等化合物又促进了科学家们向抗癌药与免疫药理方面进行探索。肾上腺素 $\beta$ 受体阻断药普萘洛尔的合成,具有划时代的意义,它沟通了心血管药理与有关疾病治疗学的内在联系。上述多方面的进展,不仅开辟了药物治疗的新领域,而且由于在临床医学领域中攻克了许多阵地,从而使临床治疗发生了根本性的变化。

药理学在理论方面的进展,大大地促进了生理学、生化学、病理学与微生物学等基础医学

的发展,而这些学科的进展反过来又促进了药理学理论的进展。许多生理问题由于应用了化学药品而得到解决。例如 Loewi 及 Dale 对于神经兴奋过程中化学传递物质的发现。受体原来是用以说明药物作用的一种设想,现已证明它是一个实体。在发现机体存在阿片受体、安定受体后,又激发了科学家们对内源性配体物质的寻找,目前已取得很大的成就。由于研究工作深入到分子水平,使得原来属于药理学的概念而成为具的普遍的生物学意义。受体的概念已不仅是现代分子药理学的核心理论,而且是现代医学中多个学科的重要理论柱石,因而对整个生物科学的进展作出了贡献。

随着电子技术、标记化合物等多种新技术和新实验方法的迅速进展与更新,药理学的研究也从整体水平、器官水平向细胞水平、亚细胞水平和分子水平等微观领域中深入,使药理学研究的范围不断扩大。这种向广度、深度发展的趋势,又引起药理学内部的分化。故药理学已由一门生理科学发展形成多专业性的学科,如生化药理学、分子药理学、精神药理学、心血管药理学、免疫药理学、药物代谢、遗传药理学等。此外,由于药理与临床有着密切的联系,因而临床药理学已成为一门重要的新兴学科。

50 年代以来,我国药理学的发展也有长足的进步。在发掘祖国医学遗产及研究新药方面都取得了巨大的成就。如化学治疗药、降压药、强心药、中枢抑制药、肌肉松弛药、防治冠心病药等。

随着科学的不断发展,新学科的不断兴起,药理学的理论知识和研究技术在向纵、深方向不断推进,药理学将为阐明生命活动的规律及医药事业方面做出更大的贡献。

(湖北医科大学 彭仁琇)

## 第二章 药物代谢动力学

药物代谢动力学 (Pharmacokinetics) 是研究机体对药物处理过程的科学, 即研究药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄的规律和血药浓度随时间而变化的规律。它常用数学公式或图解表达。在临床上可通过血药浓度来阐明这些过程的规律性, 从而为制定给药方案提供合适剂量和间隔时间, 借以达到有效的治疗浓度。

药物的体内过程见图 2-1

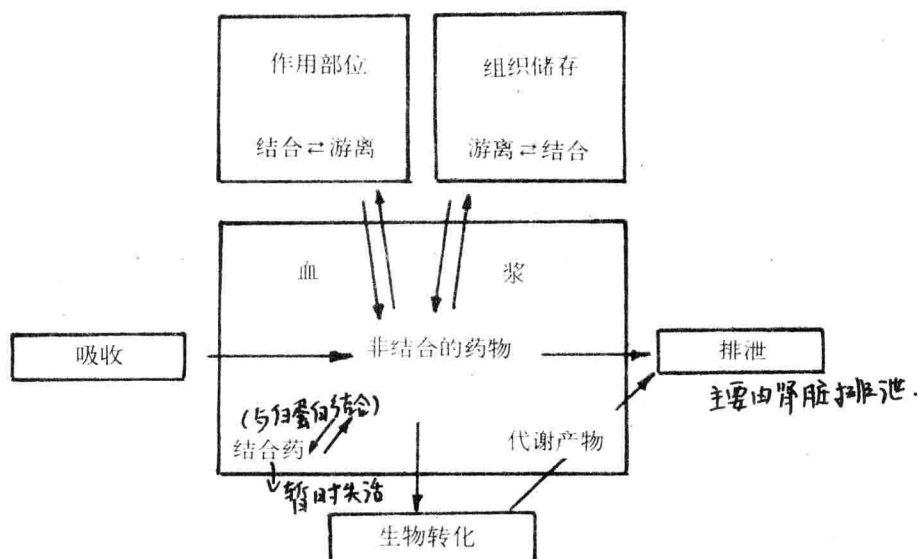


图 2-1 药物的体内过程示意图

### 一、药物经细胞膜的转运

药物要从给药部位达到作用部位并引起药物效应, 它必须通过体内的细胞膜。细胞膜是一种流动性结构, 呈液晶态, 主要由脂质(磷脂和胆固醇)和蛋白质所组成。磷脂以其亲水性基团(磷酸甘油团)为亲水端, 朝向膜的表面; 另一端为疏水端(脂肪酸链)朝向膜的內面, 排列成脂质双分子层, 形成膜的基本骨架。膜蛋白有两种, 一种为外在蛋白, 另一种为内在蛋白镶嵌于脂质双分子层之中。这种蛋白有极重要的生物学意义, 它们可能是酶、受体或载体。在细胞膜上还存在着贯穿膜内外的孔道。由于细胞膜主要是由液态的脂质构成, 因此, 脂溶性药物容易通过。因为细胞膜具有孔道, 所以水和其他不溶于脂质的小分子药物也能通过。

药物通过细胞膜的方式大致可分为两种:

1. **被动转运 (passive transport)** 药物通过细胞膜按物理的简单扩散和滤过方式进行转运, 称为被动转运。许多药物都是以简单扩散方式透过细胞膜。它是指药物由高浓度区域通过细

高浓→低浓

胞膜向低浓度区域移动,其扩散速度取决于膜两侧药物浓度差。不消耗能量,不需载体,不受饱和限速和竞争性抑制的影响。当两侧该药物的浓度梯度为零,即膜两侧的浓度相等时,为被动转运的平衡点。多数药物依靠它的脂溶性通过简单扩散透过细胞膜。滤过是指直径小于膜孔道的极性或非极性的药物,借助两侧的流体静压或渗透压差,通过细胞膜上的孔道而转运。一般细胞膜的孔径很小,直径约  $4\text{\AA}$  ( $1\text{毫微米}=10\text{\AA}$ ),只有分子量小于 150 的药物可能通过。但肾小球细胞膜和毛细血管内皮细胞膜的孔道直径约为  $40\text{\AA}$ ,分子量达 1~2 万 的物质也可以通过。

简单扩散可受药物解离度的影响。大多数药物是弱酸性或弱碱性,在溶液中解离型和非解离型混合存在。细胞膜两侧 PH 值的微小差异,使药物在膜两侧的解离度大小相同,从而影响药物经膜转运(吸收、分布、排泄等)。这可用 Handerson—Hasselbalch 公式说明之。

弱酸性药物



(非解离型)

弱碱性药物



(非解离型)

根据质量作用定律,当达到平衡时,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$\text{pH} = \text{pK}_a$  时, [非解离型] = [解离型]

弱酸、弱碱的  $\text{pK}_a$  即为 50% 解离时的 pH 值。如弱酸水杨酸在 pH 值为 3 时 50% 解离,其  $\text{pK}_a = 3$ ; 弱碱麻黄碱 50% 解离时的 pH 值为 9.36, 其  $\text{pK}_a = 9.36$ 。

由此可见,药物的解离受到 pH 值改变的影响。由于非解离型是脂溶性的,易通过细胞膜,而解离型难于通过细胞膜,因此在考虑药物扩散通过膜时,除考虑药物的  $\text{pK}_a$  外,还应考虑 pH 值的影响。并由此可以了解到弱酸性药物容易在胃中吸收,因为它在胃的酸性环境中非解离型多,例如水杨酸 ( $\text{pK}_a = 3$ )。相反,弱碱性药物如奎宁在胃的酸性环境中解离型多,故不易吸收,需在碱性的肠道中才能吸收。

每一种药物都有其一定的  $\text{pK}_a$  值。对酸性药物而言,  $\text{pK}_a$  越小,酸性越强;碱性药物  $\text{pK}_a$  越大,碱性越强(见表 2-1)。

表 2-1

一些弱酸和弱碱的  $\text{pK}_a$  值 ( $25^\circ\text{C}$ )

| 弱酸   | $\text{pK}_a$ | 弱碱   | $\text{pK}_a$ |
|------|---------------|------|---------------|
| 水杨酸  | 3.00          | 利血平  | 6.6           |
| 阿司匹林 | 3.49          | 可待因  | 7.9           |
| 磺胺嘧啶 | 6.48          | 奎宁   | 8.4           |
| 巴比妥  | 7.91          | 普鲁卡因 | 8.8           |



| 弱酸  | pK <sub>a</sub> | 弱碱  | pK <sub>a</sub> |
|-----|-----------------|-----|-----------------|
| 苯妥英 | 8.25            | 麻黄碱 | 9.36            |
| 茶碱  | 9.00            | 阿托品 | 9.65            |

## 2. 特殊转运(specialized transport)

(1)主动转运(active transport) 是指药物通过细胞膜上载体逆浓度(或电位)梯度的转运的过程。需要消耗能量。载体对药物有特异的选择性。药物浓度较大时,转运过程有饱和现象。如果两个类似的药物都由相同的载体转运,则可出现竞争性抑制现象。某些弱酸、弱碱性药物自肾小管上皮细胞向管腔的分泌属于主动转运过程。此外,血脑屏障、胆道及胃肠道也是体内重要的有主动转运过程的部位。

(2)易化扩散(facilitated diffusion) 是由膜内载体为中介的一种转运方式,顺浓度差进行。有高度特异性,有饱和现象,有竞争性抑制,如葡萄糖通过细胞膜的过程。另有以通道为中介的易化扩散,如 K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>等由膜的高浓度一侧向低浓度一侧的移动。易化扩散与药物转运关系较少,但与某些药物的作用机制有关。

## 二、吸 收

药物从给药部位进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。药物主要以被动扩散方式经细胞膜进入体内。主动转运的药物有左旋多巴、甲基多巴、维生素 K 等。脂溶性药物被动扩散吸收完全,而亲水性药物吸收较少。

1. 胃肠道吸收 口服给药由于比较方便,所以是最常用的给药方式。口服药物的剂型崩解及溶解是限速步骤。如前所述,弱酸性药物可以在胃中吸收,弱碱性药物需要到达肠内碱性环境中吸收。但口服后主要吸收部位是在肠道。这是由于肠道吸收表面积大,蠕动快,血流量丰富及药物在肠内溶解较好等原因有关。在特殊部位吸收的药物有:如铁在十二指肠及空肠;维生素 B<sub>12</sub>在末端回肠。改变胃肠道活动影响药物血浓到达峰值时间,但很少影响吸收。

某些药物到达体循环以前,在通过肠粘膜及肝脏时可被代谢,使进入体循环药量减少,称为首过代谢(first-pass metabolism)。但是所有被代谢的药物当首次通过肝脏时都会受到某种程度代谢,故此名称不常用,除非代谢量超过 50%。具有明显首过代谢的药物见表 2-2。

表 2-2

具有首过代谢的药物

| 代谢部位 | 类 别    | 药 物              |
|------|--------|------------------|
| 肝 脏  | β受体阻断药 | 普萘洛尔<br>氯烯洛尔     |
|      | 抗高血压药  | 柳胺苄心定<br>胍苯哒嗪    |
|      | 抗心律失常药 | 利多卡因<br>维拉帕米     |
|      | 镇痛药    | 吗啡<br>哌替啶<br>镇痛新 |