第一章

药物在体内的过程

药物动力学主要是研究体内药量及其代谢物随时间变化、并用数学公式加以描述的一门科学。为了产生一种治疗作用，一个药物必须进入体循环，并以充分适当的数量到达靶细胞、组织或器官。在这些部位，药物分子与特异性受体相结合，因而产生药理作用。药物在体内的过程包括药物动力学过程和药效学过程。药物动力学过程包括药物从用药部位的吸收，从血液向各个组织的分布、在肝脏中的生物转化（灭活）和在肾脏被排泄。这些过程的速度和程度决定了药物在血浆中的浓度。药效学过程包括药物与受体之间的相互作用，这种相互作用最终产生药理作用。药理作用的强度主要由受体环境中药物的浓度所决定。对于一个人来说，通常不可能直接测定受体部位的药物浓度。但是，一般说来受体部位药物的浓度与血浆中的浓度成比例，故人们认为，血浆中药物浓度与药理作用的时间过程相关。

1. 药物的吸收

为了到达靶器官或组织中的特异性受体，大多数药物必须进入血液。药物由用药部位进入体循环的过程叫

需要全本请访问 www.ertongbook.com

做药物的吸收。药物被吸收的速度取决于用药途径、药物的剂型和药物的物理化学性质。

当药物静脉注射或滴注时，由于直接进入体循环，它的吸收是瞬时且完全的，实际上没有吸收过程。当肌肉或皮下注射时，药物的吸收也几乎是完全的，但药物吸收的速度取决于用药部位的局部血流及药物的解离程度。局部血流较少或药物呈现较高的解离状态，都降低了药物吸收的速度。

当口服给药时，药物被吸收的数量及吸收的速度由很多因素所决定，这些因素包括：剂型的物理性质、胃中食物的存在、胃内容物的组成、胃及小肠的 pH 值、胃肠的蠕动、肠系膜的血流及同时服用的其他药物等等。

对于片剂，只有先崩解为小颗粒，小颗粒溶解在胃肠液中之后才能吸收。对于液体剂型来说，不存在崩解问题，故吸收速度比片剂和胶囊要快。

由于胃中食物、奶或抗酸药的存在，使得很多药物从胃肠道的吸收减少。食物的存在减少了药物吸收的面积，因而使药物的吸收减慢。奶制品中的钙可与四环素形成不溶性的复合物，因而影响了四环素的吸收。因此，当胃空状态下，将药物与一杯清水同服，药物的吸收较快,而且较完全。

大多数药物呈弱酸性或弱碱性，它们的透膜扩散受 pH 的影响。非解离型的药物比较容易通过膜，解离型的药物不易通过膜。在较低 pH 下，弱酸性药物大多为非解离型，因而吸收相对较快。弱碱性药物在中性或弱碱性环境下呈非解离状态，而在酸性环境下呈解离状态存在。

胃肠道各个部分的 pH 值是不同的，因而不同的药物在胃肠道的不同部位被吸收。胃的 pH 值为 1 ~ 3，故弱酸性药物主要在胃中被吸收。小肠的 pH 值为 5 ~ 7，故弱碱性药物主要在小肠被吸收。阿司匹林在胃的酸性 pH 值下以分子状态存在，故在胃中吸收很快。如果同服抗酸药使胃的 pH 值上升，阿司匹林解离，因而吸收减少。

2. 药物的生理利用度

“生物利用度”系指进入体循环的药物剂量的分数。这个分数可以用口服和静脉注射一个相同剂量的同一药物后比较血药浓度 – 时间曲线下的面积来确定。

药物静脉注射时，全部剂量均进入血循环。但当血管外途径给药时，由于剂量的一部分没能被胃肠道吸收或是被胃酸破坏，或是在肠壁被代谢破坏，因此，整个剂量不可能全部被吸收。不完全的吸收还可能是片剂或胶囊的崩解与溶解较差、胃排空被推迟、胃肠疾病造成的吸收面积减少、其他药物或食物的存在等原因造成的结果。

使某些药物的生物利用度降低的一个主要因素是药物通过肝脏期间发生的广泛的代谢作用，称为首过作用（first – pass effect）。口服吸收的药物在到达全身循环之前，必须通过门静脉进入肝脏，由于肝微粒体中存在有药物代谢酶，造成一些药物的一部分或大部分在肝脏被代谢，因而进入体循环的药量减少。如吗啡和利多卡因在肝脏和肠中被广泛地代谢，因而当口服给药时无效。有些药物如心得安、去甲替林、丙烯心安等，肝脏的首过作用可使这些药物从 50% 到 90% 不同程度地被代谢。为

了克服这些损失，必须给予较高的口服剂量。

3. 药物的分布

药物的分布系指药物吸收并进入体循环后向机体各组织、器官或体液转运的过程。当药物进入体循环，立即被血浆稀释，并被迅速地转运到体内的各个组织。一些药物分子存在于血浆水中，另一些药物分子与血浆蛋白结合和进入血细胞。因为与血浆蛋白结合了的药物不能透膜转运，只有游离型的药物才能从血液进入组织中发挥它的药理作用。结合型的药物在药理上是无活性的，因而它成了贮存药物的贮存所，起一个补充体循环中游离药物的作用。当同时服用两种与血浆蛋白在同一部位结合的药物时，与血浆蛋白结合能力高的药物将优先与血浆蛋白结合，使得结合能力相对较低的其他药物游离型增多。例如保泰松比华法令具有较高的蛋白亲合力，它可以将华法令在其与血浆蛋白结合点置换出来，增加了华法令的的血浆浓度，从而增强了华法令的药理作用，易造成出血。

药物一经进入体循环，即出现一个连续性的分布与再分布过程，直到最终从体内消除。药物分布的速度和程度依赖于很多因素，如药物的物理性质、心输出量及局部血流的大小、膜的电位和 pH 梯度、药物与血浆蛋白及组织蛋白结合等等。

细胞膜是由双层脂质分子所组成，这些脂质分子的两端被蛋白包膜所覆盖。当血浆中的药物以分子状态存在，且与血浆蛋白结合较弱时，药物透膜转运速度增加。

反之，当血浆中药物以解离状态存在，或是与血浆蛋白结合较强时，这种药物透膜转运就较为困难，特别是透过大脑的毛细血管膜很困难。因此，具有较高水油分配系数的药物能很快被组织摄取。亲脂性药物的水油分配系数高，在中枢神系统中分布很快，与其他组织相比，大脑的血流相对最快，因为分布很快，所以麻醉药（例如硫喷妥钠）一但进入体循环，立即发生全身麻醉。

有些药物可以在某些特异性组织中达到相当高的浓度，如地高辛在心肌中，硫喷妥钠在脂肪组织中的浓度非常高。这种所谓的“药物暂时贮存”导致了血浆药物浓度较低，分布容积相对较大。

4. 药物的代谢

药物代谢是指药物进入机体后，在体内的酶系统或肠道菌丛的作用下发生结构变化的过程。药物的代谢主要在肝脏中进行，只有一小部分在其他器官如肠壁、肾、肺中进行。代谢过程使药物发生了化学变化，这些化学反应包括氧化、还原、水解和结合等。通过这些反应，使产生的代谢物有较高的解离性，较高的水溶性，从而降低了通过细胞膜的渗透能力，减少了在组织中的贮存。代谢物的极性和水溶性越强，则越容易通过肾和肝－胆汁系统排泄。药物的这种生物转化是极其重要的，因为绝大多数药物是脂溶性的弱酸性或弱碱性药物，假如这些药物不被代谢的话，由于它们很容易通过肾小管重吸收，可以在体内无限期地存留。一般说来，生物转化使药物灭活，失去药理活性。但是，少量药物在体内代谢后只是

需要全本请访问 www.ertongbook.com

将母体药物转化为另一种有活性的形式，如非那西丁被代谢为扑热息痛，保泰松被代谢为羟基保泰松，阿米替林代谢为去甲替林，所有这些代谢物与母体药物具有相等的活性。事实上，这些代谢物均做为与母体药物等效但通常毒性较低的药物被临床使用。

很多因素影响药物代谢的速度。在这些因素之中，遗传性及药物的相互作用是最重要的。某些药物的代谢在一些人中可以以很快的速度进行，而在另一些人中，则以较慢的速度进行。一些人之所以代谢速度较慢系由于某种遗传性缺陷造成的特异性酶缺乏导致对药物的敏感性增加。例如在一些缺乏乙酰化酶的人中，异烟肼的乙酰化灭活速度降低，因而通常的剂量也可能产生毒性反应。

药物代谢酶的活性可以被一些药物或其他外源性化合物所增强或减弱。一些药物特别是巴比妥类药物和一些抗惊厥药物可以刺激肝脏中的微粒体药物代谢酶，使与之同服的其他药物的灭活加快，这叫做酶促作用。例如使用双香豆素的病人给予苯巴比妥时，苯巴比妥可以加速双香豆素的代谢，因而使双香豆素的血浆浓度降低，降低了它的抗凝血活性。

一些药物如氯霉素、单胺氧化酶抑制剂和别嘌呤醇等能抑制药物代谢酶的活性，因而使与之同用的其他药物的代谢减慢，这种作用称为酶抑作用。饥饿、饮食缺乏蛋白质或维生素、紧张、发热、脱水或急性肝脏疾病都可使药物代谢酶的活性降低。

5. 药物的排泄

药物的排泄系指进入体内的药物或药物的代谢产物排除到体外的过程。大多数药物和药物代谢产物在尿中被排泄掉。有些药物和药物代谢物被排泄进入胆汁，然后再从小肠被重吸收进入体循环，这称之为“肠－肝循环”，它可以加强或延长药物的作用。挥发性的麻醉药主要经过肺排泄。

大多数药物的分子量低于 500，因而很容易通过肾小球过滤。但与血浆蛋白结合的药物或分子量极大的药物不能透过肾小球膜。在排泄出去的尿中药物或它的代谢物的最后浓度由肾小管被动重吸收进入血循环和主动分泌进入肾小管腔的药物或它的代谢物的多少来决定。肾小管的重吸收依赖于很多因素，例如药物的脂溶性和尿液的 pH 值等。

脂溶性差的和解离的药物分子例如地高辛、青霉素、四环素等通过肾小球过滤后，存留在肾小管液中，并以高浓度进入尿中。脂溶性和非解离的药物很容易从肾小管中扩散进入肾小管细胞，最后到达血液。但脂溶性药物在肝脏被代谢为脂溶性差的代谢物，这种代谢物一般不被重吸收或重吸收较少。

弱酸性或弱碱性药物的重吸收依赖于尿的 pH 值，因而可以用加入碳酸氢钠或氯化铵改变尿液的 pH 值，以增加药物的解离程度，从而增加药物的排泄。碱化尿液将增加酸性药物例如阿司匹林或巴比妥的解离，从而减少了它们的重吸收。导致排泄增加。如果将碳酸氢钠或其

他抗酸剂与阿司匹林同服，血浆中水杨酸的浓度比单服阿司匹林要低。相反，酸化尿液将增加碱性药物如麻黄素、苯丙胺等的解离程度，因而减少了这些药物的重吸收，增加了它们的排泄。

一些酸性药物如青霉素、一些磺胺药物也主动分泌进入肾小管腔，然后进入尿中。这种主动分泌过程可以被有关的化合物竞争性地抑制。例如丙磺舒可以用于抑制青霉素的肾小管主动分泌，因而使青霉素的血浆半衰期延长。

第二章

血液中药物的浓度

经肠道或肠外途径给予的药物将进入体循环。对于大多数药物来说，药物在血浆中浓度的时间过程与该药物治疗作用的起始药效的强度和治疗作用持续的时间具有很好的相关性。因而在治疗期间，以一定的间隔时间取血样。并测定血浆中的药物浓度对于确立一个剂量时间表可能是有帮助的。这个剂量时间表又称给药方案。根据这种给药方案用药，可以得到期望的血浆药物浓度，因而减少了药物治疗无效或中毒的危险。

1. 单剂量浓度曲线

口服或血管外给予一个单剂量的某种药物用药后很短时间内药物即开始出现在血液中，它在血液中的浓度逐渐升高，直到到达某一最高浓度即“峰浓度”。药物一经进入体循环，便易遭受代谢和排泄。药物的代谢和排泄统称为消除。药物的消除使得血液中药物浓度降低。在用药的开始阶段，药物吸收的速度超过消除的速度。当达到峰浓度时，吸收速度与消除速度相等。此后，消除速度超过吸收速度，血液中药物浓度开始下降。

当服用一个单剂量的药物后，在不同的时间抽取血

样，测定血浆中的药物浓度，并将测得的浓度与此浓度相应的时间在直角坐标纸上做图，从而得到一个特性曲线，这个曲线称为血药浓度－时间曲线，简称血药浓度曲线（图 2－1）。这个血药浓度曲线的特征是有一个上升支和一个下降支。

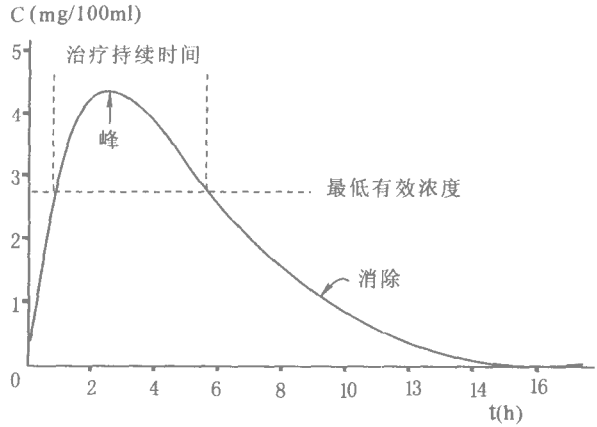

图2－1　某药物口服一个单剂量后的血药浓度－时间曲线图

血药浓度曲线的上升支反映了药物吸收进入体循环和向组织的分布过程，上升支的斜度反映了这一过程的速度。因而，上升支的斜度越陡，药物吸收进入血液越迅速，药物向组织中的分布越慢。曲线的峰反映了一个单剂量达到的最高血药浓度。曲线的下行支反映了药物的代谢和排泄过程。下行支曲线的斜度越陡，药物被代谢或被排泄得越快。应该注意到，药物一经开始吸收并进入体循环，消除即开始。在峰浓度时，吸收并没有停止，

而是以较慢的速度继续一段时间。上行支和下行支的斜度及长度以及出现的峰的高度和时间均依赖于吸收的速度和消除的速度。对于一个给定的药物来说，其吸收的速度和消除的速度是特征性的。当然，用药途径及病人肝肾动能状态均可显著地影响这两种速度。

治疗作用的开始及持续的时间与血液中药物的浓度有关。一般说来，血液中药物浓度达到最低有效治疗浓度（MEC）时，治疗作用开始。作用持续的时间为血药浓度在 MEC 以上的时间。另外，对于很多药物来说，治疗作用的强度与 MEC 以上血药浓度曲线的高度成比例，作用的最大强度将出现在峰浓度的时候。

2. 药物的半衰期

当快速静脉注射给药时，血液中药物浓度立即达到最高浓度，并立即开始下降。可以用在不同的时间分别取血样，测定血样中药物的浓度并对相应的时间做图表描绘药物在不同时间的血浆中的浓度，这条曲线称药－时曲线。

当使用直角坐标时，血药浓度一时间曲线可以用一条斜下的指数曲线来描绘（图 2－2）。曲线的起始阶段呈现比较陡的斜度，在中间部分斜度减小，在末段则变得比较平坦。这说明当血液中药物浓度较高时，消除快，血液中药物浓度较低时消除慢。也就是说，血浆药物浓度－时间曲线的斜度表示体内药物消除的速度。在任一时间药物的消除速度与那一时间血液中实际存在的药物的浓度成比例。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

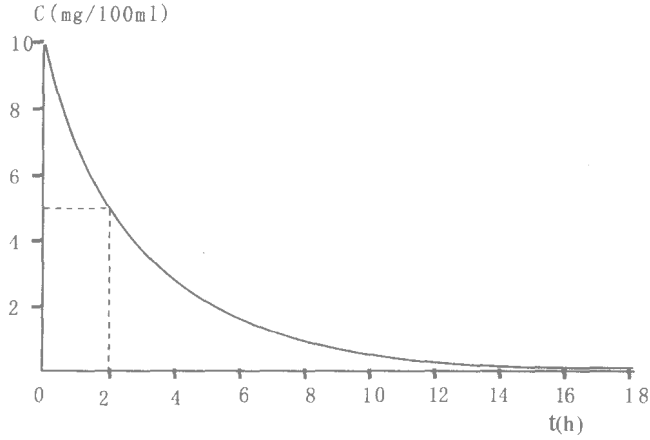

图 2-2 静脉注射一个单剂量的
某种药物后的血药浓度-时间曲线

当使用半对数坐标图纸时，血浆中药物的浓度对时间做的药-时曲线图可以用一条直线来描绘（图 2-3），这种直线对于药物动力学计算来说是比较方便的。

在临床用药中，药物从血浆中的消失通常用“药物的血浆半衰期”或“$t_{1/2}$”来表述。它表示血浆药物浓度降低到起始浓度一半时所需要的时间。用图 2-2 做例子，我们发现，起始浓度的一半是 5 μg/100 ml，血浆药物浓度降低到这个浓度时所经历的时间是 2 h。而血浆药物浓度从 8 μg/100 ml 降到 4 μg/100 ml 和从 6 μg/100 ml 降到了 3 μg/100 ml 所经历的时间是相等的，均为 2 h。所以很明显，在每一个等于药物的血浆半衰期的间隔时间内，药物被消除掉 50%。因此，当快速静脉注射给药后

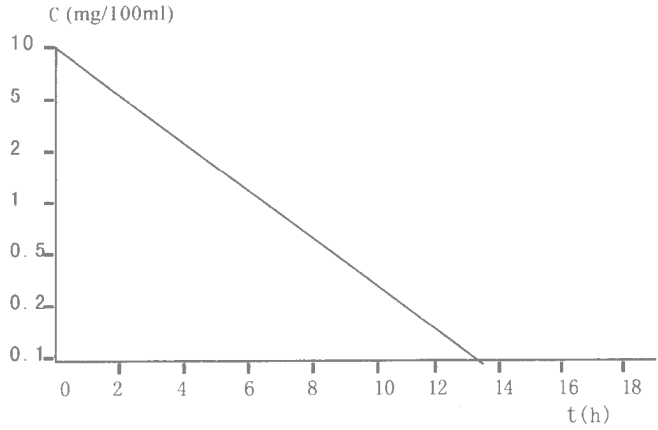

图 2-3　静脉注射单剂某药物后的血药浓度－时间半对数曲线图

经过一个半衰期的时间，血浆药物浓度是起始浓度的 50%。经过两个半衰期的时间，血浆药物浓度是起始浓度的 25%，三个半衰期时是 12.5%，四个半衰期时是 6.25%，五个半衰期时大约是起始浓度的 3%。所以，不管用药的剂量和途径及消除的机理如何，在经过五个半衰期后，体内绝大多数药物（97%）已被消除。当然，全部药物完全被消除干净需要无限长的时间。可是，经过十个半衰期后，存留在血浆中的药物浓度已不足起始浓度的 0.1%，说明 99.9% 的药物已被消除。

药物从体内的消除可以用从木盆内抓鱼来比喻。假如在一个装满水的木盆内有 64 条鱼，在第一分钟，抓出盆内的 32 条鱼，还剩下 32 条；在第二分钟，抓出剩余 32 条鱼中的 16 条，还剩下 16 条；第三分钟抓出剩余 16 条

鱼中的 8 条，还剩下 8 条。在第四分钟和第五分钟分别抓出 4 条和 2 条鱼。虽然开始时抓鱼的速度比较高，抓到的鱼也比较多，但随着时间的流逝，木盆中鱼的数量不断减少，抓着它的也就比较困难，因而抓鱼的速度（即每分钟抓到的鱼的数量）也降低。在每分钟的时间间隔内，抓到的鱼的数量与盆内存在的鱼的数量是成比例的，即盆内的鱼越多，单位时间内抓到的鱼也越多。与之相似，体内药物的分子越多，经受物理化学反应（如代谢、主动转运、扩散等）的速度越快，药物消除的速度越快。但是，药物从体内消除一半所需要的时间是一个常数，对于一个给定的药物来说，这是一个特性。

不同的药物，其半衰期可以有很大的差异。如青霉素的 $t_{1/2}$为 0.5 h，麻黄素的 $t_{1/2}$是 3 h，阿司匹林的 $t_{1/2}$是 6 h，地高辛的 $t_{1/2}$为 36 h，苯巴比妥的 $t_{1/2}$为 120 h，洋地黄毒甙的 $t_{1/2}$为 9 d，对于代谢或排泄速度较快的药物，其半衰期较短，而代谢或排泄较慢或与血浆蛋白结合的程度较高的药物，其半衰期较长。因为肝、肾和心血管系统的功能状态影响药物的代谢和排泄，故同一种药物在不同的病人中的血浆浓度可能不同，其半衰期也可能有一定的差异。所以对于治疗浓度范围比较窄的药物来说，测定药物在个体病人的血浆药物浓度和半衰期是必要的。

在多剂量重复用药期间，要确定最佳给药剂量和最佳给药时间间隔，就必须知道该药物的半衰期。因为绝大多数药物需要有一个血浆中的最低有效浓度 MEC，所以，半衰期短的药物就需要比半衰期长的药物较为频繁

地用药。

3. 稳态浓度

在某些临床情况下，例如急性头痛、支气管痉挛等，用一次药即可期望产生治疗作用。但是，更常见的是病人的状况（例如感染、慢性疾病、高血压等）需要连续的药物作用，这种连续的药物治疗作用可以用较长时间维持一定的药物浓度来达到。尽管用给予较大的剂量可以较长时间地维持血浆药物浓度在治疗范围，但这种方法很少使用，因为有引起药物中毒的危险。

通常，按规定的间隔时间重复给药，就可以使血浆中药物的浓度维持在治疗浓度范围以内，图 2－4 即显示了多剂量给药过程中血浆药物浓度－时间的关系。这个血药浓度曲线描绘了以与药物的半衰期相等的时间间隔每次给予相等的量的某种药物的血浆浓度。假定某种药的血浆半衰期是 5 h，其有效治疗血药浓度为 100 μg/100 ml。当每隔 5 h 给 100 mg 的该药物时，能够达到这个治疗浓度。因为给的药物剂量是 100 mg，故当第一个给药间隔（等于药物的半衰期 5 h）完了时，50% 的药物被消除，体内还剩 50 mg 药物。这时给予第二个剂量，体内的药量为第一次给药后剩下的 50 mg 加上第二次给的 100 mg，共 150 mg。到第二个给药间隔结束时，体内 50% 的药物被消除，还剩下 50%，即 75 mg。当加入第三个剂量时，体内药量为 175 mg。第三个剂量间隔结束时，体内药物又被消除 50%，还剩下 88 mg。给第四个剂量后，体内药量为 188 mg。第四个剂量间隔结束时体内药

物还剩下 94 mg。第五次给药后，体内药是为 194 mg，第五个剂量间隔结束时体内还剩 97 mg。从第七次给药后，进入体内的药量几乎总是等于从体内清除的药量，以致体内药物即不蓄积，也不减少，因而药物在血液中达到了“稳态浓度”，又称“坪浓度”。

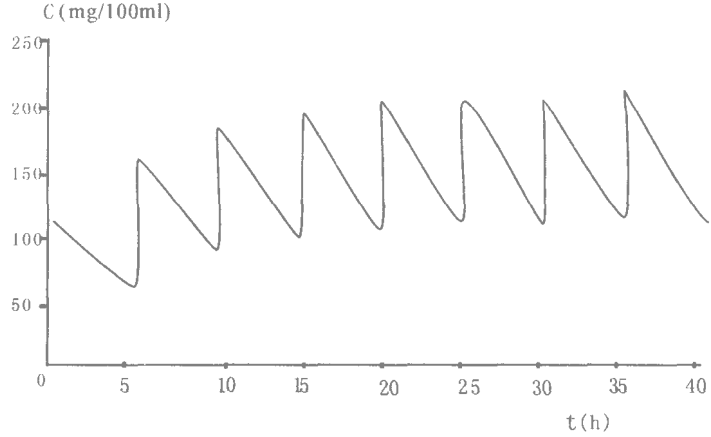

图 2-4　多剂量静脉注射的血药浓度-时间的曲线图

从理论上看，多剂量给药后造成的药物蓄积永远不会停止，虽然在经过七个半衰期完成蓄积药量的 99%。但在临床实际用药中，则一般认为体内药物的蓄积持续 5 个半衰期后，即达到了稳态。在稳态期间血液中药物的浓度称为稳态浓度。这个稳态浓度在一个给药间隔时间内有一个上升和下降。因每次给的药物的剂量相同，又等于每个给药间隔期间内药物消除的数量，所以稳态的平均血药浓度不变，给药间隔期间体内药量或血浆药物

浓度的波动相同，即稳态时，所有的峰浓度具有相同的高度，所有的谷浓度具有相同的深度。

在多剂量给药中，达到稳态所需要的时间主要依赖于药物的半衰期，不依赖于给药间隔时间。如果药物的半衰期短，则比较快地达到稳态。如果药物的半衰期期较长，那么达到稳态所需要的时间也长。每次用药剂量的大小，以及用药的途径等不影响达到稳态所需要的时间。因此，不管是间断性的静脉注射给药，还是连续性的静脉滴注或是口服给药，在经过五个半衰期后达到稳态。如果一个药物的半衰期是 6 h，那么我们可以预测，经过多剂量给药，在 30 h 后体内血药浓度达到稳态，而不管给药间隔时间的长短。因为同一个药物在不同的病人体内血浆半衰期可能有相当大的差异，所以达到稳态所需要的时间也不尽相同。对于个体病人，如果要预期达到稳态浓度所需要的时间，就必须测定该药物在此病人体内的血浆半衰期。

4. 负荷量

在某些临床治疗中，期望给予第一个剂量的药物即可使体内很快地充满药物，并达到有效治疗浓度，而不是等候药物慢慢蓄积逐渐达到稳态浓度（即有效治疗浓度）。能够达到有效血药浓度的第一个剂量叫做“打底剂量”或是叫“负荷量”。一经达到有效治疗血药浓度，再以适当的时间间隔给予较小的剂量就可以维持这个有效治疗血药浓度。这个较小药剂量叫“维持量”。

图 2－5 表示用负荷剂量给药随后用维持量的某个

需要全本请访问 www.ertongbook.com