上篇

总论

需要全本请访问 www.ertongbook.com

1

绪　论

1.1 概述 …… (2)
1.1.1 概念 …… (2)
1.1.2 本书命名 …… (3)
1.2 儿科药理学与药物治疗学的任务 …… (3)
1.2.1 新药研究与评价 …… (3)
1.2.2 市场药物再评价 …… (4)
1.2.3 药物不良反应和药源性疾病的监察 …… (4)
1.2.4 教学和培训 …… (4)
1.2.5 医疗、会诊和咨询 …… (5)
1.3 药理学与药物治疗学的发展 …… (5)
1.4 儿科药理学与药物治疗学队伍 …… (5)

1.1 概述

近20余年来，随着医药各学科的迅速发展和相互渗透，现代科学技术的日新月异，药理学从宏观到微观两个方面形成了许多边缘交叉的分支。如以机体不同发育阶段进行研究的有遗传药理学、生殖药理学、围生（产）期药理学、发育药理学、老年药理学等；以临床药物治疗学特点进行分类的有神经药理学、眼科药理学、皮科药理学及产科药理学等；还有诸如生化药理学、分子药理学、免疫药理学等。目前无论从药理学、临床药理学，还是药物治疗学，重点阐述儿童生长发育、生理病理特点与相关用药的书籍并不多。国内外有关儿科药理学专著也较少。临床急需一本有儿科特点的临床药理学，即儿科的药理学与药物治疗学。

1.1.1 概念

药理学（pharmacology）是研究药物与机体（含病原体）相互作用规律和原理的学科。主要包括两个大的方面：一是研究药物对机体的作用和作用机制，即药物效应动力学（pharmacodynamics，PD），揭示药物能否产生所需要的药理学效应以及如何发挥这种治疗效应的机理；二是研究机体对药物的作用及其变化规律，即药物代谢动力学（pharmacokinetics，PK），揭示药物能否到达发挥作用的靶位并在该处形成和维持有效浓度。两者对临床用药具有重要的指导意义。

药物治疗学（drug therapeutics）则是以临床疾病为系统，重点研究如何选择药物、设计

和调整给药方案及合理用药等医疗实践问题。其基本原则是使病人从药物治疗中获得最大的效益，而冒最小的风险。

临床药理学（clinical pharmacology）是研究药效动力学和药代动力学在人体内的作用规律，以及人体和药物之间相互作用的一门边缘学科。实际上是将药理学和药物治疗学密切结合起来，使基础理论和方法直接为临床病人服务。从药代动力学背景研究药效学，即剂型、剂量、给药途径、血浓度与疗效的关系是当代临床药理研究的发展趋势。

1.1.2 本书命名

本书定名为《儿科药理学与药物治疗学》（pediatric pharmacology & drug therapeutics），兼顾儿科药物的基础与临床。由于临床药理学的重要任务之一是新药临床评价，即对新药作出确切的科学评价，为国家药品监督管理局（State Drug Administration，SDA）审批新药作出依据。这项任务在成人领域已成为主要内容，为新药研究开发做了大量的各期临床试验工作。因伦理原因，儿科领域在这方面尚属空白。另外，儿科本身即是临床，临床药理学又是在药理学和药物治疗学基础上发展起来的，因此目前称谓儿科药理学和药物治疗学比较适宜。很显然，儿科临床药理学工作急待普及和提高。

1.2 儿科药理学与药物治疗学的任务

为了能更全面地了解临床药理学并合理地运用它，先将已具规模的成人临床药理学内容做一简短介绍，作为儿科同行的参考。

1.2.1 新药研究与评价

新药研究与评价（new drug research and evaluation）是成人临床药理学的首要任务。我国1984年9月颁布了《中华人民共和国药品管理法》，1985年7月正式实施。根据药品管理法有关规定，1985年7月1日卫生部实施了《新药审批办法》，明确规定新药申请上市前需呈报临床前药理毒理、临床药理研究结果。1993年卫生部药政局又进一步颁布了临床前与临床试验的原则和要求。各国都有自己的药品临床试验规范（Good Clinical Practice，GCP）。WHO 1993年制定了WHO药品临床试验规范指导原则，1995年正式发表。1999年我国SDA发布了与国际接轨的GCP，自1999年9月1日实施。新药临床试验分4期进行：Ⅰ期以健康志愿者为受试对象，研究新药对人体耐受性和临床药代动力学。Ⅱ期以病人为对象，进行新药的随机对照研究。Ⅲ期为扩大的临床病人试验。Ⅳ期为上市后的临床试验。除了Ⅰ～Ⅳ期临床试验外，临床药理学研究还包括不良反应监察、治疗药物血浓度监测、新药与常用药物相互作用及特殊人群药代动力学、药物作用机制研究等。与儿科有关的新药，应该参与Ⅳ期临床试验，也可酌情参与Ⅲ期临床试验。在美国，凡是没有在儿科进行临床评价的新药是不允许在儿科应用的。我国严格执行赫尔辛基宣言原则和国际有关规定，为保护儿童健康与安全，国家药品监督管理局（SDA）规定新药一般不以小儿为受试对象，因此不在儿科设立新药临床研究基地。长期以来多数药物的剂量、药代／药效动力学参数是以成人指标折算来指导儿科临床用药的。但儿童不是成人的缩影，其药代／药效学规律与成人不同，新药的药效、用药剂量、途径、剂型和耐受性等也都是成人临床试验所代替不了的，儿科确实需要自己的临床药理学资料。中国是一个拥有4亿儿童的大国，如何作好已上市新药的儿童剂量标识、

儿童新药品、新剂型的临床试验，如何促进儿童药物的规范化管理、儿科个体化方案调整、不良反应监控、上市后新药临床评价和儿童临床试验管理规范与国际接轨等，诸多问题尚待探讨，并期待着特殊关爱和具体政策。

1.2.2 市场药物再评价

市场药物再评价（reevaluation of marketing drugs）是一项经常性的工作。对成人而言，市场药物再评价是 SDA 根据临床反映的问题，组织有关临床药理单位负责进行，对市场药物进行安全性和有效性再评价。可分为两类：一是根据疗效欠佳或毒性较大因素，设计临床对比研究，或先做试验对比研究之后再进行临床对比研究。二是流行病学调查研究（前瞻性或回顾性研究），根据调查结果对药物进行再评价，并向管理和生产部门提出建议，决定该药是否被淘汰。伦理学上是不允许新药在健康儿童自愿者身上做试验的，因此新药中儿童的Ⅰ期资料是永远得不到的。故很多药物在儿童的耐受性、安全性、药代动力学资料等都还是一个未知数。我们曾完成了多项儿童药代动力学／药效动力学临床研究和基础研究，在国内率先开展治疗药物监测（TDM）工作，并承担过卫生部“新药临床评价”项目，成功地用双盲交叉对照设计，对上市后新药抗痫灵治疗儿童癫痫的抗痫效应和安全性做了临床评价，论文发表于国际重点杂志，获得国内外同行的认可。上市后新药儿童临床再评价工作十分艰巨，实际上相似于成人的Ⅱ期临床试验，仍要冒很大的风险，所以一定要规范、谨慎、科学性和伦理性并重。我国 GCP 既已颁布（1999），相信不久国家会有儿童的相关政策，今后可望在 SDA 政策指导下更多更好地开展这方面的工作。

1.2.3 药物不良反应和药源性疾病的监察

药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）的监察是临床药理学任务之一，由此造成的药源性疾病是一个严重的社会问题。据统计 ADR 发生率，在住院病人中为 0.3%～1%，监护病房中可达 3%。由于 ADR 的危害有国际性，所以监察方法有国际统一标准，监察情况也应互相通报。1987 年由 10 多个国家组成了药物不良反应国际监察系统，在 WHO 领导下，负责不良反应监测工作的技术指导。各国也相应建立自己的药物不良反应监察系统，如英国有医药安全委员会（The Committee on Safety of Medicine，CSM）管理的“黄卡”系统；美国有 FDA 管理的不良反应监察中心等，都卓有成效地对不良反应做了监察。我国 ADR 和药源性疾病的监察工作也正在有计划地开展。

1.2.4 教学和培训

临床药理学还有教学和培训（teaching and trainning）任务，对医学院（系）学生及进修医师进行教学和培训工作。因临床药理学是 80年代以来的新兴学科，目前大多数临床医生，过去没有接受过这方面的培训。随着医学教育的改革，一些重点医学院校已经或正在增设临床药理学课程，使医学生对新药评价、常用药物药代动力学、药效动力学研究有所了解，一开始就为临床合理用药打下良好基础。培养临床药理学专业研究生，也是扩充正规人才和提高临床药理专业水平的捷径。另外，加强现有医生的临床药理学培训十分重要。临床医生，尤其中、高年医师，在现有条件下参加短期培训，掌握一定的临床药理学基本理论（如生物利用度、药物代谢、相互作用、作用机制、药效动力学和药代动力学、血药浓度监测方法、治疗药物监测的合理运用、临床试验设计原则等）。在医、教、研中，培养和造就一大批既

懂医、又懂药，既有理论、又有实践经验的临床药理学人才，是促进临床药理学科发展的基础。

1.2.5 医疗、会诊和咨询

医疗、会诊和咨询也是一项经常性的临床工作。临床药理工作者应在进行药理研究的同时坚持医疗实践，通过日常的医疗查房、门诊、会诊，丰富自己的用药经验，指导临床医师合理用药，提供合理化治疗方案，解决本专业实践中遇到的问题。目前国内临床药理队伍应由两部分人员组成：一是临床药理医生，因新药临床试验的对象是人，必须由从事并直接负责临床和药理两方面工作的医生兼任，把好医疗质量关。二是非医生的临床药理工作者，主要负责相关的临床药理研究实验室工作，根据检测结果向临床医生提出建议。临床药理各项工作需由不同专业的临床和研究人员共同协调完成的，如包括临床医师、临床药理工作者、分析检验工作者及生物统计工作者等。临床药理专业工作应向药政领导部门、药品研制和生产部门及临床医生提供技术与咨询，并在为社会服务中不断发展和壮大学科。

1.3 药理学与药物治疗学的发展

临床药理学作为一门独立的新兴学科，其兴起和发展有其必然性和可能性：由于药政部门需要加强药品管理；药品研制部门需要开发新药；临床医生需要提高医疗水平，尤其在知识爆炸的年代，愈来愈多的医生渴望系统学习临床药理学知识，直接或间接地参与临床药理研究。而且学科本身对病人、社会及科学事业有巨大贡献，其他邻近学科的发展推动了临床药理学，如数学理论研究和生物控制论的进展，为模拟药物在人体内的药代动力学提供了各种数学模型；体内药物浓度监测技术和电子计算机技术的普及和应用，为复杂的药代动力学研究提供了强有力工具；生物统计学和流行病学的进展，为药物疗效和不良反应的客观评价提供了正确手段。 80 年代在世界卫生组织（ WHO）倡导和支持下，在各国临床药理工作者的共同努力下正式建立临床药理学科。它的发展反过来又促进了相关学科的进展。我国临床药理学工作起步较晚但进展很快， 1980 年卫生部在北京医学院建立了第一个实体和学术结构——临床药理研究所。 1985 年创立《中国临床药理学杂志》， 1986 年出版了《临床药理学》，1992 年出版了《现代实用临床药理学》等大型专著。目前国内已有众多的全国性及地方性的临床药理研究所（室）、临床药理基地、教学科研机构和临床药理培训中心等。全国已形成了一支活跃的临床药理专业队伍，在国内外横向纵向的学术交流和咨询中，在敦促药品研制部门的新药开发和新药临床评价中，在加强药政部门的药品管理中，在教学、人才培养、提高医疗水平的临床实践中，都起了重要的骨干作用。目前，全国各医学院校已开始设置临床药理课程，临床药理专业正在蓬勃发展。

1.4 儿科药理学与药物治疗学的队伍

目前临床药理学工作，儿科落后于成人。虽然全国各地均有一些儿科医生在做临床药理工作，但远没有形成队伍和规模。既使在国外，儿科临床药理也较成人滞后。其原因主要由于：从伦理上考虑，新药临床试验不在儿科进行；药物药代动力学研究需要的侵入性采血操作还不易被广大患儿及其家长接受；各国政府药政管理部门在这方面确立儿科政策较难；有

需要全本请访问 www.ertongbook.com

关药物研制生产企业还没有足够地重视儿科这个领域和市场等。当然这种形势和观念正在逐渐改变，儿科临床药理学会在成人经验的基础上逐渐开展起来。

必须强调几点：首先儿童不是成人的缩影。小儿的解剖、生理和生化功能，尤其肝、肾、神经和内分泌功能与成人差异很大，药物的药效学和药动学应有其自身规律。但目前药典规定的药物剂量（最小有效量、常用量、极量及中毒量）都是对成人而言。几乎所有药理学教科书和药物手册所列小儿药物剂量也都是以成人为基础折算出来的，按成人比例递减。其缺点是将小儿看成“小大人”，在治疗上存在不少弊端。由于不能反映儿科用药的规律和特点，因此往往导致剂量过大（如氨茶碱等）或过小（如苯巴比妥等）。儿童与成人间对同一药物的反应还可能存在着质的差别。如适合成人的药物，儿童可能禁用；有些药物儿童反比成人更为耐受等。第二，生长发育是整个儿童期的重要特点。生长发育又是一个循序渐进、连续不断的过程。随着年龄的增长，儿童的身高、体重、体表面积、全身组织和器官都在逐步增长，细胞外液容积、蛋白结合能力、内脏尤其是肝肾功能在逐步成熟，对药物的吸收、分布、代谢和排泄功能也日臻完善。因此药代动力学、药效动力学及药物相互作用等诸多问题上都呈现着年龄依赖性的特征，年龄越小越明显。第三，合理用药是儿科综合治疗的重要部分。小儿发育的不成熟易罹患疾病，且病情危殆多变。儿科用药责任重大，因而也就十分“讲究”。目前有些不负责任的药品广告宣传，助长了“多药、新药、贵药、进口药”的药物滥用倾向，后果十分严重。第四，儿童是世界的未来，各国政府对儿童都给予高度重视和关心。1990 年 9 月首次儿童问题世界首脑会议在纽约召开。据统计，世纪之交世界人口将超过 60 亿，其中 50％为 16 岁以下的儿童。根据我国统计局 1998 年的资料，我国人口已达 12.48 亿，16 岁以下的儿童占 28.9％。“优生优育”、“防治结合、预防为主”，是关系到我国人口质量的基本国策。

可以说，临床或时代要求儿科医生能够医药结合，既能准确把握病情，又能懂得儿科常用药物的药理机制、药代动力学、药效动力学的规律；正确掌握小儿用药原则、剂量和方法；掌握药物适应证、禁忌证、疗效、不良反应和药物相互作用等知识和技能。例如，如果不了解生物利用度的概念和影响因素，就不能解释为什么不同厂家生产的同一药物制剂的生物利用度差异悬殊；为什么不同给药途径的药物所达到的峰浓度和显效时间有差异；为什么口服或肌注苯巴比妥不能治疗癫痫持续状态等。如果不了解药代动力学的重要参数如清除率、消除半衰期等概念，就不知道为什么达稳态血浓度必须经过 5个半衰期；为什么半衰期长的药物容易蓄积中毒；为什么评价卡马西平的稳态和疗效必须等到 4 周后；为什么静注地西泮的临床疗效只能维持 20分钟等等。总之，没有临床药理学知识，就不能合理用药，也就不能进一步提高医疗水平。纵然你的诊断和处方再完美，也不能保证能高水平地为病人服务。一个好的儿科医生必须善于将药物、疾病、机体的关系作出正确的分析，运用本科专业和药理学知识做出个体化的治疗方案，悉心观察病情并根据病情变化做恰当的调整。随时把少而精、个体化用药摆在首位，新生儿婴幼儿尤要审慎。

综上所述，儿科的服务对象是一个特殊的复杂群体，用药问题比成人复杂得多。他们对药物的临床效应、不良反应、药源性疾病、药代动力学等均与成人不同。儿科药物治疗不仅要考虑患儿本身情况，新生儿还要重视患儿在胎儿期的发育史、父母用过的药物或化学物质透过胎盘对胎儿的影响等；乳儿还要考虑乳母服用的药物透过血乳屏障对患儿造成的药源性损伤。另外，儿童用药途径和剂型也很重要，如新生儿静注是最可靠的途径，小婴儿口服糖浆吸收较好等。这些都是成人试验所代替不了的。因此将只经成人临床评价就推向市场的新

药直接用于儿童是冒险的。理想的儿童药物应该经过儿童的临床评价。然而，新药临床评价既具科学性，又具伦理性，必须在国家药品监督管理局统一部署下进行。来自儿科的用药实践，向临床药理探索提供了丰富的研究课题；儿科的临床药理学研究又会大大推动儿科的药物治疗水平。故二者之间是互相依存，互相促进的辩证关系。广大儿科医生要与临床药理工作者互相学习、互相支持，与其他相关学科也要携手合作，不断总结经验，为祖国 4 亿儿童的健康成长，为与世界儿科临床药理水平接轨，为中国儿科临床药理学事业贡献一份力量。

（王丽）

参 考 文 献

1. 李家泰主编．临床药理学．北京：人民卫生出版社， 1998，3～19
2. 徐叔云主编．现代实用临床药理学．北京：华夏出版社， 1996，3～12
3. 中华人民共和国药政局， 1995 年药物临床试验管理规范（草稿）
4. 秦伯益主编．新药评价概念．北京：人民卫生出版社， 1989，355～465
5. 李家泰．临床毒理学与药物评价．中国临床药理学杂志， 1994，10：184～188
6. 沈刚．实用儿科药物手册上海：上海科学技术出版社， 1995，1～63
7. 马统勋，乔海灵临床药理学．郑州：河南医科大学出版社， 1998，1～6
8. 胡晋江主编．医院药学．北京：人民军医出版社， 1996，55～83
9. 周维书．现代医院药学．北京：中国医药科技出版社， 1993，349～443
10. 邹岗主编，基础神经药理学．第 2 版．北京：科学出版社， 1999，1～25
11. 陈新谦，金有豫主编．新编药物学．第 14 版．北京：人民卫生出版社， 1997，1～20
12. 药品临床试验管理规范．（1999 年 7 月 23 日国家药品监督管理局务会审议通过）．
13. MacLeod SM，Radde IC．Textbook of pediatric clinical pharmacology．Massachusettes：PSG Publishing Company，1985．106～110
14. Radde IC．MacLeod SM．Pediatric pharmacology and therapeutics．2nd ed．St Louis：Mosby，1993．157～161
15. Sheiner LB．Clinical pharmacology and choice between theory and empiricism．Clinical Pharmacology & Therapeutics．1989．46：605～615
16. Li Wang，Dayao Zao，Zong hao Zhang，Chi～hua Zuo et al．Trial of antiepilepsirine（AES）in children with epilepsy．*Brain & Development* 1999；21：36～40
17. Fukuyama Y，Suzuki Y，Kamoshita S，et al．Fetal and perinatal neurology．Paris：Kazgez，1992，329～370

2

生物药剂学

2.1 概述 …… (8)
2.2 药物剂型 …… (9)
2.2.1 常用剂型 …… (9)
2.2.2 控释剂型 …… (9)
2.2.3 前体药 …… (11)
2.2.4 透皮剂型 …… (11)
2.2.5 贮库剂型 …… (11)
2.2.6 儿科常用制剂 …… (11)
2.3 给药途径 …… (12)
2.3.1 注射给药 …… (12)
2.3.2 胃肠道给药 …… (12)
2.3.3 吸入给药 …… (13)
2.3.4 透皮给药 …… (13)
2.3.5 其他途径 …… (13)
2.4 生物利用度 …… (14)
2.4.1 生物利用度 …… (14)
2.4.2 影响生物利用度的因素 …… (14)
2.4.3 生物等效性 …… (14)

2.1 概述

生物药剂学（biopharmaceutics）是辩证地研究药物的剂型因素、人体生物因素与药效之间的关系，确保药品的有效性和安全性。“剂型因素”指注射剂、片剂、软膏等具体剂型，也包括药物的某些化学性质、物理性质（如粒径、溶解速度等）、赋形剂的量和性质、用药途径、工艺过程和操作条件等。简言之，生物药剂学主要涉及药物的剂型、给药途径以及生物利用度的问题，是关系到医生正确的处方药物能否准确地进入人体，能否被很好吸收而发挥疗效的大问题。

生物药剂学对病人的疗效关系重大。因为一种药物，尽管药理作用十分可靠，但若生产部门提供的口服片剂不能吸收，则疗效等于零。一个药物的有效成分再好，如果不能制成理想的制剂，临床就无法应用。这样的例子很多，如吲哚美辛（消炎痛）是一个理想的解热镇痛药物，但最初制造的劣质片剂，水溶性差，吸收不好，几乎被淘汰；后来改为胶囊剂才获临床肯定。双香豆素片、苯妥英钠、泼尼松、保泰松、对氨基水杨酸、青霉素Ⅴ等都是几经改进，才变成现在临床应用的制剂。

理想的制剂，不仅要精确、有效、稳定，还要外观美洁、口味良好、服用方便。首先原料十分关键，最近多选用亚稳定型结晶做制剂原料，因它溶出速率快。第二，赋形剂是固体

剂型不可缺少的辅料。第三，工艺水平也是决不能忽视的。制剂中的附加剂，会明显影响生物利用度，如 1968～1969 年澳大利亚爆发的苯妥英钠中毒事件，就是因为制药商改用乳糖压片取代了原来的碳酸钙赋形的片剂，引起生物利用度增高、血浓度上升所致。再如美国曾检验 7 种地高辛片剂，虽然崩解度均达到规定时限，但相同剂量口服 2 周后的血浓度却相差甚远（放免测定），主要是辅料和生产工艺不同之故。因此 1974 年取消了 39 批地高辛片剂。所以剂型的设计不仅要考虑药物的含量、溶解速率、吸收途径、靶灶浓度及维持时间等，还要考虑赋形剂、工艺过程和水平等。所以说，药剂学绝不是一门纯粹的药品加工学、调配学和工艺学。

全面评价药物的质量，应该做含量、崩解度、溶出速率和生物利用度等项目的测定。显然传统的评价方法——只测药物含量和崩解度是远远不够的。一个固体剂型的吸收、崩解是第一步，然后活性物质的溶出是关键的第 2 步。近年来体外溶出速率实验是鉴定活性药物溶出较为满意和可靠的方法。当然生物利用度的测定是最新进展，最能反映药品的内在质量，可供药品生产部门和检验部门做质量控制的指标。但需要在人体内试验，比较复杂。目前国外对固体制剂一律要求做溶出速率（也称释放度）和生物利用度试验。

生物药剂学也关系到不同剂型、不同给药途径的相同药物的药代动力学和药效学参数的定量研究问题，是当代临床药理学不可分割的部分。但它与临床药理有着各自侧重的研究范围，是相互配合的。一般是药理研究在前，当大量的动物实验和临床试验证实某药确实有效后，才进一步做生物药剂学的定量研究，以鉴别和优选出最佳剂型、剂量和用药途径等。

2.2 药物剂型

各种药物的剂型，必须符合中国药典或政府药品管理规定的标准，即有效和安全。一般可将之分为以下几种剂型或给药系统。

2.2.1 常用剂型

片剂：最常见的有普通片、口含片、包衣片等，临床医生也比较熟悉；液体剂型：有溶液、糖浆剂、醑剂、混悬剂、乳剂等；还有胶囊剂、软膏剂、栓剂、注射剂、滴剂、膜剂、纸型片剂、气雾剂和散剂等。

2.2.2 控释剂型

控释剂型（controlled-release forms）亦称持续释放剂型（sustainted-release forms），是一种较普通剂型释放药物缓慢而平稳的剂型。既可避免因释放太快导致血浓度过高的不良反应，也可避免药效（有效血浓度）维持时间太短需要频频给药的缺点。通常一次给药可使药效维持在 24 小时，按释放药物的时间、分布和方式，控释制剂又可分为以下不同类型：

2.2.2.1 延迟释药：即在部分片剂或胶囊剂中的药物有一层多聚化合物保护膜，口服后需经一定时间后释放药物，如肠溶片。严格说，这种剂型只是延迟释药而不能延长有效血浓度的维持时间。

2.2.2.2 缓释型：即要求药物缓慢地非恒速释放，药物的释放时间延长，使药效较一般制剂为长。

2.2.2.3 控释型：属新剂型，即要求药物缓慢地恒速或接近恒速释放，将血浆或靶部位附

近的有效浓度维持适当的时间，这是常见的有实用价值的一种控释剂型。控释剂型的优点是：能提高生物利用度、增强药效、减轻不良反应、减少药量、服用方便。缺点是价格较高。实际上，控释剂型是由“快释”和“慢释”两部分药物组成的，给药后快释部分可使血浓度迅速达到治疗窗而起效，紧接着慢释部分则以恒定的速度释放药物，其释出的药量等于药物在体内被消除的量，即以零级速率释放，这样可使治疗血浓度维持较长时间，见图2.2.1。

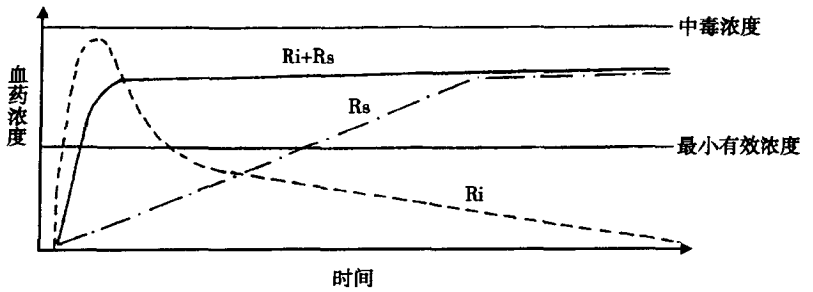


图 2.2.1　由快释（Ri）和慢释（Rs）两部分组成的控释剂型（Ri + Rs）的血药浓度模式图

控释剂型中要求溶解度和油水分配系数，使吸收速率要远远大于释药速率。要设计好零级释药速率，就要求了解肠道、肝脏内首关效应的程度，药物体内代谢速率和程度，故精确控制体内释放的技术难度很大。又因为一般控释制剂中含药量远远大于常规剂量，具有潜在的中毒危险，所以不是所有的药物都适合于制成控释剂型的。只有那些血药浓度下降时药效的减弱和消失比血浓度下降更快、需要以控释剂型来稳定血浓度的药物才去研制。而那些血药浓度值波动数倍并不影响药效的药物，或血药浓度下降时药效下降明显滞后的药物，如酶的不可逆抑制剂（氨己烯酸 vigabatrin，喜保宁）、治疗指数太小的药物、常用剂量已很大的药物等，都不适合于制成控释剂型。另外，虽然 $T_{1/2}$短的药物适合于做成控释剂，但太小（<2 小时）因释药速率值大也不适合；太大（$T_{1/2}>8$ 小时）没有必要做成控释剂型；所以 $T_{1/2}$为 2～8 小时的药物制成控释剂型较为适宜。

2.2.2.4　靶向剂型：即能使药物更有选择性地在病变器官或组织中释出的剂型，如现已有的布洛芬控释剂，由快释和慢释两部分组成，其间含有聚羟丙甲基纤维素（HPMC）、甘露醇、滑石粉的能膨胀的水胶为隔离层，药片一侧涂有不透水的聚乙基纤维素外膜（慢释部分），速释部分未包及，隔离层的不同配比控制脉冲释药的时间间隔。药片进入胃后，水分进入速释部分使药物快速释放，隔离层与胃液接触形成水胶。完全水胶化后，隔离层屏蔽消除，水分渗入缓释部分，缓释层内的崩解剂吸水膨胀，缓释药物崩解在肠液中溶出被吸收，可提高生物利用度。靶向给药系统可有：①脂质体（liposome）制剂，是将药物包裹在类脂质双分子层形成的薄膜中。这种磷脂膜与生物膜类似，可成为药物的载体。优点：与细胞膜亲和力强，使药物具一定的靶向性，如抗癌药物脂质体等。缺点：易被网状内皮系统吞噬而被清除，降低到达靶部位机会；使网状内皮系统负荷过重，损害免疫功能。②受体靶向：即药物载体改为大分子可溶物质，如天然蛋白质或化学合成的聚合物，蛋白质和聚合物容易被特异性胞饮，使药物进入靶细胞内，增加局部药物浓度（如抗癌药）。缺点：大分子载体易在体内积累，不易排出体外。③毫微粒制剂（nanoparticles）如用聚苯乙烯制成固定的胶体颗

粒。包括毫微球（nanospheres）和毫微囊（nanocapsules）。毫微粒粒芯内包裹磁粉（Fe_3O_4），磁铁可有效地靶向给药，毫微粒药物可包裹在其内或吸附在其表面，载体为聚乳糖。毫微粒直径为几个至几百微米，可肌注、皮下注射和口服。毫微粒直径小于 1μm 的制剂可以静注。其优点可提高生物利用度，提高局部药物浓度，降低药物释放速率，使药物血浓度维持较久。缺点是它仍不可避免地被网状内皮系统所摄取，给药量的绝大部分由粪便流失而造成浪费，价格十分昂贵。已有的毫微粒制剂有抗生素、抗癌药和激素类。靶向给药的靶不应是某一器官，而应是病变组织。目前正在试验中，其应用前景尚待评价。

2.2.2.5 渗透泵：是利用渗透泵原理制成的控释剂型，能均匀衡速地释放药物而且释药速率不受 pH影响。一般是在水溶性药物和水溶性聚合物等辅料组成的片芯外面包上水不溶性聚合物半渗透膜，然后在端壳顶端开一细孔。如茶碱渗透泵型口服剂型，工艺难度很大。

2.2.3 前体药

前体药（prodrug）即在体外无活性的药物，经体内化学修饰其分子结构后，在肝脏内或靶体附近转化为活性的母体药物，如磷苯妥英（FPHT）、左旋多巴等。

2.2.4 透皮剂型

详见 34 章皮科药物。优点是可避免口服药物在消化道被酸或酶破坏，避免药物对消化道副作用；无首关效应；给药方便；药物贮库释药平稳且持久，使 $T_{1/2}$短的药物明显延长；任何时间可终止给药。缺点：对皮肤有刺激性或过敏反应；有耐受现象；工艺制作困难，价格较昂贵。许多增进透皮吸收率的药物正在寻找中。

2.2.5 贮库制剂

贮库制剂（depot）常用种类有：

2.2.5.1 贮库注射剂：肌肉注射后药液沉着于组织中，再缓慢放出。如儿科常用青霉素 G 与普鲁卡因合用，长效青霉素（二苄基乙二胺结合成难溶的盐）、鱼精蛋白锌胰岛素等。

2.2.5.2 静脉给药装置：是美国 Alza生产的 AR/MED输注系统，也叫渗透泵。药物贮库可放在体外，贮库药筒装药液 25ml，注射速度 0.2～4ml/h，装置可缚于患者身上连续应用数日或数月，患者可自由活动，从事正常工作。

2.2.5.3 其他：还可将药物贮库植入皮下如长效避孕药、植入脑内如抗癌药物等。很多都在试验阶段，儿科尚未应用。近年来，口服速释制剂发展很快，如能迅速崩解成均匀的粘性混悬液的分散片，因其服用方便、吸收快、生物利用度高等特点，日益受到人们的关注。目前已有罗红霉素分散片、阿奇霉素分散片等。

2.2.6 儿科常用制剂

结合儿科特点的儿科用药剂型很多，如彩色片剂、果味片剂、易吸收味感好的粉剂、糖浆剂、注射剂、缓释片和控释片等。药物剂型和用药方式，决定着实际用的药量。如混悬剂，含未溶解的药物颗粒，给药前必须充分摇匀，否则瓶内药物浓度越来越高，相同容积的药物含量即越来越大。地高辛酏剂是醇溶液，药物分子溶于其中，用时不需摇。糖浆剂如丙戊酸糖浆口感好，易吸收，适合于学龄或学龄前儿童。我院自制儿童常用制剂中，小儿止咳合剂（咳近糖浆）很受临床欢迎，其有效成分为盐酸异丙嗪（0.1%）和吐根糖浆（6%）。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

盐酸异丙嗪为抗组织胺药，在本品中主要为镇静、镇咳、止喘的作用。吐根糖浆的有效成分为吐根碱，有祛痰及支气管解痉作用。注意过量有催吐副作用，故应按小儿的年龄和体重调量服用。另外还有盐酸苯海拉明糖浆为抗组胺药，用于荨麻疹及其他过敏性疾患等，是甜味的淡黄色粘稠液体，含盐酸苯海拉明浓度为 0.2%。儿童常用剂量为：一次 0.25ml/kg，一日 3 次。水合氯醛合剂：为白色粘稠液体，含水合氯醛浓度为 10%。本品适用于失眠、做脑电图前使用等。口服，一次 5 ~ 15ml，睡前服用。还有外用药复方氯锌硼散（六合粉），用于新生儿、婴幼儿湿疹、皮疹的预防及治疗。鞣酸软膏，用于治疗烫伤、褥疮、痔疮、尿布皮炎、新生儿臀红等。氧化锌油、氧化锌糊、氧化锌软膏，可用于湿疹、急性亚急性皮炎等。另外，儿童制剂应有小包装，如氯硝西泮，每片 2mg，6 岁儿童日剂量为 0.2mg，将 1 片药的 1/10 分给孩子服用，其准确性和方便性可想而知了。所以借此再次呼吁药物生产部门和药品管理部门，应尽快生产出符合儿童特点的剂型和小包装。

2.3 给药途径

2.3.1 注射给药

2.3.1.1 静脉注射：水溶性药物可直接静注。优点：血药浓度可迅速到达峰值，用于急救（如静脉注射地西泮可抢救癫痫持续状态）；有些刺激性药物可以静注。缺点：静脉注射药物一般要 1 ~ 2 分钟内注毕为宜，过高的峰浓度可引起不良反应；需要一定技术和条件，给药不方便。若要想保持有效血浓度，可采用静脉滴注，调整溶液浓度和注入速度可将血浓度控制在预定范围。

2.3.1.2 肌肉注射：水溶性药物，无论离子状态或非离子状态，均能透过毛细血管壁，可肌注，深部肌肉注射吸收迅速，药物经肌肉间隙穿越毛细血管的内皮进入血流。缺点：有刺激性的水溶性药物（如钾盐）、 pH 过大或过小、液体容量过大的药物等，均可导致疼痛。

2.3.1.3 皮下注射：水溶性无刺激性的药物可以皮下注射，同肌肉注射，起效较慢。

2.3.1.4 其他途径注射：①动脉注射：可使某一器官或组织内药物浓度很高，而全身血流中药物浓度尽量低，如抗肿瘤的药物治疗。缺点是有时可引起动脉痉挛和坏疽。 ②椎管内注射：药物可直接作用于中枢神经系统，而不受血脑屏障影响。 ③体腔注射：如胸腔、腹腔注射抗生素等；会导致粘连、肠管损伤及感染，很少应用。 ④局部注射：将皮质激素直接注入关节腔或滑囊中，如治疗关节炎和滑囊炎等。

2.3.2 胃肠道给药

2.3.2.1 口服：药物可在胃内吸收，如弱酸性药物（水杨酸）在胃内吸收快。因在酸性环境内，其解离度减少，药在胃内呈非电离型，脂溶性提高，易被吸收。虽然肠道 pH 上升减少了药物的非解离型，但因小肠上部微绒毛的吸收面积陡然上升，大大代偿了肠内脂溶性下降导致透膜能力降低的因素。实际上绝大多数药物是在小肠被大量吸收的，如乙醇胃内吸收 6.3%，小肠吸收 64%；苯巴比妥胃内吸收 2.8%，小肠吸收 52%。药片的溶出是影响吸收的关键因素；小肠的蠕动加速药片的溶出，是小肠吸收增加的另一因素。所以胃排空时间缩短，可加速药物吸收。但肠溶片、缓释药片溶出缓慢，加速胃肠运动可使药片在肠道内加速通过，影响吸收。当药物吸收改变时要考虑胃 pH、排空及肠道蠕动对吸收的影响等。胃内

容物排空 $T_{1/2}$一般为 20～60 分钟，但一片未崩解的药片从胃内排空是随机的， 15 分钟～7 小时不等。肠溶片进入肠道的时间很不规则，故血浓度测定差异很大。

2.3.2.2 舌下及粘膜吸收：口腔粘膜吸收药物良好，可以避免药物接触胃液和肠液丧失活性，避免首关效应（降低生物利用度）。一般舌下含药的生物利用度比口服的高，如硝酸甘油、心痛定等。药物在口腔内吸收需较大的油水分布系数，刺激性大的药不用此途径。

2.3.2.3 直肠给药：直肠栓剂或用少量药液灌肠（留置直肠内），可经直肠粘膜吸收。能避免药物被胃酸和消化酶破坏。若给药部位适当，药物吸收后可由直肠中、下静脉和肛门静脉绕过肝脏直接进入血循环，减少首关效应，提高生物利用度，维持疗效。特别适用于昏迷病人或不能口服的患儿，有些需快速奏效又能使胃排空延缓的药物可用栓剂或直肠给药。但直肠内无绒毛，吸收面积小，往往吸收不规则或不完全，对直肠粘膜有刺激性的药物禁用。

2.3.3 吸入给药

肺泡的面积巨大（$60m^2$），肺泡毛细血管中血液循环迅速，肺泡上皮细胞的通透性大，药物经鼻由支气管吸入达肺泡，使肺成为极好的药物吸收器官。吸入给药可作为全身给药途径，如乙醚吸入麻醉。药物能否进入呼吸道深部取决于多种因素，因药物（液体或固体）在气雾剂中呈混悬状态，随气流进入呼吸道后必须保持这种混悬状态才能下达肺泡。只有直径 $5\mu m$ 左右的颗粒才能进入下呼吸道。随着呼吸道的不断分支，管腔内径愈来愈小，气雾小滴流速也越来越慢，直径小于 $2\mu m$ 的药物小滴才能进入到最小的细支气管和肺泡，在通过呼吸道过程中，气雾小滴一旦与呼吸道上壁细胞接触，就会沉着于该处，失去了重新悬浮的能力。药物一旦接触终末支气管后，便溶解于表层粘液，又由纤毛上皮经 30 分钟向上运送抵至咽部。事实上大多数吸入药物在纤毛运送过程中已被吸收而发挥疗效。

2.3.4 透皮给药

皮肤表层对药物来说是一个屏障，油水分配系数大的脂溶性药物，可透过皮肤表层。真皮层对药物无屏障作用，药物可经汗腺（占皮表面积的 0.04%）导管开口，经毛根由毛囊（占皮表面积的 0.2%）透过连续无缝的角质层，透入皮下而达毛细血管。软膏、乳剂和膜剂等可涂敷或贴于皮肤。皮肤屏障较厚，与其他给药途径相比，吸收较慢，又不完全。这种类似贮库方式使透皮吸收在一定时间内持续进行。身体各部分对药物透皮吸收的速率快慢不一，依次为耳后、阴囊、表皮、趾间、前臂、足底。婴儿透皮吸收好。当皮肤完整性被破坏时，药物透皮率明显增加，如正常皮肤吸收率为 1%～2%，刮去表皮后，吸收率可达 78%～90%。皮肤角质层湿润时，可提高药物吸收率，当表层水分由 10%增加到 50%时，皮质激素的透入率可提高 100 倍，全身效应明显。透皮吸收率与药和皮肤接触面积成正比，与药物脂溶性成正相关。

2.3.5 其他途径

液体、半固体、膜剂等可眼内给药。药物入眼内后，停留在结膜下穹窿中，由于毛细血管扩散及瞬目反射扩至角膜前的薄膜层内，药物透过角膜至前房而达虹膜。眼内剂型应该无菌、无刺激性、无毒性。此外，还有鼻腔给药（安乃近滴鼻）、阴道给药等。

2.4 生物利用度

2.4.1 生物利用度

生物利用度（bioavailability）指口服药物经胃肠、肝脏、最终达体循环的速度和程度。它包括两个方面的内容，一是药量，可用血浆药－时曲线下面积（AUC）来计算，它受吸收形式及首关效应的影响。二是速率，反映口服药物血药浓度峰值出现的时间和幅度，受药物制剂因素影响较大。如某固体制剂（片或胶囊）的崩解和释放（二者合称溶出速率）快，药物颗粒迅速溶出扩散到肠粘膜，血药浓度峰值高，达峰时间快。剂型不同，相同剂量的同一药物，其生物利用度的大小可用 AUC来比较；若两者 AUC相同，则还要考虑药物进入体循环的速率。如速率不同，吸收速率小的制剂，可能无效；吸收速率大的制剂，可能会出现中毒反应；吸收速率中等的制剂，可能血浓度会在有效范围内。

生物利用度可分为绝对生物利用度（absolute bioavilability，F）和相对生物利用度（relative bioavailability，Fr)。用被测药物口服的 AUC 与相同剂量静脉给药途径的 AUC相比，求得的生物利用度称绝对生物利用度，可正确反映进入体循环的药量。假定药物全部进入体循环，则生物利用度为 100%。也可用尿中原形药物的排泄量（药物主要经肾排泄）之比求得。实际上，只有少数药物有静注剂型，对于那些无静注剂型的药物来说，可将被试药物制剂与参比制剂（通常为口服液体剂型）的 AUC之比，或测尿中原药排泄量之比，称为相对生物利用度。注意如果参比制剂不是水溶性口服液，所得相对生物利用度可能大于 1。

2.4.2 影响生物利用度的因素

2.4.2.1 胃肠道药物降解：胃内 pH低，有的药物如青霉素 G、红霉素等在酸性胃液中化学性质不稳定，吸收前就渐渐被水解成无活性物质，生物利用度减小。若改变剂型，降低其在胃内的崩解，可提高生物利用度。有的药物如地高辛等在远端小肠和结肠中可被细菌分解，均能使生物利用度减小。小肠液中尤其肠壁中酯类药物酶解作用可能更重要。

2.4.2.2 吸收后的首关效应：口服药物的吸收必须依次经过胃肠壁、门静脉及肝脏后才能进入体循环，在体循环前的药物代谢即为首关效应（first-pass metabolisim）。整个消化道，只有口腔的颊粘膜和直肠下部粘膜的静脉回流可以绕过肝脏，直接汇入体循环，其他均需经肝脏代谢。肝脏内的药酶系统先使药物降解，减少了进入体循环的药量，使生物利用度减小。许多药物可在肝内经首关代谢，如 β阻断剂、抗抑郁药、抗心律失常药、镇痛药等。肠液肠壁内药物也有首关代谢（如门静脉高压病人由十二指肠给氟西泮（flurazepam）后，门静脉中很快出现去乙基氟西泮），见图 2.4.1。

2.4.2.3 其他：年龄、种族、疾病等对生物利用度也有影响。

2.4.3 生物等效性

在相同实验条件下，给予同一药物相同剂量的几种不同制剂，若它们吸收的速度和程度没有明显差异，相对生物利用度在 80%～120% 之间，称生物等效性（bioequivalency)。相对 F 大于 120%或小于 80%，称生物不等效。同一化学结构的药物，若剂型不同，很多性质如密度、熔点、溶解度和溶出速率均不同。所以不同厂家生产的同一药物制剂的生物等效性控

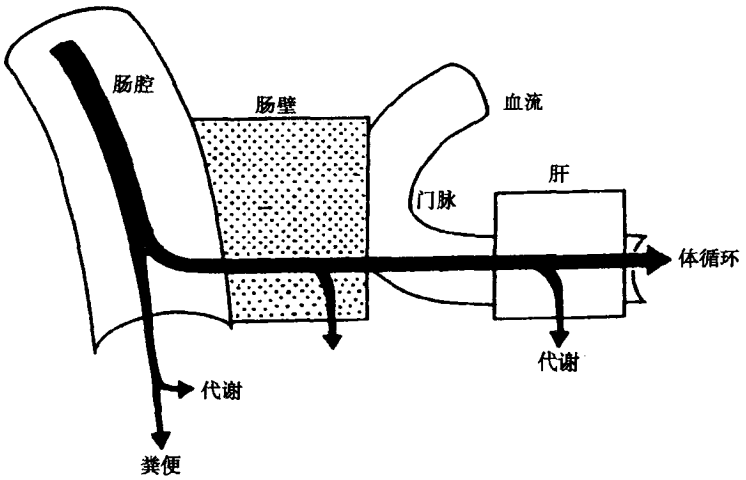


图 2.4.1　口服药物的首关效应

制是十分重要的。新制剂上市时，必须标明该制剂的生物利用度。制剂中的许多因素如药物颗粒大小、晶型、盐类、制片压力的大小、赋形剂的成分等均可改变制剂的生物利用度，缓释剂型的生物利用度往往变异较大。生物等效性试验，必须考虑 3 个重要参数：①峰浓度 C_{max} 与最大疗效和毒性有关。②达峰浓度时间 T_{max} 是反映吸收速率最简单的指标。③药 - 时曲线下面积 AUC 是反映单剂吸收后药物的吸收量。AUC 不能作为判断生物等效性的惟一指标，因为药效是吸收速率和吸收量二者的函数，两种制剂的生物等效性评价要有 C_{max}，T_{max} 和 AUC 三项指标才全面，见图 2.4.2。

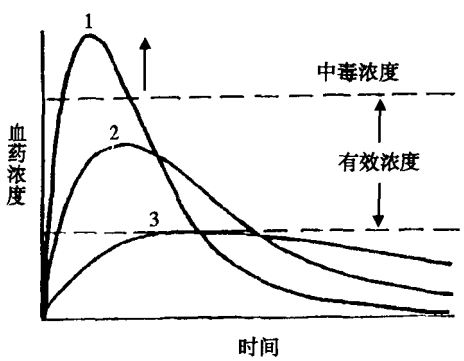


图 2.4.2　口服剂量相同、同一药物的 3 种制剂，其药 - 时曲线迥异
（制剂 1 号速率太大，3 号太小，2 号适中）

比较生物等效性时要避免统计学上的两种错误：α 错误即假阳性，判断不等效时实为等效。以 P 为概率，$P < 0.05$ 为显著差异；β 错误为假阴性，判断等效时实为不等效。除此之外，还要考虑药效学的等效。生物利用度是表示服药后药剂中的主药达体循环的数量和速率，是生物药剂学和药代动力学中的一项重要参数。由于制剂条件和工艺水平的变更，生物利用度可以改变为零或 > 1。即使同一药物同一剂量的不同厂家，甚至同一厂家不同批号也可有不同的生物利用度。近年来用 TDM 衡量药剂质量时曾发现，3 个不同厂家地高辛的生物利用度可相差 7 倍。不同制剂中，同一剂量的稳态血浓度可差十几倍，这与制剂的生物等

效性有关。生物等效性是在 70 年代初才被认识和承认的事实，但遗憾的是一些最常用的药物至今还缺乏生物利用度的资料。

（王丽）

参 考 文 献

1. 魏树礼主编．生物药剂学与药物动力学．北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1997，1～37，168～201
2. 屠锡德，朱家璧，毛风裴等主编．生物药剂学．南京：江苏科学技术出版社，1981，163～175
3. 李家泰主编．临床药理学．北京：人民卫生出版社，1998，20～38
4. 许瑞庭主编．实用药物分析化学杭州：浙江科学技术出版社，1992，556～580
5. 陈新谦，金有豫主编．新编药物学．第 14 版．北京：人民卫生出版社，1997，35～37
6. 邓树海，张秀珍，邹立家编著．药物动力学和生物药剂学．天津：天津科学翻译出版社，1992，323～357
7. 林志彬，金有豫主编．医用药理学基础．第 4 版．北京：世界图书出版公司，1998，29～34
8 江明性主编，杨藻宸副主编．药理学．北京：人民卫生出版社，1996，4～160
9. 周维书．现代医院药学．北京：中国医药科技出版社，1993，349～443
10. Radde IC，MacLeod SM. Pediatric pharmacology and therapeutics. 2nd ed. St Louis: Mosby，1993．184～196
11. Reynolds JEF. Martindale the extra pharmacopoeia. 30th ed. London: The Pharmaceutical Press，1993．292～314

3

药物的体内处置

3.1 生物膜转运 …… (17)
3.1.1 膜的结构和功能， …… (17)
3.1.2 膜的转运方式 …… (19)
3.1.3 影响药物透膜转运的因素 …… (20)
3.2 药物吸收 …… (20)
3.2.1 消化道的结构和生理功能 …… (20)
3.2.2 影响药物吸收的因素 …… (21)
3.3 药物分布 …… (21)
3.3.1 药物分布特点 …… (21)
3.3.2 影响药物分布的因素 …… (21)
3.4 药物代谢 …… (23)
3.4.1 药物代谢的方式和意义 …… (23)
3.4.2 药物代谢酶和细胞色素 P450 …… (24)
3.4.3 影响药物代谢的因素 …… (25)
3.5 药物排泄 …… (29)
3.5.1 排泄功能特点 …… (29)
3.5.2 影响药物排泄的因素 …… (29)
3.5.3 作用于泌尿系统的药物 …… (30)

药物的体内处置（disposition）：就是药物在体内的旅行过程，又可概括为药物的吸收、分布、代谢和排泄过程。其中吸收（absorption）是指药物经用药部位进入血液循环；分布（distribution）是指药物原形和代谢物随血液循环进入各器官、组织甚至细胞内；代谢（metabolism）是指药物在体内发生化学结构改变即药物转化并自体内清除的过程，肝脏是主要场所；排泄（excretion）是指药物通过各种途径离开机体，肾脏是主要场所。上述体内过程，亦称 ADME 过程，见图 3.1.1。其中吸收、分布、排泄归属于转运（transport），而代谢归于转化（biotransformation）或代谢（metabolism）过程。转运过程要做跨膜运动，转化过程需要酶的参与。

3.1 生物膜转运

3.1.1 膜的结构和功能

外源性物质如药物或食物在生物膜转运过程中，要经历许许多多的细胞、亚细胞膜屏障。为了更好地理解药物的转运机制，必须了解膜的组成和功能。用电子显微镜观察到，生

需要全本请访问 www.ertongbook.com