



第三章 机体对药物的作用 —药动学

第一节 药物的体内过程

药物的体内过程指药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程的动态变化

- 药物转运指药物在体内的吸收、分布及排泄过程
- 药物消除指代谢变化过程(生物转化或药物的代谢)及排泄

一、药物的跨膜转运

生物膜是细胞外表的质膜和细胞内的各种细胞器膜如核膜、线粒体膜、内质网膜和溶酶体膜等的总称。膜的结构是以流动的脂质双分子层为基架。其中镶嵌着表在蛋白和内在蛋白。

(一) 被动转运

指药物分子只能由浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧，不需消耗ATP，只能顺浓度差转运

- 膜两侧的药物浓度差（浓度梯度）
- 分子量的大小
- 药物极性高低
- 在脂质中的相对可溶性和膜的通透性

1. 简单扩散 又称脂溶扩散

多数药物是弱有机酸或弱碱性药物，药物在体液中可部分解离

解离型极性大，脂溶性小，难以扩散

非解离型极性小，脂溶性大，而容易跨膜扩散。

非解离型药物的多少，取决于药物的解离度（ K_a ）和体液的pH。

●弱酸性药物 $10^{pK_a - pH} = [HA]/[A^-]$ 。

●弱碱性药物 $10^{pK_a - pH} = [BH^+]/[B]$ 。

（1）弱酸性药物

在酸性环境中不易解离，脂溶性大，易通过生物膜

在碱性环境中易解离，脂溶性小，不易通过生物膜

（2）弱碱性药物则相反

2. 滤过 又称水溶扩散

指直径小于膜孔的水溶性的极性或非极性药物，借助膜两侧的流体静压和渗透压差被水携带到低压侧的过程。如肾小球滤过

3. 易化扩散 又称载体转运

- 通过细胞膜上的某些特异性蛋白质-通透酶帮助而扩散，不需供应ATP

- 膜上存在多种离子通道蛋白，如Na⁺通道、K⁺通道、电压依赖性通道（VDC）主要受膜电位影响，化学依赖性通道（CDC）主要受化学物质决定

(二)主动转运（逆流转运）

- 转运需要膜上的特异性载体蛋白
- 需要消耗ATP，因由低浓度或低电位差的一侧转运到较高的一侧。如 Mg^{2+} -ATP酶（钙泵），和儿茶酚胺再摄取的胺泵等

(三)膜动转运

1. 胞饮 胞饮又称吞饮或入胞。某些液体或大分子物质，可通过生物膜的内陷形成胞饮体，进入细胞内。
2. 胞吐:胞吐又称胞裂外排或出胞。

二、药物的吸收和影响因素

(一) 药物的吸收 吸收是指药物从用药部位进入血液循环的过程。

1. 消化道吸收

●口服吸收的主要部位是小肠。药物从胃肠道吸收后，都要经过门静脉进入肝，再进入血液循环。

●舌下给药或直肠给药，而分别通过口腔、直肠和结肠的粘膜吸收

2. 注射部位的吸收 肌注比皮下注射吸收快

水溶液吸收迅速，油剂、混悬剂或植入片可在局部滞留，吸收慢

3.呼吸道吸收 小分子脂溶性、挥发性的药物或气体如乙醚、异丙肾上腺素气溶胶等及气雾剂，可从肺泡上皮细胞迅速吸收

4.皮肤和粘膜吸收 完整的皮肤吸收能力差，外用药物主要发挥局部作用。粘膜远较皮肤的吸收能力强

（二）影响药物吸收的因素

●药品的理化性质

●首过效应（第一关卡效应） 口服药物经胃肠道吸收后，首先要经过门静脉到肝脏，在通过肝门静脉时，有些药物在通过胃、肠粘膜时，被肠代谢，进入体循环量减少，这种现象称为首过效应。

如硝酸甘油的首过效应可灭活约90%，因此口服疗效差，需舌下给药。氯丙嗪、乙酰水杨酸、派醋甲酯、喷他佐辛、哌替啶、异丙肾上腺素、普萘洛尔、可乐定。利多卡因等都有明显的首过效应。

也有极少数药物经首过效应可能被活化。

- 吸收环境 胃的排空、肠蠕动的快慢、胃内容物的多少等

三、药物的分布和影响因素

药物吸收后，通过各种生理屏障到体内，经血液转运到组织器官的过程称分布。影响因素如下：

- 1.与血浆蛋白（白蛋白）结合药物 血浆中有血浆蛋白结合型及游离型药物

游离型药物与药理作用强度密切相关

- 结合型药物由于分子量增大，不能跨膜转运、被代谢和排泄,蛋白结合率高的药物，在体内消除较慢，作用维持时间较长

- 药物作用强度

- 药物之间产生相互作用，影响药物作用和毒性，

- 易产生过敏反应

2. 局部器官血流量 血流丰富的器官，药物可迅速达到较高浓度

药物在体内的重分布。

3. 组织的亲和力

4. 体液pH和药物的理化性质

在生理情况下细胞内液 pH约7.0，细胞外液 pH约 7.48

弱酸性药物易自细胞内向细胞外转运，细胞外浓度高

弱碱性药物则相反，在细胞内浓度较高

5. 体内屏障

- 血脑屏障 是由血—脑、血—脑脊液、脑—脑脊液三种屏障组成

- 胎盘屏障 胎盘将母体和胎儿血液隔开有些药物能进入胎儿循环，引起畸胎或胎儿有毒性

四、药物的代谢（药物转化）

- 由活性药物转化为无活性的代谢物，称灭活
- 由无活性或活性较低的药物变为有活性或活性强的药物，称活化
- 变成有毒性的代谢产物
- 某些水溶性高的药物,在体内也可不转化,以原形排泄

药物代谢的反应

氧化反应

还原反应

水解反应

结合反应

值得注意的是药物代谢的多种性，即有的药物可不经代谢而以原形排泄；有的药物几乎完全经一种途径代谢；但多数药物可经数种途径代谢。

1. 酶的诱导与酶诱导剂

药酶诱导 使酶活性增强。引起酶诱导的药物称酶诱导剂。可解释连续用药产生的耐受性、交叉耐受性、停药敏化现象、药物相互作用、遗传差异、个体差异等。

如苯巴比妥，合并应用双香豆素时，则因肝药酶活性增强，加速了对双香豆素的灭活，从而使双香豆素血药浓度减低（或疗效降低）。

2. 酶的抑制与酶抑制剂

酶抑制 使酶活性降低。引起酶抑制的药物称酶抑制剂。

肝药酶抑制剂氯霉素与苯妥英钠合用，则因肝药酶活性降低，使苯妥英钠的代谢作用减弱，使苯妥英钠疗效增强或出现毒性反应

五、药物的排泄

1. 肾排泄

- 肾小球滤过
- 肾小管分泌

影响药物排泄的因素有

- 尿液pH，弱酸性药物在碱性尿液再吸收少，排泄快；

在酸性尿液中再吸收多，排泄慢
弱碱性药物则相反。

- 竞争性抑制排泄作用，如青霉素和丙磺舒两者可竞争分泌机制
- 血浆蛋白结合率高的药物排泄较慢。

2. 胆汁排泄

肝肠循环指许多药物经肝排入胆管，经十二指肠入肠腔，在肠腔经门静脉回到肝。

3. 其他 乳腺排泄、唾液排泄、乳汁排泄、汗液排泄等。

第二节 药物代谢动力学基本概念

一、血药浓度一时间曲线的意义

- 潜伏期 指用药后到开始出现疗效的一段时间，主要反映药物的吸收和分布过程。
- 药峰浓度 (C_{max}) 是指用药后所能达到的最高血药浓度，且通常与药物剂量成正比。
- 药峰时间 (T_{max}) 是指用药后达到最高血药浓度的时间。

●持续期是指药物维持有效浓度的时间，其长短与药物的吸收及消除速率有关。

●残留期是指体内药物已降到有效浓度以下，但又未从体内完全消除。

二、给药途径与药一时曲线

1.不同给药途径的潜伏期、 C_{max} 、 T_{max} 、药效持续时间均可有明显差别。

●潜伏期 静注后通常可立即见效，口服给药后应用维持时间相应较短

●药一时曲线上升段的斜率：吸收快时，斜率大；吸收慢时，斜率小

●降段的坡度：消除快的药物，下降坡度大；消除慢的药物，则较平坦

● C_{max} 的高低和 T_{max} 的长短，可比较直观地反映药物吸收程度的大小和吸收速度的快慢

2. 给药剂量的大小和分布情况，亦可影响血药浓度-时间曲线的形态

三、生物利用度

指药物制剂被机体吸收的速率和吸收程度的一种量度。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/586020034113011003>