



药物代谢动力学



药物代谢动力学

1

药物的跨膜转运

2

药物的体内过程

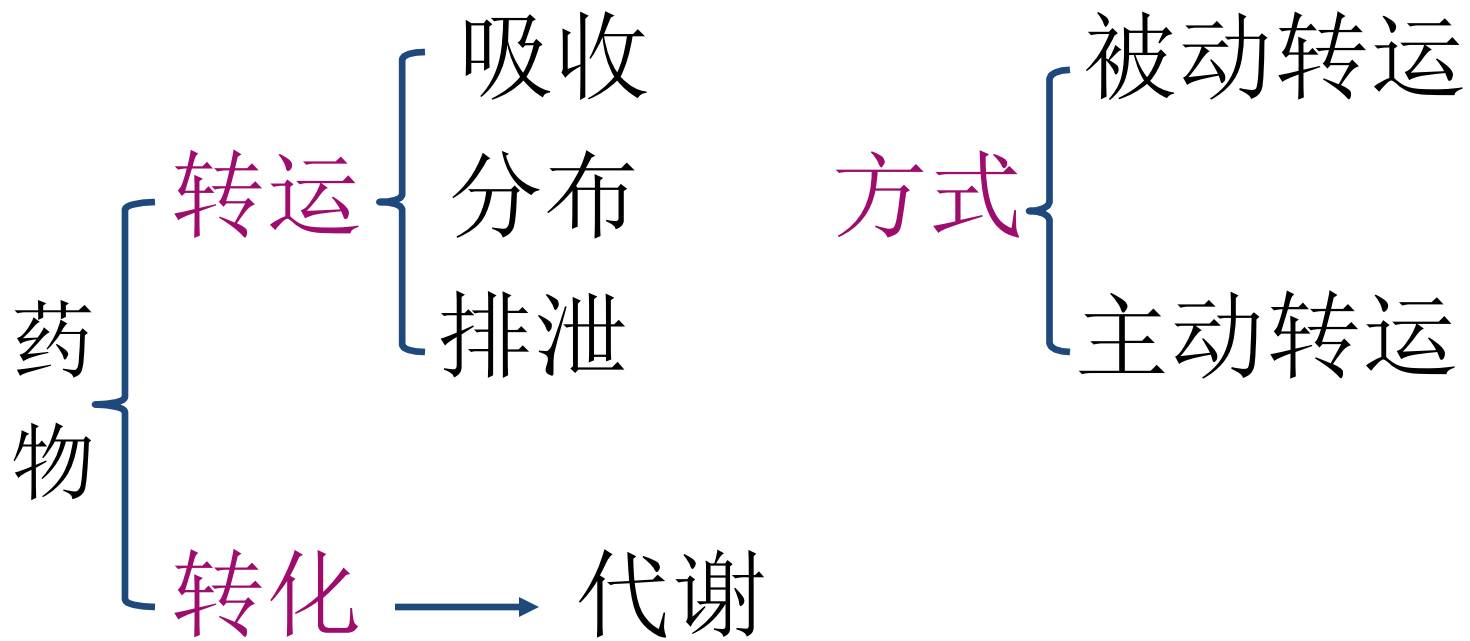
3

体内药量变化的时间过程

4

药代动力学的参数及其临床意义

1. 药物的跨膜转运





1. 药物的跨膜转运

被动转运 (passive transport)

是药物依赖于膜两侧的浓度差，从浓度高的一侧向浓度低的一侧扩散渗透，当细胞膜两侧药物浓度达到平衡时，转运即停止。简单扩散是被动转运的主要形式。

特点:是在转运过程中不消耗能量；

不需载体，无饱和性；

没有竞争性抑制。



1. 药物的跨膜转运

影响药物被动转运的因素

药物**脂溶性**高低；

药物**分子量**大小；

药物的**解离度**。

多数药物是弱有机酸或弱有机碱，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；

而**非解离型**极性小，脂溶性大，容易扩散。



1. 药物的跨膜转运

影响药物解离度因素

解离常数 (PKa)

体液的PH

➤ **pKa值** 是药物50%解离时溶液的pH值。

pKa值是各药物所固有的特性。药物pKa值与药物属于弱酸性或弱碱性无关，弱酸性药物pKa值可大于7，弱碱性药物pKa值可小于7。



1. 药物的跨膜转运

影响药物解离度因素

解离常数 (PKa)

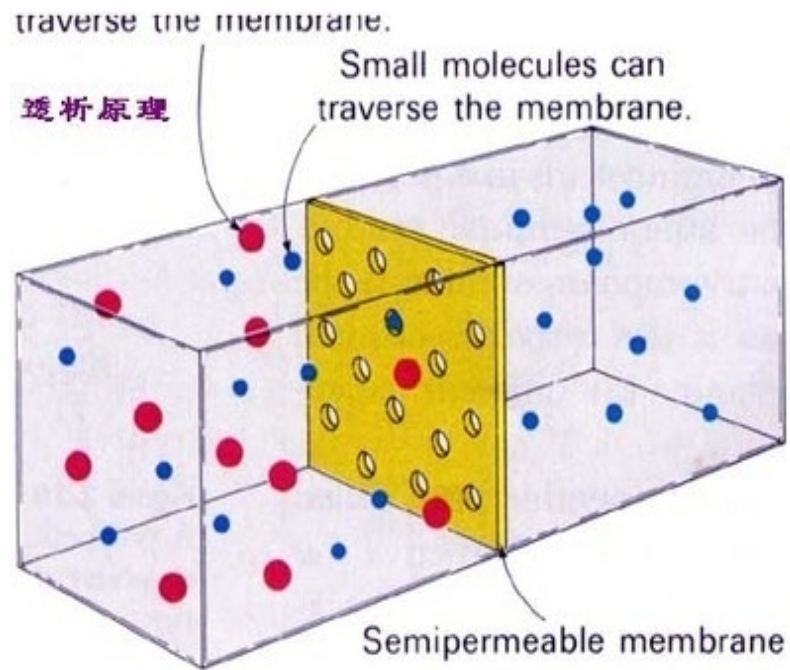
体液的PH

- ▶ 体液的PH 弱酸性药物在酸性环境下不易解离，在碱性环境下易解离。而弱碱性药物则相反，在酸性环境下易解离，在碱性中不易解离。

1. 药物的跨膜转运

被动转运 (passive transport)

滤过又称水溶扩散。指直径小于膜孔的水溶性小分子药物，借助膜两侧的流体静压和渗透压差被水携至低压侧的过程如水、乙醇、乳酸等水溶性物质， O_2 、 CO_2 等气体分子可通过膜孔滤过扩散

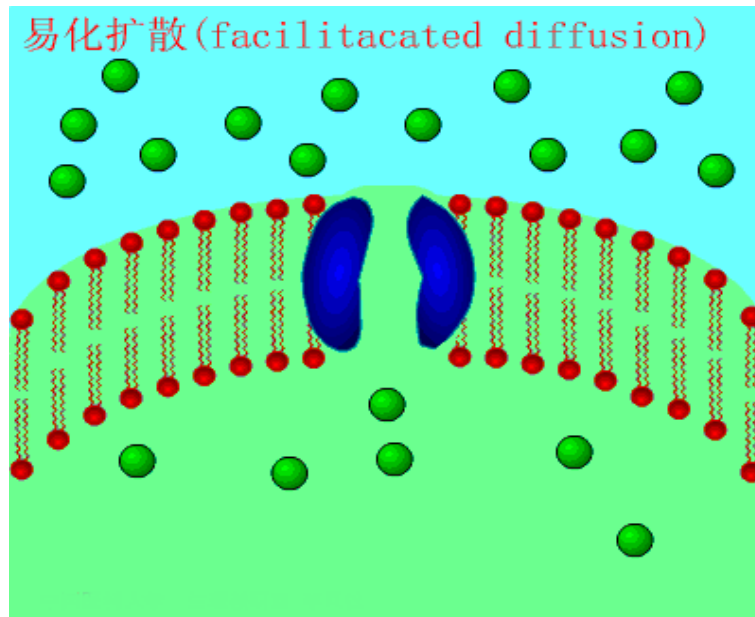


1. 药物的跨膜转运

被动转运 (passive transport)

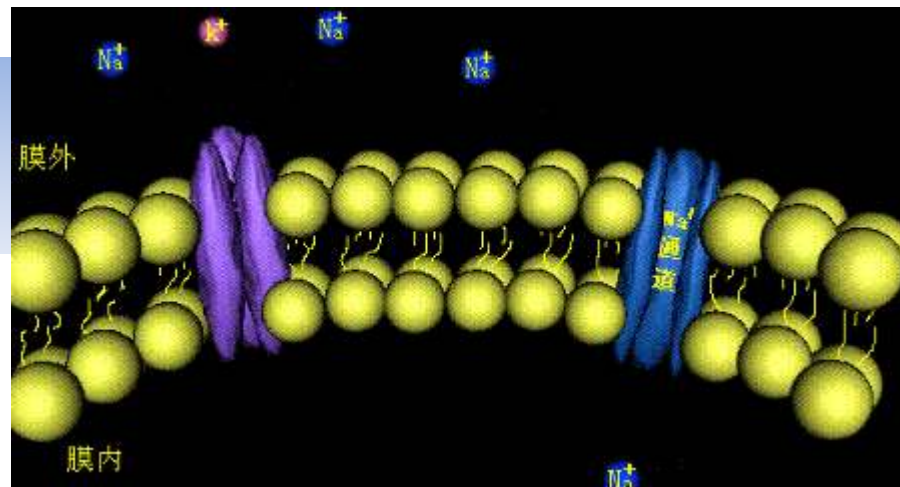
易化扩散又称载体转运。指一些不溶于脂质而与机体生理代谢有关的物质如葡萄糖、氨基酸、核苷酸等借助细胞膜上的某些特异性蛋白质-通透酶而扩散。

- 特点：
- ① 不耗能；
 - ② 载体具有高度特异性；
 - ③ 饱和现象；
 - ④ 竞争性抑制现象



1. 药物的跨膜转运

主动转运 (active transport)



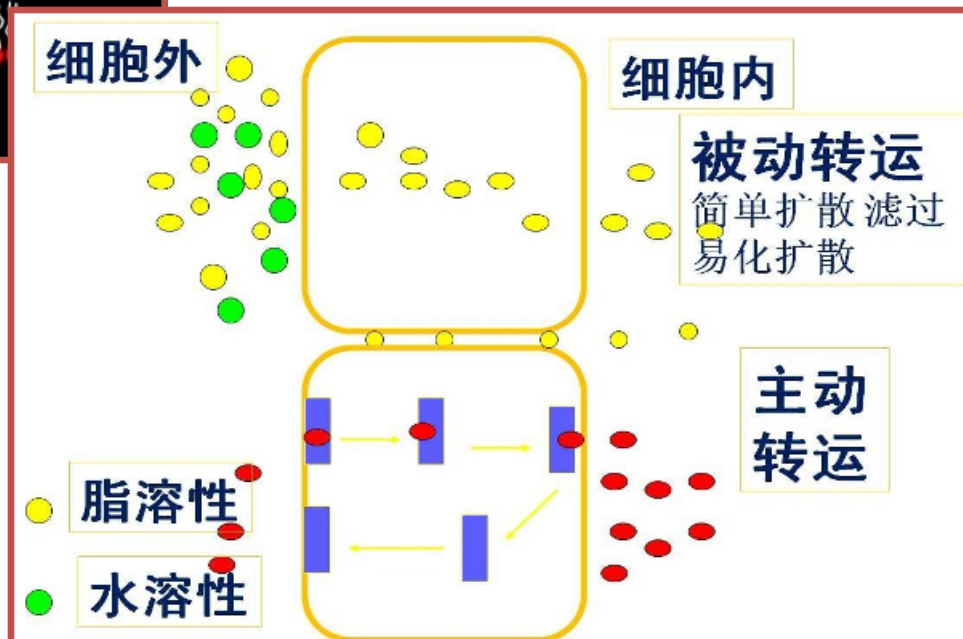
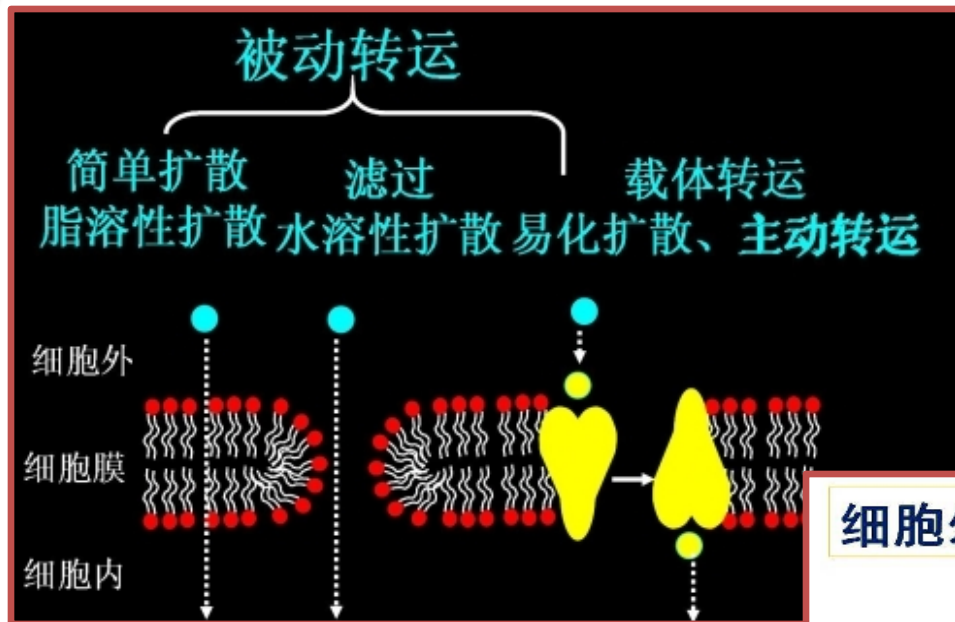
即**逆**浓度或电位梯度的转运，药物由**低**浓度一侧向**高**浓度一侧转运。

特点:在转运过程中**消耗**能量；

需要**载体**转运，载体对药物有特异的选择性。

因此，如果两个药物均由相同的载体转运，则它们之间存在竞争性抑制现象，且转运能力有饱和性。如药物自肾小管的分泌排泄过程属于主动转运。

1. 药物的跨膜转运





药物代谢动力学

1

药物的跨膜转运

2

药物的体内过程

3

体内药量变化的时间过程

4

药代动力学的参数及其临床意义

2. 药物的体内过程

吸收 (absorption)

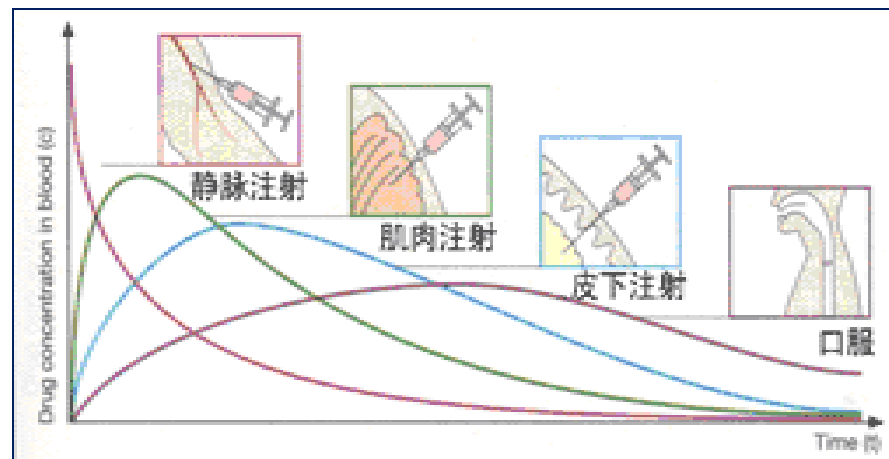
药物自给药部位进入**血液循环**的过程称为吸收。

影响药物吸收的因素

药物的理化性质及剂型；

给药途径；

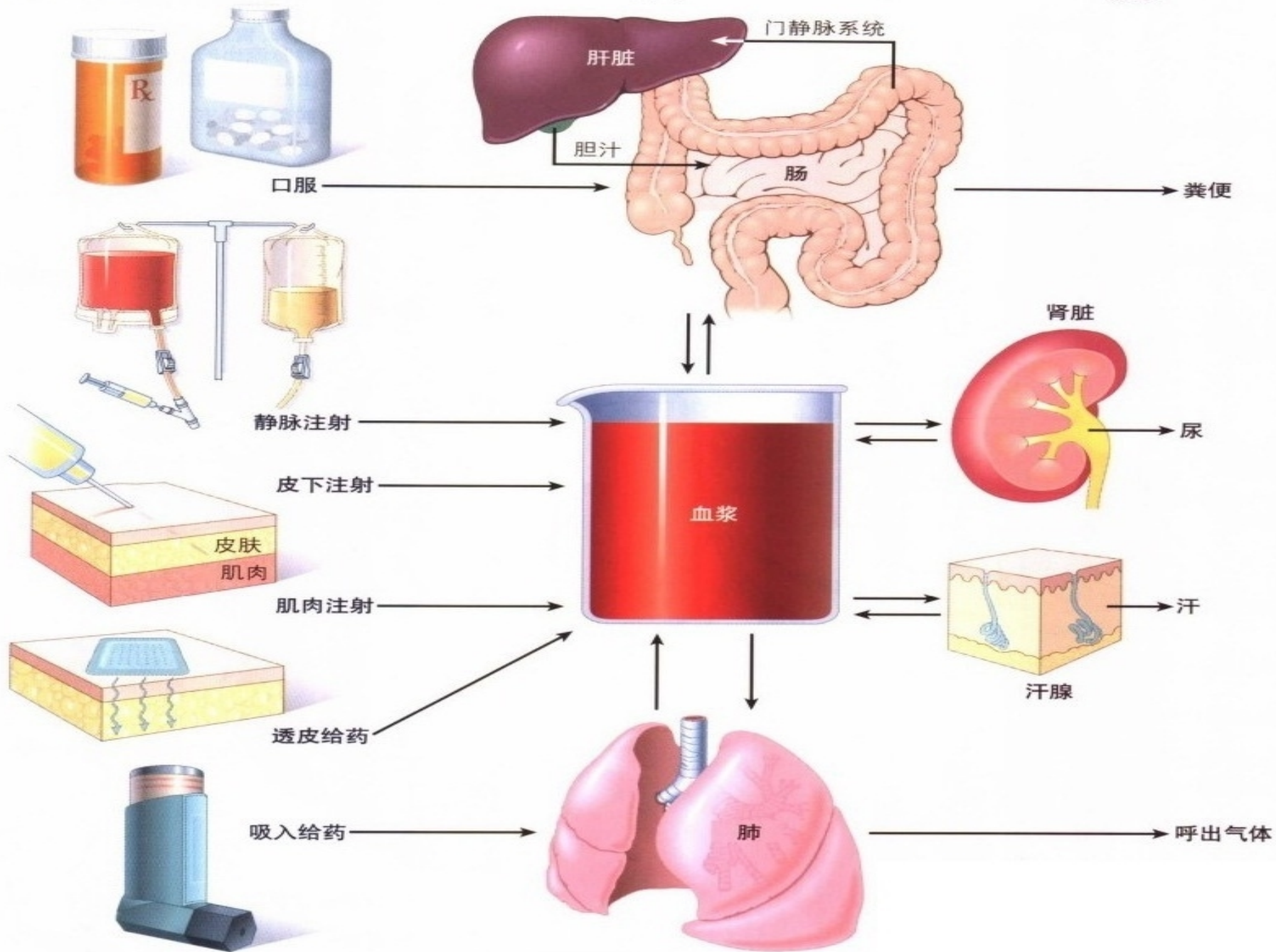
吸收环境



给药方式

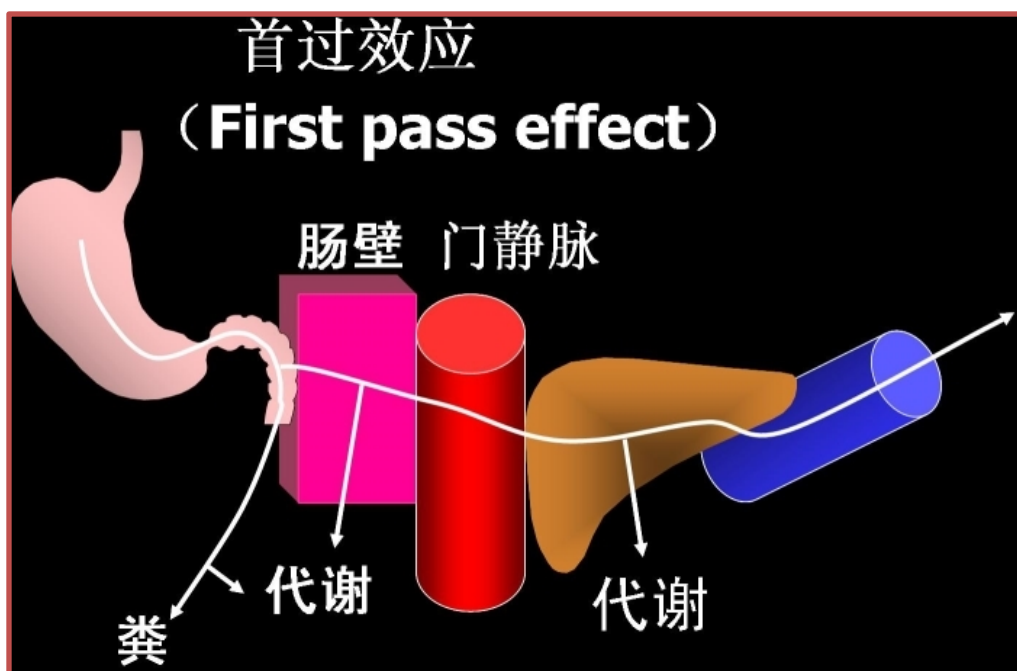
分布

消除



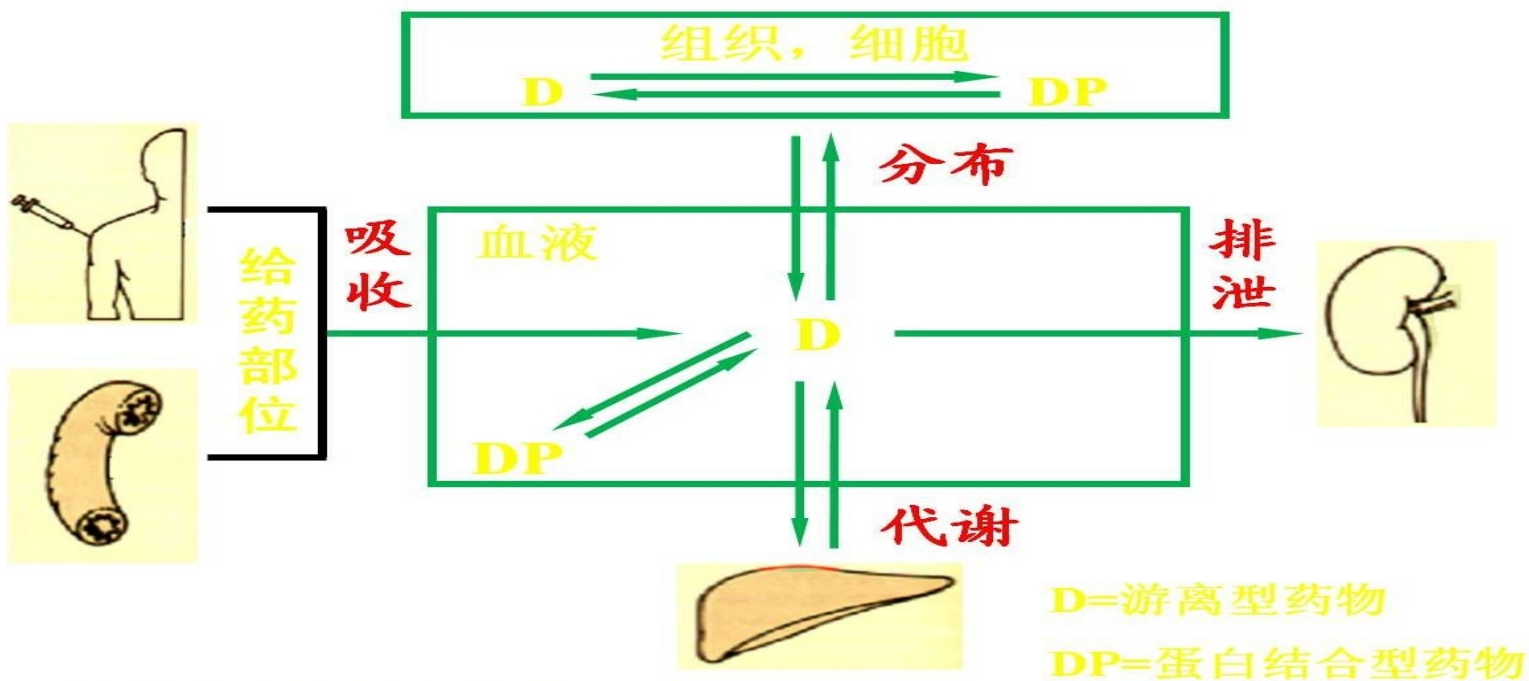
2. 药物的体内过程

第一关卡效应（首过效应）（first pass elimination）



口服药物在胃肠粘膜吸收后，首先经门静脉进入肝脏，当通过肠粘膜及肝脏时部分药物发生转化，使进入体循环的有效药量减少，这种现象称首过消除。

2. 药物的体内过程



药物体内过程

分布 (distribution) 药物从血循环通过多种**生理屏障**转运到各组织器官的过程称为分布。



2. 药物的体内过程

影响药物分布的因素

1 药物与血浆蛋白的结合

2 体液的pH

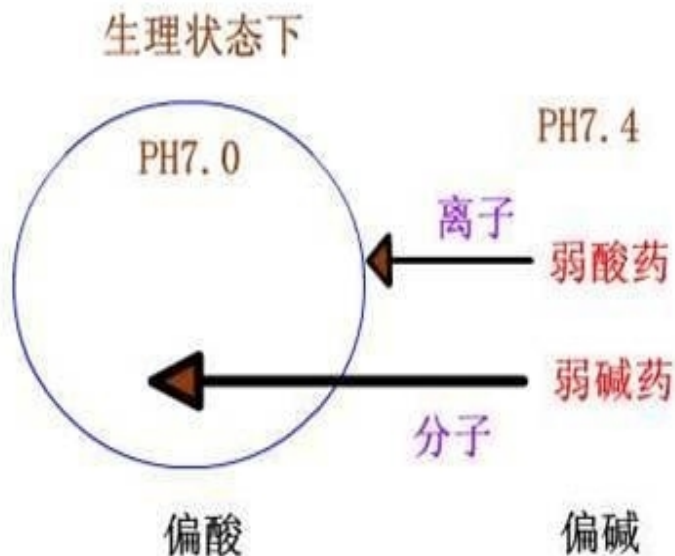
3 器官血流量

4 组织的亲和力

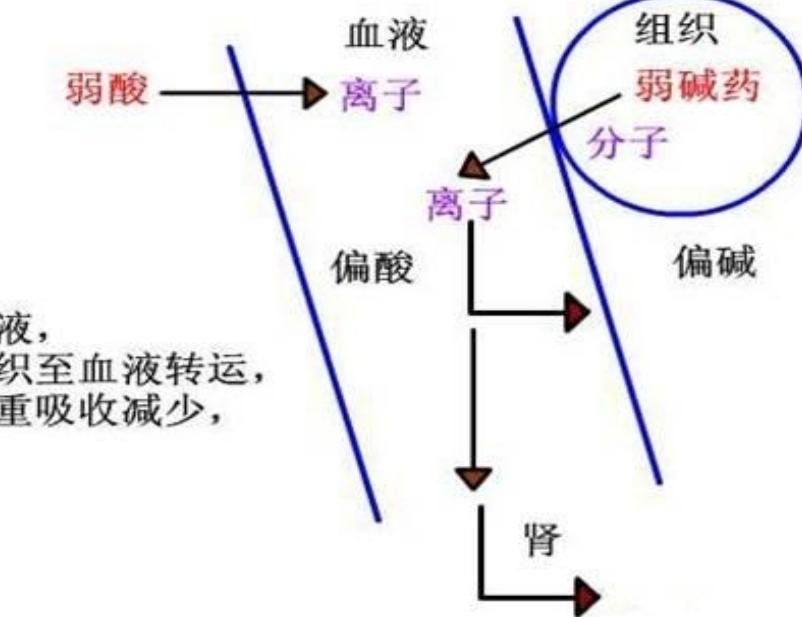
5 特殊屏障

表-药物在血浆蛋白的置换关系

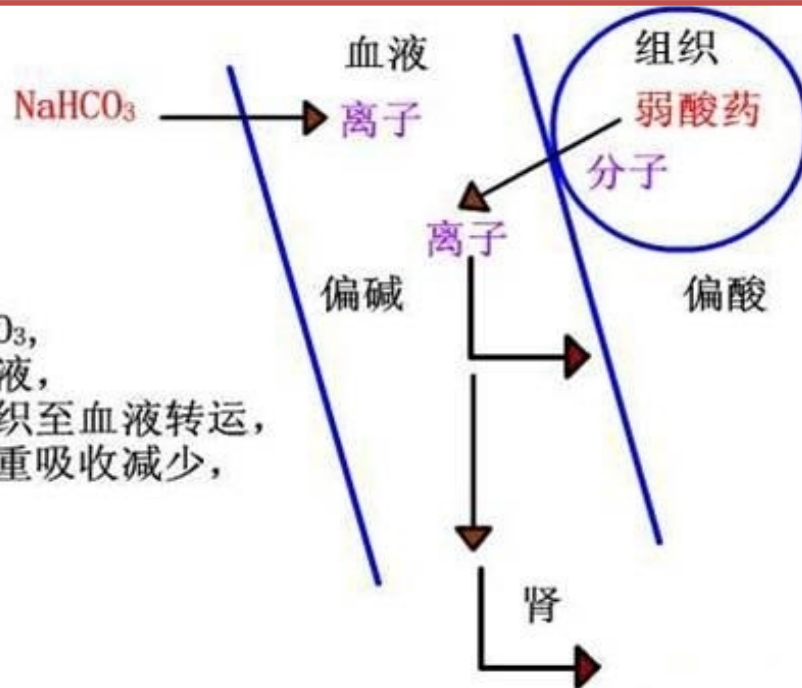
结合率高的药物	被置换的药物	引起后果
长效磺胺类、水杨酸类、保泰松、呋塞咪	磺酰脲类	血糖过低
保泰松、羟布宗、水杨酸类、氯贝丁酯、苯妥英钠	双香豆素、华法林	凝血障碍导致出血
水杨酸类、磺胺类、呋塞咪	甲氨蝶呤	血细胞减少症、血质不调
乙胺嘧啶	奎宁	金鸡钠反应、中性白C减少
呋塞咪	水合氯醛	出汗, 脸潮红, 血压升高
维拉帕米	卡马西平、苯妥英钠	增强两药毒性
水杨酸类	维拉帕米	增强维拉帕米降压效应及其毒性



注：
弱碱药中毒，
给弱酸，
酸化血液、尿液，
促弱碱药由组织至血液转运，
且肾小管对其重吸收减少，
加速其排泄。

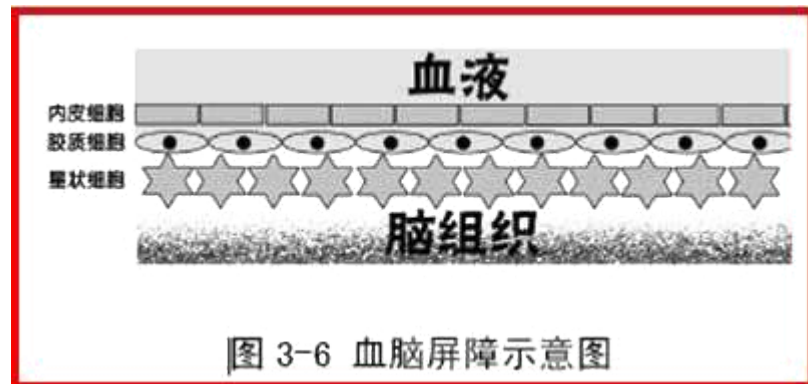


注：
弱酸药中毒，
给弱碱如 NaHCO_3 ，
碱化血液、尿液，
促弱酸药由组织至血液转运，
且肾小管对其重吸收减少，
加速其排泄。



2. 药物的体内过程

血脑屏障



指血-脑之间有一种**选择性阻止**各种物质由血入脑的屏障。它有利于维持中枢神经系统内环境的相对稳定，包括血-脑、血-脑脊液及脑脊液-脑三种屏障。

分子量较大、血浆蛋白结合率较高、极性较大、脂溶性较小的药不易透过此屏障。



2. 药物的体内过程

胎盘屏障

是胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障，其通透性与一般毛细血管无显著差别。

注意：几乎所有药物都能穿透胎盘屏障进入胚胎循环。
故孕妇用药应谨慎，防止造成胎儿中毒或致畸。

有些药物通过胎盘代谢减低活性，但有些药物则增加活性。试验证明，天然或人工合成的肾上腺皮质激素，如皮质醇及泼尼松通过胎盘转化为失活的11-酮衍生物；而地塞米松通过胎盘不经代谢进入胎儿体内。

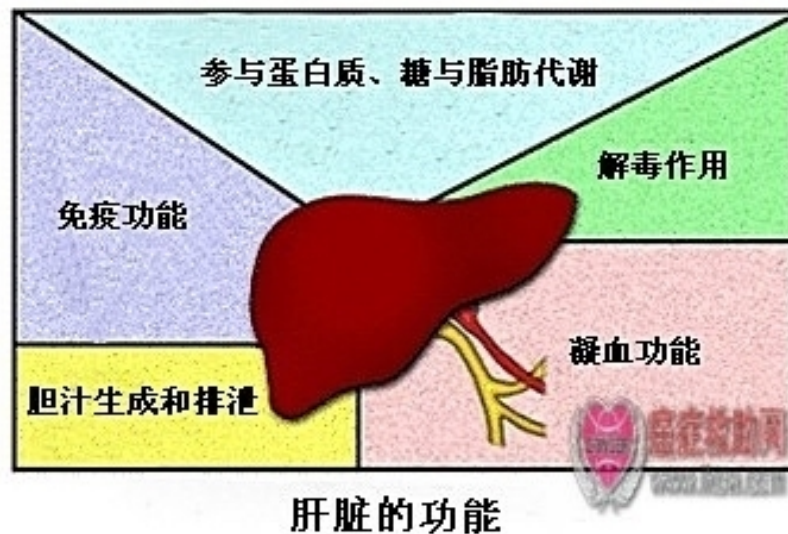
因此治疗孕妇疾病，可用泼尼松；治疗胎儿疾病宜用地塞米松

2. 药物的体内过程

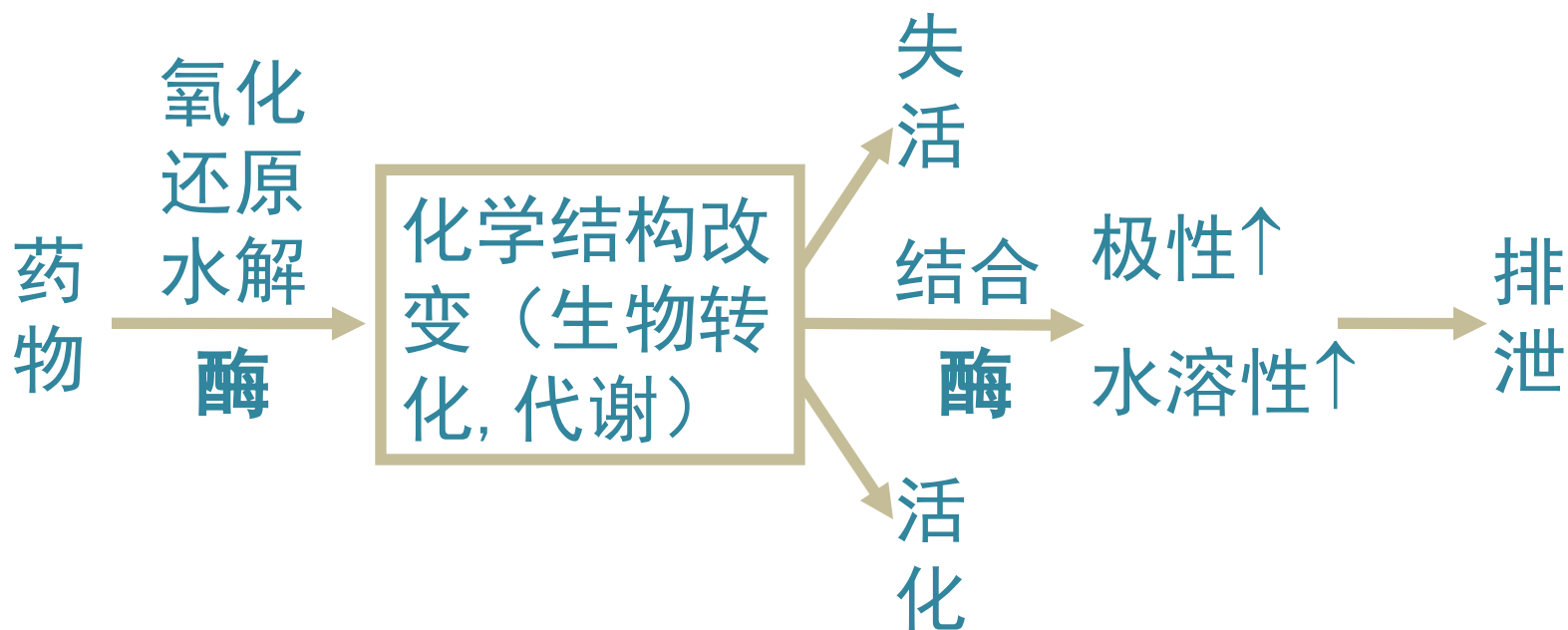
生物转化 (biotransformation)

药物在体内发生的**化学变化**称为生物转化，又称代谢 (metabolism)。

大多数药物主要在肝脏，部分药物也可在其它组织，被有关的酶催化而进行化学变化。



2. 药物的体内过程



生物转化步骤

- 第一步为**氧化、还原或水解反应**。
- 第二步为**结合反应**。



2. 药物的体内过程

药酶 (biotransformation)

药物在肝脏进行生物转化需要酶的参与，简称药酶。药酶分微粒体酶和非微粒体酶两类。

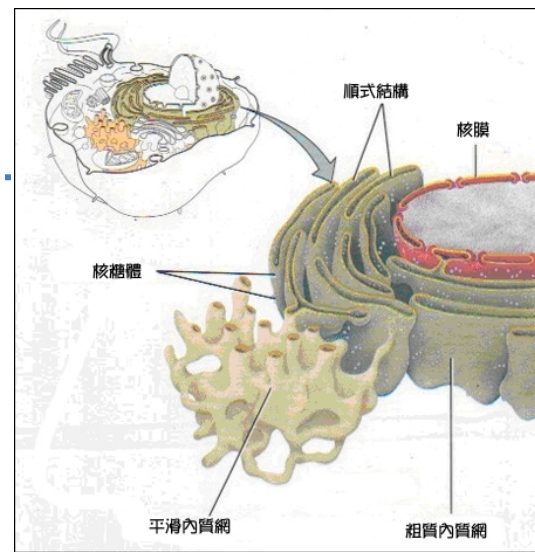
2. 药物的体内过程

微粒体酶

是促进药物生物转化的主要酶系统，主要存在于肝细胞内质网上，又称**肝药酶**。其中主要的氧化酶系是**细胞色素P-450**，由于其与CO结合后的吸收光谱主峰在450nm处而命名。

肝药酶的特点

- **特异性不高**
- **活性和含量是不稳定且个体差异大**
- **药物可影响其活性。**





2. 药物的体内过程

药酶抑制剂

凡能使药酶活性降低或合成减少的药物。它能减慢其他药物的代谢，使药效增强。如：氯霉素、对氨基水杨酸、异烟肼。

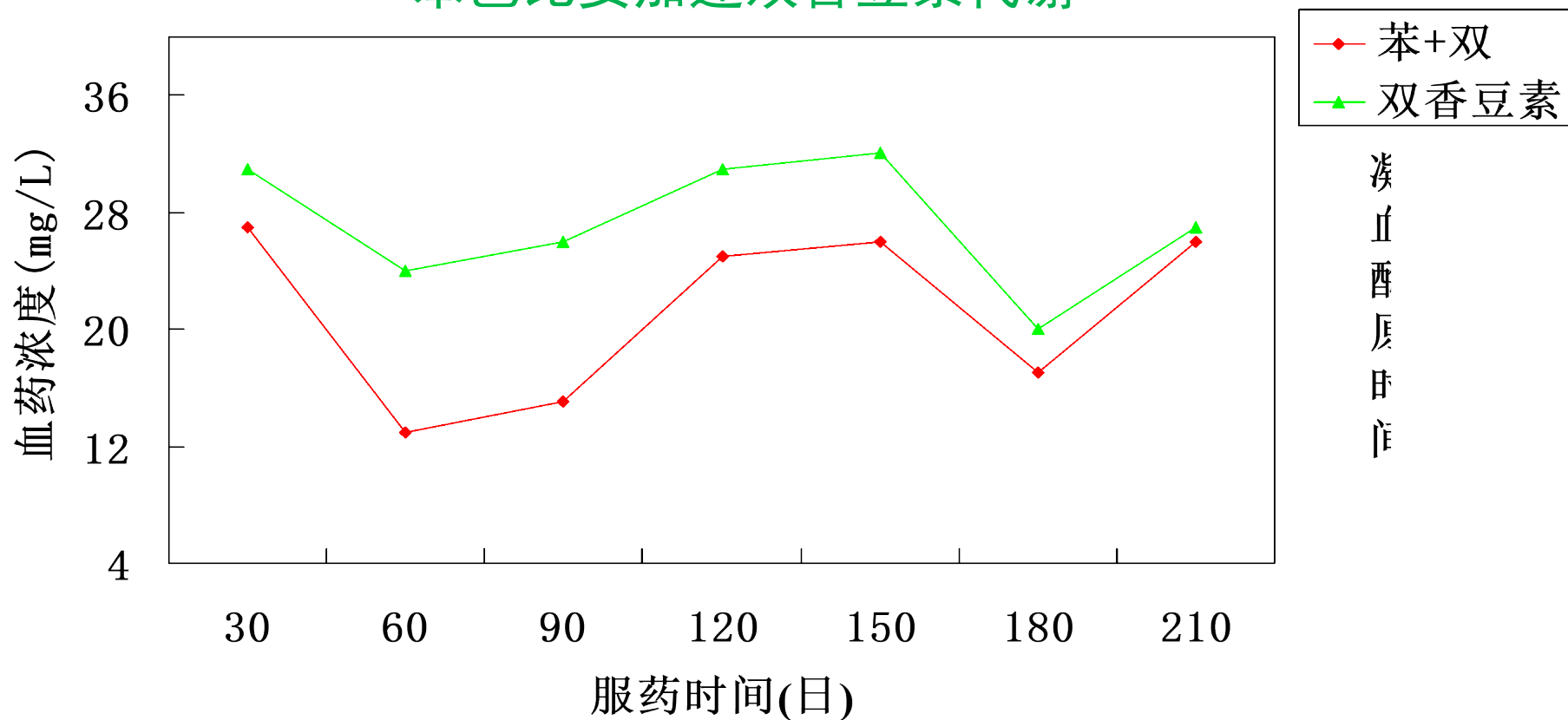
药酶诱导剂

凡能使肝药酶的活性增强或合成加速的药物。它可加速药物自身和其它药物的代谢。如：苯巴比妥、苯妥英、利福平等。

药酶诱导作用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。

2. 药物的体内过程

苯巴比妥加速双香豆素代谢



凝血酶原时间

表 常见的酶诱导剂和酶抑制剂及相互作用

药物种类		受影响的药物
诱导剂	巴比妥类	巴比妥类、氯霉素、氯丙嗪、可的松、香豆素类、洋地黄毒苷、地高辛、阿霉素、雌二醇、保泰松、苯妥英、睾酮
	灰黄霉素	华法林
	保泰松	氨基比林、可的松、地高辛
	苯妥英	可的松、地塞米松、地高辛、茶碱
	利福平	香豆素类、地高辛、糖皮质激素类、美托洛尔、口服避孕药、普萘洛尔、奎尼丁
抑制剂	氯霉素、异烟肼	安替比林、双香豆素、丙磺舒、甲苯磺丁脲
	西咪替丁	氯氮卓、地西洋、华法林
	双香豆素	苯妥英
	去甲替林、口服避孕药	安替比林
	保泰松	苯妥英、甲苯磺丁脲

课堂讨论

一患者服用过量苯巴比妥钠，急症入院；另一癫痫患者在用苯妥英钠治疗期间加用苯巴比妥5天后癫痫再次发作。

课堂讨论：

1. 为了解除病人中毒症状，临床上可采用什么方法加速苯巴比妥钠的排泄？
2. 分析癫痫患者再次癫痫发作可能的原因？





参考答案

1. 给碳酸氢钠**碱化**血液和尿液，减少药物经肾小管重吸收；同时应用**利尿剂**促进药物排泄。
2. 苯巴比妥为肝药酶的诱导剂，使肝药酶活性增加，苯妥英钠在肝脏中代谢加快，血药浓度降低。



2. 药物的体内过程

排泄 (excretion)

药物在体内经吸收、分布、代谢后，以原形或代谢产物经不同途径排出体外的过程称排泄。

挥发性药物及气体可从呼吸道排出，多数药物主要由肾排泄，有的也经胆道、乳腺、汗腺、肠道等排泄。



2. 药物的体内过程

肾排泄

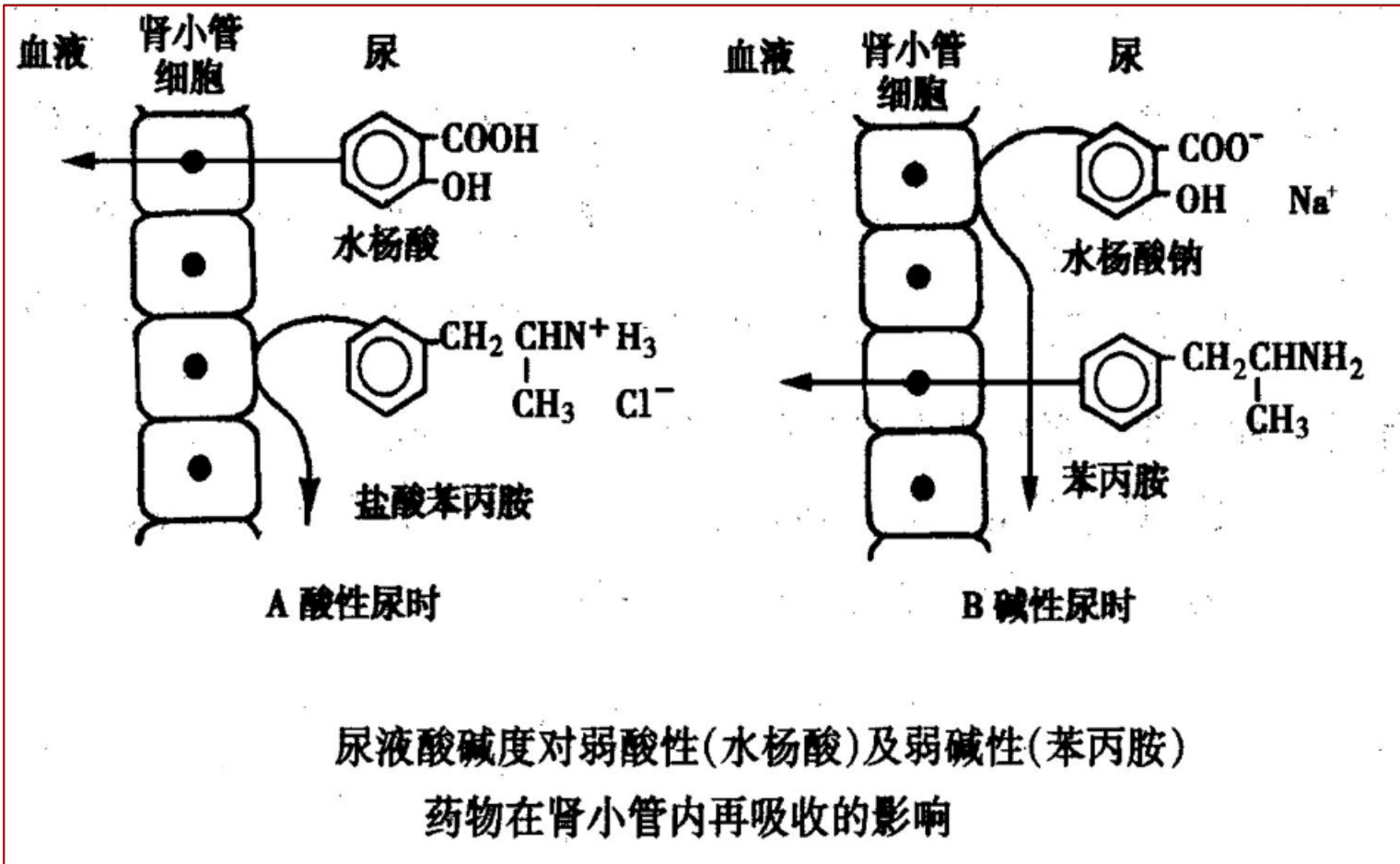
肾是药物排泄最重要的器官。药物及其代谢物经肾排泄，包括肾小球滤过、肾小管分泌及肾小管重吸收三种方式。

影响药物排泄因素:.....

尿量

尿液pH值 尿液pH值的改变可影响药物排泄。尿液偏酸性时，弱碱性药物解离型多，脂溶性低，重吸收少，排泄多，而弱酸性药物则相反。

滤过、分泌、再吸收



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/937126020045006130>