



第二讲

临床药动学与妊娠期合理用药

基础医学院药理学系

汪晖 教授



主要内容

❖ 第2章 临床药动学

❖ 第7章 妊娠期和哺乳期合理用药



第2章

临床药动学

(药物的体内过程)



药物代谢动力学 (药动学, pharmacokinetics)

研究内容

- ❖ 研究药物的吸收、分布、代谢、排泄过程，定性描述药物在体内的变化过程

(absorption, distribution, metabolism, elimination, ADME)

- ❖ 研究体内药物浓度随时间变化的规律，主要以数学模型与公式定量地描述药物随时间改变的变化过程

(Time-effect relationship)



简单扩散 (simple diffusion)

- ❖ 脂溶性药物扩散，依赖膜两侧药物浓度差，借助其脂溶性从高浓向低浓转运，为被动转运，不耗能。绝大部分药物按此方式转运。

离子障 (ion-trapping) 现象

- ❖ 绝大多数药物弱酸性或弱碱性药物。
- ❖ 非解离型（分子状态）的药物脂溶性高，易通过细胞膜脂质层；解离型（离子状态）的药物极性高，不易通过细胞膜，被限制在膜的一侧。



简单扩散 (simple diffusion)

临床意义

- ❖ 影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程。
- ❖ 如用于药物中毒的解救，服用碳酸氢钠，可碱化血液和尿液，促进弱酸性镇静催眠药物苯巴比妥排泄；服用氯化铵，可酸化血液和尿液，促进弱碱性抗高血压药物美卡拉明排泄。

滤过 (filtration)

- ❖ 水溶性药物依赖膜两侧浓度差，借助流体静压或渗透压从高浓向低浓转运，为被动转运，不耗能。
- ❖ 大多数上皮细胞容许药物分子量小于100~150Da通过；大多数毛细血管上皮细胞容许药物分子量小于20000~30000Da通过；脑内的大部分毛细血管壁则无空隙。



载体转运 (carrier-mediated transport)

- ❖ 水溶性需要特殊跨膜蛋白
- ❖ 有选择性、饱和性和竞争性

易化扩散 (facilitated diffusion)

- ❖ 不能逆电化学差转运，不需要能量，为被动转运

主动转运 (active transport)

- ❖ ATP供能或逆电化学差转运，需耗能
- ❖ P-糖蛋白是一重要的主动转运载体



影响药物通透细胞膜的因素

Fick定律： 通透量 = $(C_1 - C_2) \times \text{面积} \times \text{通透系数} \div \text{厚度}$

- ❖ 药 物
 - 解离度
 - 药物分子通透系数（脂溶度）
- ❖ 细胞膜
 - 膜表面积大小
 - 膜两侧药物浓度差
 - 膜厚度
- ❖ 体 液
 - pH 值
- ❖ 血流量



吸收 (absorption)

胃肠道给药

❖ 吸收方式及部位：

口服给药 (peros) 小肠粘膜

舌下给药 (sublingual) 颊粘膜

直肠给药 (perrectum) 直肠粘膜

存在首过消除？

吸收 (absorption)

呼吸道给药

- ❖ 鼻咽部 喷雾剂
- ❖ 小支气管沉积 10 μm 微粒
- ❖ 肺泡吸收 5 μm 微粒

局部给药

- ❖ 产生局部作用，部分全身作用
- ❖ 脂溶性药物也可经皮肤给药而产生全身治疗效果

注射给药

- ❖ 静脉注射 (intravenous injection, *iv*)
- ❖ 静脉滴注 (intravenous infusion, *iv in drop*)
- ❖ 肌肉注射 (intramuscular injection, *im*)
- ❖ 皮下注射 (subcutaneous injection, *sc*)



分布 (distribution)

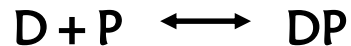
❖ 药物从血循环到达机体各部位和组织的过程。

影响因素

- 血浆蛋白结合率
- 血流速度与器官大小
- 与组织蛋白结合
- 体液pH与药物解离度
- 屏障组织

分布 (distribution)

血浆蛋白结合率



- ❖ 取决于药物游离浓度、血浆蛋白量、药物与血浆蛋白亲和力。
- ❖ 弱酸性药物与白蛋白结合，弱碱性药物与白蛋白、脂蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白结合。
- ❖ 结合型药物无活性，不能跨膜转运。
- ❖ 高蛋白结合率 = 低表观分布容积 / 低排泄功能
- ❖ 药物与血浆蛋白结合的特异性低，易发生竞争性置换的药物相互作用，如华法林和保泰松。

高血浆蛋白结合率的药物易发生药物相互作用！

分布 (distribution)

器官血流速度与器官大小

❖吸收的药物通过血循环迅速向全身组织输送，首先向血流速度大的器官分布。如硫喷妥钠存在再分布（redistribution）。

与组织蛋白结合

❖药物与某些组织细胞成分具有特殊亲和力，使这些组织中药物浓度高于血浆游离药物浓度，使药物的分布具有一定的选择性。如：碘、钙、氯喹、庆大霉素。



分布 (distribution)

体液 pH 与药物解离度

- ❖弱酸性药物：胞外 > 胞内
- ❖弱碱性药物：胞内 > 胞外
- ❖如：临床抢救巴比妥类药物中毒

屏障组织

- ❖血脑屏障 (blood-brain barrier)
- ❖胎盘屏障 (placental barrier)
- ❖血眼屏障 (blood-eye barrier)

代谢 (metabolism) 或生物转化 (biotransformation)

❖ 药物在体内所发生的化学结构改变。

I 相反应

- 氧化、还原和水解反应。
- 代谢失活，增加极性。少数代谢活化，毒性增加。

II 相反应

- 结合反应。
- 与葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸结合。
- 极性进一步增加。



代谢酶

主要酶系：细胞色素P450酶系统

(cytochrome P450 enzymatic system, CYP)

- ❖ 为亚铁血红素 - 硫醇盐蛋白超家族
- ❖ 主要存在于微粒体和线粒体中
- ❖ 据氨基酸序列同一性分为17个家族和许多亚家族
- ❖ 受多因素影响，药物个体差异大
- ❖ 肝药酶诱导/抑制剂和药物代谢的诱导/抑制作用



代谢 (metabolism) 或生物转化 (biotransformation)

II 相反应

转移酶活性

反应基团: $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$

药物 \rightarrow 第一相代谢产物 \rightarrow 第二相代谢产物

第二相: 非活性产物 (绝大多数)



排泄 (excretion)

❖ 药物原形或其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的转运过程。

肾脏排泄

➤ 肾小球滤过¹

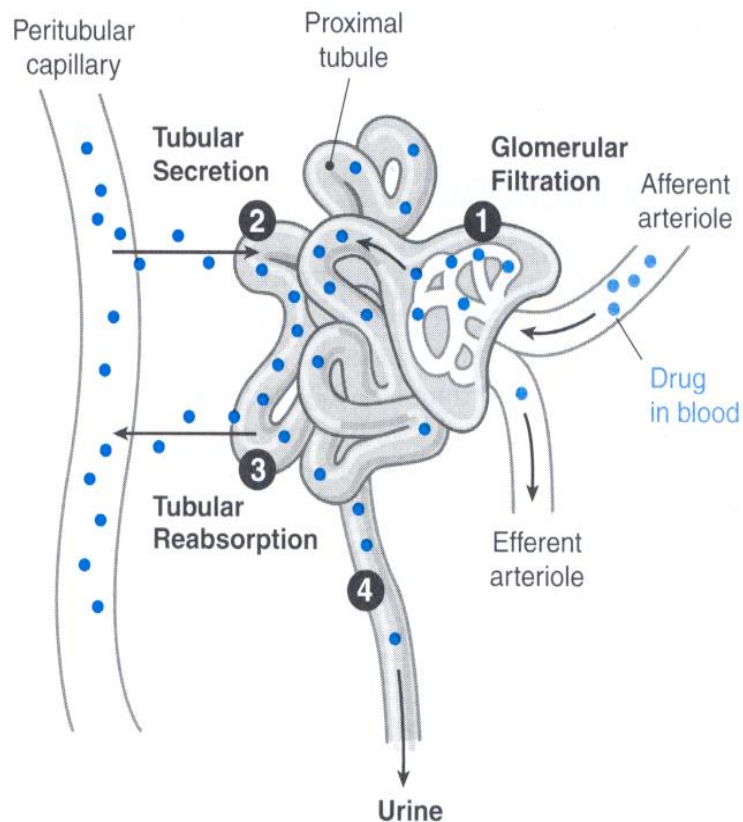
受血浆蛋白影响

➤ 肾(近曲)小管分泌²

非特异性转运 主动转运

➤ 肾(远曲)小管重吸收³

被动扩散 尿液pH



排泄 (excretion)

由肾小管主动分泌排泄的常用药物

❖ 酸性药物离子（阴离子）：

磺舒、青霉素、吲哚美辛、乙酰唑胺、阿司匹林、呋塞米、头孢噻啶、甲氨蝶呤、磺吡酮、水杨酸和噻嗪类利尿药。

❖ 碱性药物离子（阳离子）：

阿米洛利、吗啡、5-羟色胺、季胺类药、组胺、奎宁、多巴胺、哌替啶、妥拉苏林、氨苯蝶啶和阿的平等。



排泄 (excretion)

消化道排泄

- 自血浆被动扩散 (尤血浓高)
- P-糖蛋白外排作用
- 肝肠循环 (hepatoenteral circulation)
如：强心苷中毒 — 考来烯胺抢救

其他途径排泄

- 汗液、唾液、泪液、乳汁等

第7章

妊娠期和哺乳期合理用药

妊娠期、分娩期、哺乳期



妊娠期母体药动学特征

吸收

- ❖口服吸收慢、少、持久
- ❖胃酸分泌减少
- ❖胃肠排空、蠕动减慢

分布

- ❖血浆总药浓降低，结合型减少，游离型增加
- ❖血容量、体液量增加
- ❖白蛋白减少
- ❖配体增加



妊娠期母体药动学特征

代谢

- ❖ 肝药酶活性变化不一
- ❖ 部分药物代谢增加（苯妥英钠）
- ❖ 我们的研究结果（动物）：
CYP1A1↑
CYP3A4↓ GST↓
CYP2E1 → UDPGT→

排泄

- ❖ 早期心博量↑ → 肾血流量↑ 排泄↑
- ❖ 晚期肾动脉受压 → 肾血流量↓ 排泄↓



妊娠期胎儿药动学特点

吸收

❖羊水肠道循环

分布

❖胎肝、脑、心脏中游离浓度高

避免静脉给药

肝、脑体积大，脂性大，且20~40%药从脐静脉经静脉导管直接进入下腔静脉



妊娠期胎儿药动学特点

代谢

- ❖ 部位 — 胎肝、肾上腺等
- ❖ 活性 — 比成人低
- ❖ 可致某些药物浓度高于母体，代谢产物活性或毒性增加。

排泄

- ❖ 肾小球滤过率低，排泄慢
- ❖ 水溶性代谢产物在体内蓄积（如沙利度胺事件）



胎盘的作用

药物转运功能

- ❖ 部位：血管合体膜
- ❖ 方式：简单扩散、主动转运、胞饮、滤过

影响因素

- ❖ 胎盘 — 膜厚度、膜表面积、胎盘血流量
- ❖ 药物 — 脂溶性、分子量、解离度、蛋白结合力



胎盘的作用

药物代谢功能

- ❖存在多种亚型药物代谢酶，能代谢内源物(如甾体类激素)和外源物(环境毒物、药物)等。
- ❖地塞米松不经胎盘代谢，用于治疗胎儿疾病；泼尼松经胎盘代谢活性降低，用于治疗孕妇疾病。



妊娠期合理用药

不同妊娠时期用药特点

妊娠早期（0~12周）

- 0~2周 “全”或“无”现象 → 流产
- 3~12周 主要器官形成期 → 器官畸形

妊娠中后期（13周~足月）

- 骨、牙、生殖及神经系统形成期 → 器官畸形
- 主要器官继续发育 → 生长发育迟缓



对胎儿有害的药物

药 物	不良 影响
甲氮蝶呤	多发畸形
环孢酰胺	多发畸形
氯霉素	灰婴儿综合征的危险性增高
氯磺丙脲, 甲苯磺丁脲	新生儿低血糖、畸形率上升
可的松	腭裂机率上升
卡那霉素	听力、肾损害
巴比妥类、地西洋	长期用药新生儿对药物有依赖性
四环素	牙齿、骨骼发育受损
氯喹	视网膜损害
三甲双酮	骨畸形、小头畸形
碳酸锂	心血管畸形
乙醇	长期量大可产生骨畸形、智力障碍、胎儿酒精综合征
碘剂	先天性甲状腺肿大、甲状腺功能低下
美沙酮、海洛因	长期应用新生儿对药物有依赖性
甲睾酮	女性胎儿男性化
抗雄性激素	男性胎儿女性化
炔雌酮、炔诺酮	女性胎儿男性化
己烯雌酚	苗勒管发育障碍、阴道腺癌阴道、宫颈透明细胞癌
苯妥英钠	唇裂、腭裂
四环素	牙龄、骨骼发育障碍
丙硫氧嘧啶	先天性甲状腺肿大
沙利度胺	海豹肢畸形
三甲噻唑烷二酮	先天多发畸形
双香豆素类	鼻畸形、眼损害、智力发育障碍、心脏畸形、流产、死胎、耳聋
苯环利定	不育症
异维 A 酸	耳畸形、腭畸形
三环类抗抑郁症药	血细胞损害

药物对胎儿危害的分类标准

- A: 动物实验和临床观察未见对胎儿有危害，最安全；
- B: 动物实验显示对胎仔有危害，但临床研究未能证实；
- C: 仅在动物实验证实对胎仔有致畸或杀胚胎作用，但在人类缺乏研究资料证实；
- D: 临床有一定资料表明对胎儿有危害，但疗效肯定，又无替代药；
- X: 证实对胎儿有危害，禁用。



妊娠期合理用药

用药原则

❖ 尽量少用，单用

❖ 避免用新药

❖ 必要时终止妊娠



妊娠期合理用药

妊娠期常用药物

❖ 抗感染药

细菌感染 —— PG

真菌感染 —— 克霉唑、制霉菌素

寄生虫感染 —— 甲硝唑(?)、氯喹

❖ 强心、抗心律失常、抗高血压药大多安全

❖ 抗惊厥药 —— $MgSO_4$

❖ 平喘药 —— β_2 受体激动药、氨茶碱

❖ 降血糖药 —— 胰岛素

❖ 肾上腺皮质激素 —— 泼尼松

❖ 性激素类药 —— 保胎用黄体酮（少量、短时）



分娩期合理用药

❖ 镇痛药 哌替啶

❖ 麻醉药 采用局麻或硬膜外麻

❖ 引产和促分娩药 缩宫素

❖ 治疗早产药

直接抑制子宫收缩 $MgSO_4$ 、沙丁胺醇、硝苯地平

PG合成酶抑制剂 地诺前列酮



分娩期合理用药

❖防治子痫抽搐药 —— MgSO_4

作用机制

- 肌松作用：与 Ca^{2+} 拮抗，阻断N-M接头
- 扩管作用：促进血管内皮 PGI_2 合成，扩管降压
- 中枢抑制：降低依赖 Mg^{2+} -ATP酶，减轻脑水肿

毒性反应与抢救

- 毒性反应 抑制心脏、呼吸、膝反射消失
- 观察指标 膝反射、呼吸、尿量
- 抢救措施 葡萄糖酸钙、吸 O_2 、人工呼吸等



哺乳期合理用药

药物经母乳进入新生儿的量取决于：

- 药物分布到母乳中的数量（一般1~2%）
- 与分子量、解离度、脂溶性、弱碱性有关
- 新生儿从母乳中摄入的药量

新生儿特点：

- 白蛋白少，代谢活性低，排泄能力弱



哺乳期禁用和慎用药物

哺乳期禁忌用

慎用

甲氨蝶呤 长春碱 环磷酰胺 卡铂 顺铂 氟尿
嘧啶 曲唑酮 甲红霉素 甲硝唑 噻洛芬酸 氟
卡尼 氟司唑喃 四环类抗抑郁症药 硝硫氰胺类
氟马西尼 苯二氮草类 阿普唑仑 培多普利 西
拉普利 喹那普利 非洛地平 尼卡地平 莫索尼
定 甲吲洛尔 波吲洛尔 尼索地平 长春西汀
尼莫地平 去氢萘脂类 莫西富利 环孢素 A 普
美孕酮 去氧孕酮 达那唑 噻氯匹定 阿佐塞米
奥美拉唑 伊曲康唑 特比萘芬 罗沙前列醇 莫
匹罗星软膏