

# 药物代谢动力学

---

## 教程

主编 □ 刘晓东 柳晓泉



江苏凤凰科学技术出版社

# 药物代谢动力学

---

## 教 程

主 编 刘晓东 柳晓泉  
副主编 陈西敬 杨 劲 陈卫东  
编写人员 (以姓氏笔画排序)  
任欣怡 刘 李 刘晓东 杨 劲  
何 华 陈卫东 陈西敬 赵 娣  
柳晓泉 程远国

## 图书在版编目(CIP)数据

药物代谢动力学教程/刘晓东,柳晓泉主编. —南京:江苏凤凰科学技术出版社, 2015. 7

ISBN 978-7-5537-4350-9

I. ①药… II. ①刘…②柳… III. ①药物代谢动力学—教材 IV. ①R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 073256 号

## 药物代谢动力学教程

---

主 编 刘晓东 柳晓泉  
责任编辑 陈 静  
责任校对 郝慧华  
责任监制 刘 钧

---

出版发行 凤凰出版传媒股份有限公司  
江苏凤凰科学技术出版社  
出版社地址 南京市湖南路1号A楼, 邮编: 210009  
出版社网址 <http://www.pspress.cn>  
经 销 凤凰出版传媒股份有限公司  
照 排 江苏凤凰制版有限公司  
印 刷 南京玉河印刷厂

---

开 本 787 mm×1092 mm 1/16  
印 张 23.5  
字 数 580 000  
版 次 2015年8月第1版  
印 次 2015年8月第1次印刷

---

标准书号 ISBN 978-7-5537-4350-9  
定 价 55.00 元

---

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

# 前 言

药物代谢动力学(又称药代动力学、药物动力学或药动学)是定量研究药物在体内吸收、分布、排泄和代谢规律的一门学科。药物进入体内后,经过吸收进入血液,并随血流进入靶组织与受体结合,从而产生药理作用,作用结束后,还须从体内消除。通过在实验的基础上建立数学模型,求算相应的药物代谢动力学参数后,可以定量预测药物的体内过程。新药和新制剂均需要进行动物和人体试验,了解其药物代谢动力学过程。通过药物代谢产物和代谢过程,人们可以发现生物活性更高、更安全的新药。因此,在创新研制过程中,药物代谢动力学研究在评价新药中与药效学、毒理学研究处于同等重要的地位。药物代谢动力学也是临床医学的重要组成部分。

中国药科大学药物代谢动力学研究中心为本科生、研究生开设《药物代谢动力学》课程已有三十多年的历史,《药物代谢动力学教程》是在原《药物动力学教学讲义》和《药物代谢动力学》基础上,经多年修正、拓展而成的。全书十七章,分别为概述、药物体内转运、药物的代谢研究、药物代谢动力学经典理论、非线性药物代谢动力学、非房室模型的统计矩方法、生物利用度和生物等效性评价、临床药物代谢动力学、药代动力学与药效动力学结合模型、创新药物的非临床药代动力学研究、生理药物代谢动力学模型及其实践、手性药物的药物代谢动力学、生物技术药物的药代动力学研究、药物转运体、药物代谢酶、药物相互作用、药物代谢动力学计算软件及其原理。

本书编著者均是长期工作在药物代谢动力学教学和研究第一线的教师。因此,本书的实践性与理论性较强,可作为高年级本科生、硕士生教材使用,也可作为从事药物代谢动力学研究及相关科研人员的参考书。

编 者

2015年3月于南京

# 目 录

第一章 概述	001
第二章 药物体内转运	003
第一节 概述	003
第二节 药物跨膜转运及其影响因素	003
第三节 药物的吸收	006
第四节 药物的分布	011
第五节 药物的排泄	016
第三章 药物的代谢研究	019
第一节 药物代谢方式及代谢后的活性变化	019
第二节 药物代谢的部位和代谢酶	023
第三节 影响药物代谢的因素	027
第四节 药物代谢研究常用的方法	034
第五节 药物代谢研究在新药研发中的作用	040
第四章 药物代谢动力学经典理论	043
第一节 房室模型基本原理	043
第二节 一房室模型	049
第三节 多房室模型	059
第五章 非线性药物代谢动力学	065
第一节 非线性药物消除	065
第二节 米氏参数的估算方法	069
第三节 非线性药物消除的个体化给药	070
第四节 非线性药物吸收	071
第五节 非线性药动学的研究进展	074

<b>第六章 非房室模型的统计矩方法</b> .....	077
第一节 非房室模型参数的定义和计算公式.....	077
第二节 生物利用度.....	079
第三节 清除率.....	079
第四节 MRT 和半衰期的关系.....	080
第五节 吸收动力学.....	081
第六节 稳态表观分布容积.....	081
第七节 药物代谢分数求算.....	084
第八节 稳态浓度(坪浓度)的计算.....	085
第九节 预估到达稳态浓度的时间.....	085
第十节 非房室模型和房室模型的优缺点比较.....	085
<b>第七章 生物利用度和生物等效性评价</b> .....	087
第一节 概述.....	087
第二节 生物利用度及生物等效性试验工作流程和指导原则.....	092
第三节 生物等效性评价的统计学方法.....	099
第四节 缓控释制剂的生物等效性评价.....	101
第五节 特殊药物的生物等效性研究.....	108
<b>第八章 临床药物代谢动力学</b> .....	118
第一节 概述.....	118
第二节 特殊人群的药物代谢动力学.....	120
第三节 新药的临床药物代谢动力学研究.....	124
第四节 群体药物代谢动力学.....	127
第五节 临床药物相互作用研究.....	133
第六节 药物基因组学研究.....	136
<b>第九章 药代动力学与药效动力学结合模型</b> .....	141
第一节 概述.....	141
第二节 药效学模型.....	142
第三节 药代动力学与药效动力学结合模型分类和选择.....	146
第四节 直接效应的药代动力学与药效动力学结合模型.....	148
第五节 间接效应的药代动力学与药效动力学结合模型.....	154
第六节 药代动力学与药效动力学结合模型的应用.....	157
<b>第十章 创新药物的非临床药代动力学研究</b> .....	169
第一节 非临床药代动力学研究的目的和意义.....	169

第二节	非临床药代动力学研究的内容和方法	170
第三节	新的缓、控释制剂的非临床药代动力学研究的内容与方法	182
第十一章	生理药物代谢动力学模型及其实践	184
第一节	概述	184
第二节	药物在组织中的命运	184
第三节	整体生理药物代谢动力学模型的建立	191
第四节	种属间比放	194
第五节	生理药物代谢动力学模型的应用	199
第十二章	手性药物的药物代谢动力学	212
第一节	概述	212
第二节	手性药物的生物活性	212
第三节	药物代谢动力学立体选择性	216
第四节	临床用药复杂和对新药研究的影响	225
第十三章	生物技术药物的药代动力学研究	234
第一节	概述	234
第二节	生物技术药物非临床药代动力学研究的内容和方法	237
第三节	生物技术药物的非临床药代动力学研究	245
第四节	生物技术药物的临床药代动力学研究	260
第十四章	药物转运体	263
第一节	概述	263
第二节	ABC 家族药物转运体	263
第三节	有机阴离子转运肽	276
第四节	多功能有机阳离子转运体	281
第五节	有机阴离子转运体	287
第六节	肽转运体(PEPTs)	289
第十五章	药物代谢酶	292
第一节	概述	292
第二节	细胞色素 CYP450	292
第三节	II 相代谢酶	313
第十六章	药物相互作用	320
第一节	概述	320
第二节	药物代谢抑制	320

第三节	药物代谢诱导	327
第四节	体内药物代谢的相互作用的预测	337
第五节	新药药物相互作用研究	347
<b>第十七章</b>	<b>药物代谢动力学计算软件及其原理</b>	<b>355</b>
第一节	常用药物代谢动力学计算软件	355
第二节	药物代谢动力学数据模型拟合方法和软件的选择	357
第三节	经典房室模型的特点和模型的选择	363
第四节	房室模型拟合的影响因素	364
第五节	有关药物代谢动力学参数的几个概念	367
第六节	特殊数据的处理	368



# 第一章 概述

## 一、什么是药物代谢动力学

药物进入机体后,出现两种不同的效应。一种是药物对机体产生的生物效应,包括药物对机体产生的治疗作用和不良反应,即药效学(pharmacodynamics)和毒理学(toxicology)。另一种是机体对药物的作用,包括药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion),即ADME。药物代谢动力学(pharmacokinetics)是定量研究药物在生物体内吸收、分布、排泄和代谢(简称体内过程)规律的一门学科。在实验的基础上,通过建立数学模型,并求算药物代谢动力学参数,实施药物的体内过程预测。无论是新化学实体和新制剂研制,还是药物临床应用与评价均需开展药物代谢动力学研究,以充分了解其药物代谢动力学规律。

## 二、药物代谢动力学研究与其他学科的关系

药物代谢动力学研究成果在医学等相关学科中得到广泛地应用。

### 1. 在临床及药物治疗学中的应用

一般情况下药物疗效/毒性与血药浓度的关系比与剂量的关系更为密切,如何调节血药浓度以控制药物的疗效或降低毒性成为临床药物治疗的关注问题,在临床上形成重要的研究方向——临床药物代谢动力学(clinical pharmacokinetics)。临床药物代谢动力学主要研究成就之一就是利用药物代谢动力学模型,定量预测血药浓度,制订临床给药方案(dosage regimen)或对某些临床现象做出合理的解析。因此,临床药物代谢动力学在药物临床给药方案的制订和治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)方面得到广泛地应用。药物体内过程因受到遗传基因变异的影响,它也是遗传药理学(pharmacogenetics)研究的内容。

药物作用有时受到生物节律的影响,如5-氟尿嘧啶体内的代谢酶——二氢嘧啶脱氢酶存在昼夜变化,一些疾病如冠脉梗死、心绞痛和哮喘等在一天24h内的发病概率也是不同的。由于生物时辰节律的存在,药物与机体的相互作用呈现时辰变化,出现了时辰药理学(chronopharmacology)、时辰药物代谢动力学(chronopharmacokinetics)和时辰治疗学(chronotherapy)、时辰毒理学(chronotoxicology)等研究课题。它们的研究引申出关于抗高血压、平喘、激素、抗肿瘤和免疫调节等药物时辰治疗学的概念,有助于调整给药时间,使之与生物节律和疾病节律相适应,达到增加疗效、降低毒副作用的目的。哮喘病人在夜间比白天的病情重,服用茶碱后的代谢节律表明,血药浓度白天比夜间高,这与哮喘病情变化的节律相吻合,通过调整剂量可以解决这一问题。又如氨基苷类抗生素通常12h一次,时辰药物代谢动力学研究表明,该药主要经肾排泄,并对肾和听神经有一定毒性,该药物的白天浓度低、夜间浓度高。利用时辰问题调整用药剂量,势必会减低毒性,但不降低抗菌作用。类似地如5-氟尿嘧啶等抗肿瘤药物采用时辰治疗,可以改善病人的生活质量,降低其毒副作用。

### 2. 在基础药理学中的应用

药物代谢动力学是基础药理学的重要组成部分。它的研究成果除直接应用于医药科学实

践外,还可以充实基础药理学,深化人们对药物作用的认识,促使药理学新理论和新概念的发现。如药物体内蓄积问题过去认为是药物本身属性,通过药物代谢动力学研究发现它还取决于给药方案,特别是给药间隔、时间等因素。同时检测药物浓度和效应(包括毒性),将药物代谢动力学和药效动力学结合研究(药动学-药效学结合模型),以动态分析浓度、效应和时间三者关系。基于药物代谢动力学模型和疾病的病理生理过程结合,形成新的研究方向机制性药动学-药效学结合模型。该模型可以定量地表述药物与效应的真实连接,包括实际的生理、病理过程和药理学过程。理论上,该模型可以进行:①用体外结果对体内的效应进行预测;②动物间的药物效应预测;③由正常人的结果对病人的临床疗效预测;④个体间和个体内的临床效应的变异预测。将药物代谢动力学研究成果用于毒理学研究中,形成交叉研究领域——毒代动力学(toxicokinetics, TK)。

### 3. 在药剂学中的应用

好的药物必须有好的剂型方能发挥好的疗效。事实上,含量相同的同类药物制剂,往往因制造厂商不同,其吸收速率与程度(合称为生物利用度)不同,导致疗效不同。因此制剂的研究只有同步研究其药物吸收程度和速率,才能保证其质量。制剂生物利用度研究已成为新制剂的重要内容。此外,对于在体内停留时间短的药物,通过将其制成控释、缓释制剂,以达到减少给药次数、方便病人服药的目的。药物代谢动力学研究成为生物药剂学(biopharmaceutics)研究的基础。其中基于药物与胃肠道黏膜间相互作用形成的生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)以及随后形成的基于药物体内处置的生物药剂学分类系统(biopharmaceutics drug disposition classification system, BDDCS)已经成为体内外相关性研究、食物药物相互作用研究、药物制剂处方筛选和药物制剂评价中广泛使用的预测模型。

### 4. 在药物化学中的应用

药物的体内过程取决于药物的化学结构。通过对药物体内过程与化学结构的关系研究,建立药物代谢动力学、药效学与药物化学结构的相关关系,有助于设计体内过程合适的、疗效长的新药。如抗生素氨苄西林在胃酸的 pH 下稳定,但吸收不好,生物利用度只有 30%~50%,而在苯环上引入羟基形成阿莫西林后生物利用度可达 90%。代谢产物结构及其活性研究,有助于发现新的药物。如抗组胺药特非那定有很好的抗过敏作用,而无中枢镇静作用,但该药高剂量时,导致心电图的 Q-T 延长,已有死亡报道。该药在体内代谢主要是由 CYP3A4 介导的,与红霉素、氟康唑等 CYP3A4 抑制剂合用,心脏毒性更容易发生,因此该药已被淘汰。而其活性代谢产物非索那定在体内不经 CYP3A4 酶代谢,心脏毒性作用明显降低,仍然表现类似活性,已替代特非那定上市。类似通过对雷诺他定代谢产物活性研究,得到了活性更强的抗组胺药物地洛他定。对地西洋的代谢产物研究,得到了系列活性代谢物,这些产物多数已作为药物上市。一些药物在体内代谢过程中形成活性中间产物或毒性代谢产物,通过对药物的代谢途径和代谢致毒机制研究,经化学结构改造,避开可能形成毒性中间产物或代谢物的代谢途径,以降低药物的毒性。

### 5. 与其他领域的关系

药物对于机体来说,是一种外来化学异物,其体内过程研究同样适合于外来化学异物(如毒物、食品添加剂、化妆品等)研究。因此,药物代谢动力学与环境科学、工业毒理学、农药研究、食品科学、法医学、军事毒理学等学科存在密切关系。

(刘晓东)

## 第二章 药物体内转运

### 第一节 概述

服药后,药物从给药部位吸收(absorption)进入血液,随血流分布(distribution)到相应的组织中,发挥药效或毒性。多数药物在肝脏等组织中发生代谢(metabolism)。药物及其代谢物经胆汁和肾脏排泄(excretion)出体外。药物代谢和排泄过程合称药物消除(elimination)。药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,统称为体内过程,又称药物处置(disposition),缩写为 ADME。静脉注射给药,药物直接进入血液,不存在吸收过程。药物体内过程可用图 2-1 形式描述,药物在体内过程自始至终都处于动态变化之中,药物在体内的命运是这些过程的综合结果。

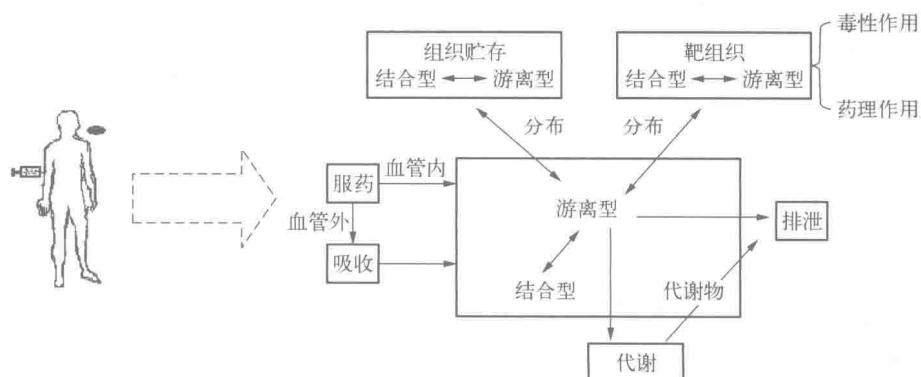


图 2-1 药物在体内过程

### 第二节 药物跨膜转运及其影响因素

药物吸收、分布、代谢和排泄均涉及跨膜转运问题。因此,了解药物跨膜转运机制及其影响因素是十分重要的。

#### 一、生物膜

生物膜主要由脂质、蛋白和多糖组成。该脂膜呈液态骨架,脂质形成一系列双分子层,蛋白质镶嵌在其中,蛋白质多为物质转运的载体(transporter)、受体或酶,担负着物质转运或信息传递任务。此外,在膜中还存在着一些孔道,使一些小分子化合物如水和尿素等通过。生物膜的脂质特性,使得一些药物可以溶于脂膜中,顺浓度差,从膜的一侧向另一侧转运。不同种属动物,甚至同一动物不同组织的生物膜组成往往是不同的,这是构成组织具有各自转运特性的物质基础。

## 二、药物的跨膜转运方式

常见药物跨膜转运有以下几种类型：

### 1. 被动扩散(passive processes, passive diffusion)

大多数药物是通过这种方式转运的,即借助于在生物膜中的脂溶性顺浓度差实施药物跨膜转运。这种转运方式有以下特点:

(1) 顺浓度梯度转运,即药物从膜高浓度的一侧向低浓度的一侧转运,其转运速度与浓度差成正比,无需能量。当两侧浓度相等时,达到动态平衡。可以用 Fick 定律描述药物的转运速率( $dM/dt$ )。

$$dM/dt = -P \cdot A \cdot \Delta c / \Delta X \quad (2-1)$$

式中,  $A$  为扩散膜的面积,  $\Delta X$  为膜厚度,  $\Delta c$  为膜两侧药物浓度差,  $P$  为药物的通透性系数(permeability)。

(2) 药物跨膜转运无选择性。药物跨膜转运速率只与其脂溶性大小及通透性系数( $P$ )有关。

(3) 药物跨膜转运无饱和现象。

(4) 药物跨膜转运无竞争性抑制作用。

药物的脂溶性大小往往与药物的离子化程度有关。多数药物是有机酸或有机碱,通常只有非离子型的药物才能跨膜转运,其浓度差也是指非离子型药物。因此,膜两侧 pH 和药物  $pK_a$  决定了药物的离子化程度和药物的转运方向。可用 Henderson-Hasselbalch 方程计算离子型药物浓度( $c_i$ )和非离子型药物浓度( $c_m$ )比值。

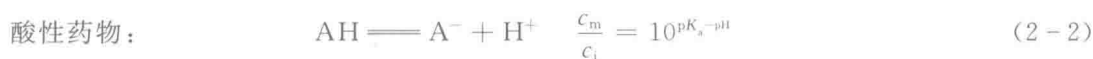


图 2-2 比较了几种不同  $pK_a$  值的酸性和碱性药物的非离子型分数与体系中 pH 的关系。图 2-3 比较了几种酸性药物和碱性药物在胃、十二指肠、空肠和回肠中非离子型分数。可见药物在胃肠道不同的部位,其非离子型分数不同。

一些酸性很弱的药物如戊巴比妥的  $pK_a > 7.0$ ,在 pH 1~8 范围内,主要呈非离子型,该药物的吸收不受 pH 的影响。对于  $pK_a$  在 2.5~7.5 之间的药物,它的解离受到 pH 影响较大。pH 的改变直接影响药物的吸收速度。如水杨酸的  $pK_a$  为 2.95,在小肠中主要以离子形式存在,而戊巴比妥主要以非离子型存在。一些  $pK_a > 7.5$  的碱性药物如维拉帕米在肠道中主要以离子型存在。

膜两侧的 pH 不同往往会改变药物的转运方向。如丙戊酸的  $pK_a = 4.6$ ,利用 Henderson-Hasselbalch 方程算得在血浆(pH 7.4)侧非离子型与离子型药物浓度比为 1:631,而在胃液(pH 1.7)侧非离子型与离子型药物浓度比为 1:0.001,在这种情况下在胃中药物主要从胃侧向血浆侧转运。而对于弱碱性药物,如厄洛替尼的  $pK_a = 5.42$ ,则出现相反的结果,即在血浆(pH 7.4)侧非离子型与离子型药物浓度比为 1:0.01,而在胃液(pH 1.7)侧非离子型与离子型药物浓度比为 1:5248,即在胃液中几乎全部以离子型存在,而在血浆中主要以非离子型存在,此时药物不但不从胃中吸收,反而可能由血浆向胃液侧转运。

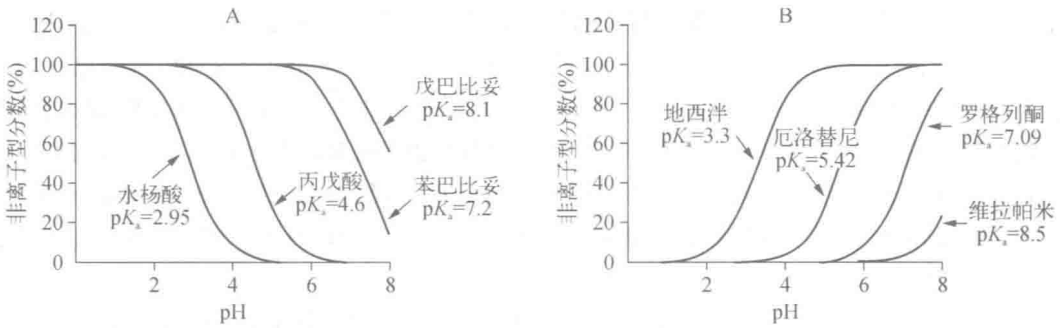


图 2-2 不同的酸性药物(A)和碱性药物(B)的非离子型分数与体系 pH 的关系

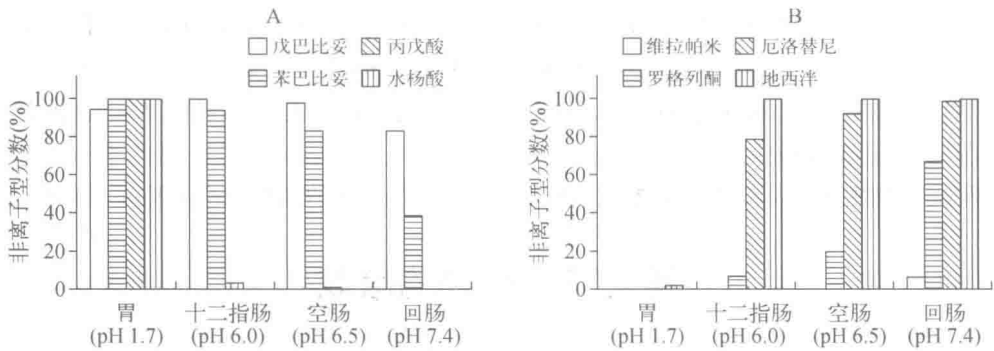


图 2-3 几种酸性药物(A)和碱性药物(B)在不同肠腔中的非离子型分数比较

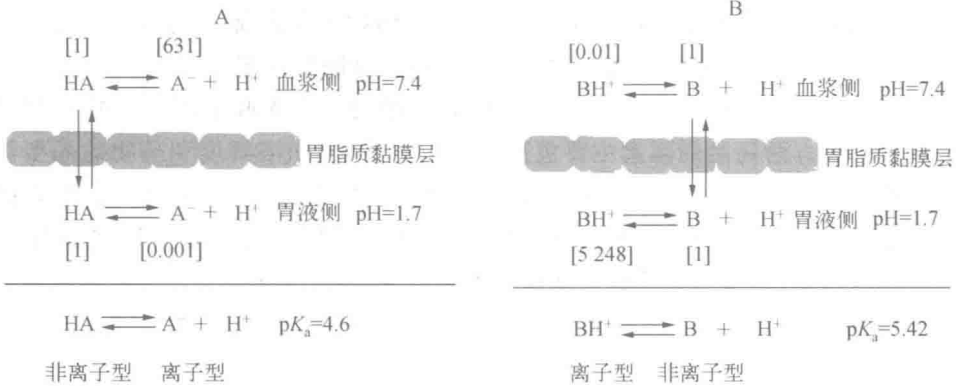


图 2-4 丙戊酸(A)和厄洛替尼(B)在胃液侧和血浆侧非离子型和离子型分配比较

## 2. 孔道转运(filtration through process)

生物膜上有水通道或蛋白质分子孔道。一些物质包括水和某些电解质等可以通过这些孔道转运。这种转运通常与药物的分子结构和大小有关。转运速率主要取决于相应组织的血流速率以及生物膜的性质,而与脂溶性和 pH 的梯度关系不大。但脑等特殊组织,由于毛细血管内皮细胞紧密连接,缺乏孔道转运。

## 3. 特殊转运过程(specialized transport process)

葡萄糖、氨基酸和嘧啶碱等物质,既非脂溶性,也非小分子,但仍能透过生物膜,并且转运往往是逆浓度差的,即从浓度低侧向高侧转运。通常有主动转运(active transport)、载体转运(carrier-mediated transport)和受体介导的转运(receptor-mediated transport)等特殊转运过程。特殊转

运过程主要包括载体及酶两种机制。与被动扩散相比,特殊转运过程具有以下特征:能从低浓度侧向高浓度侧转运;常需要能量;转运速率有饱和性(transport maximum);对物质转运存在化学和立体选择性;同类物质往往能竞争同一载体,产生相互拮抗作用。在肠、肾小管、脉络丛等上皮细胞上都存在主动转运过程。在脉络丛和脑毛细血管内皮细胞上也存在特殊的主动转运机制,如P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRP 1-9)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)、氨基酸转运载体和葡萄糖转运载体等。

易化扩散(facilitate diffusion)也属于特殊转运过程,它需要载体,存在饱和性以及类似物间的竞争性,但不需要能量。在一些组织如肠和肝脏中表达有机阳离子转运体(organic cation transporters, OCTs)、有机阴离子转运体(organic anion transporters, OATs)、有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)和肽转运体(peptide transporters, PEPTs)等药物转运体。胞饮(pinocytosis)也属于特殊转运,它是机体转运大分子化合物如多肽和蛋白质转运方式之一。

不同药物往往采用不同的转运方式,有时同一药物在不同的组织也会采取不同的转运方式。

### 第三节 药物的吸收

吸收是指药物从在给药部位进入血液循环的过程。除了动脉和静脉给药外,其他给药途径均存在吸收过程。药物从给药部位进入血液循环过程通常用吸收速度和吸收程度来描述。药物吸收程度通常指生物利用度(bioavailability),即药物由给药部位到达血液循环中的相对量。口服给药,药物在到达体循环之前,经肠道、肠壁和肝脏的代谢分解,使进入体内的相对药量降低,这种现象称为首过效应(first pass effect)。影响药物吸收的因素有药物制剂因素和生理因素两大类型。药物制剂因素主要包括物理化学性质(如溶解度和药物的晶型等)、处方中赋型剂的性质与种类、制备工艺、药物的剂型以及处方中相关药物的性质等。生理因素主要包括病人的生理特点,如胃肠pH、胃肠活动性、肝功能及肝肠血流灌注情况、胃肠结构和肠道菌群状况、年龄、性别、遗传因素及病人饮食特点等。

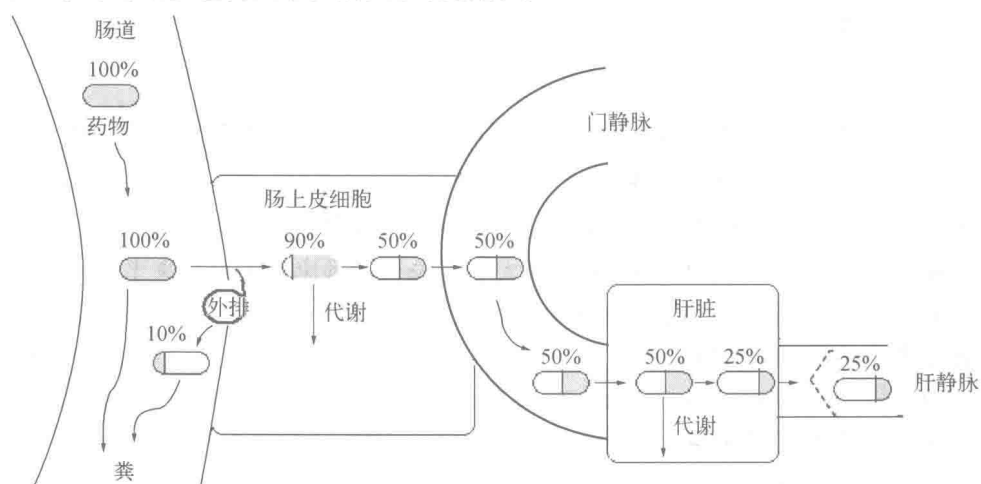


图 2-5 口服药物在吸收过程中可能产生首过效应的部位

## 一、药物在胃肠道中吸收

口服给药是常用的给药方式,也是最安全、方便和经济的方式。因消化道各部位组织结构以及相应的 pH 不同,对药物的吸收能力与吸收速度也是不同的。药物的吸收通常与吸收表面积、血流速率、药物与吸收表面接触时间长短以及药物浓度有关。大多数药物在胃肠中吸收是被动扩散的,因此脂溶性的、非离子型药物易吸收。在了解药物在胃肠道中吸收特性之前,有必要先简单地复习一下胃肠道的生理特性。

### 1. 胃肠道的生理解剖学特点

胃是消化道中最膨大的部分,成人的容量一般为 1~2 L,因而具有暂时贮存食物的功能。胃表面覆盖着一层黏膜组织,胃液的 pH 为 0.9~1.7。由于胃液呈强酸性,对于多数酸性药物而言,主要呈非离子型,是可以吸收的。由于胃被一层厚厚的、高电阻的黏膜层覆盖,相对肠而言,胃的吸收表面积小,仅 1 m<sup>2</sup>,血流速率也小,只有 150 ml/min,加之在胃中停留的时间较短,因此,胃不是药物的主要吸收部位。需要注意的是由于胃液呈强酸性,某些酸不稳定的药物可能因分解而失活。在这种情况下,应考虑将药物制成肠溶制剂,以避免胃酸对药物的分解作用。

小肠是营养成分以及药物的主要吸收部位。人的小肠长约 4 m,它的黏膜具有环形皱褶,并有大量的绒毛及微绒毛。由于环形皱褶、绒毛和微绒毛的存在,最终使小肠的吸收面积比同样长的简单圆筒面积增加约 600 倍,达 200 m<sup>2</sup>左右。小肠除了具有较大的吸收面积外,在小肠内停留时间长、血流速率丰富(1 000 ml/min)也是小肠吸收的有利条件。

小肠绒毛内有毛细血管、毛细淋巴管、平滑肌纤维和神经纤维网等结构。空腹时,绒毛不活动,进食则可引起绒毛产生节律性伸缩和摆动,这些运动可加速绒毛内血流和淋巴的流动,有助于物质的吸收。

一般来说,糖、氨基酸和脂肪以及大部分药物是在十二指肠和空肠吸收的。回肠有其独特的机能,即主动吸收胆盐和和维生素 B<sub>12</sub>。对于多数物质,当它们到达回肠时,基本上已吸收完毕。大肠主要吸收水分和盐类。

物质在小肠内的传送时间为 3~4 h,在大肠中需要 10~12 h。因此,当药物在胃肠中的释放时间大于 4 h 或更长,肯定会有一部分药物在大肠中释放。一些药物往往存在最佳吸收部位,即吸收窗(absorption window)。

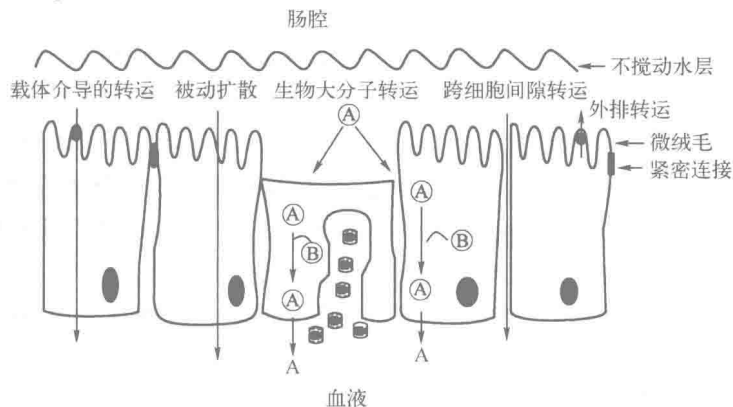


图 2-6 几种药物肠跨膜转运机制



## 2. 药物胃肠转运机制

通常认为弱酸性药物在胃中易吸收,而弱碱性药物在小肠中吸收。由于小肠有很大的吸收表面积,因此药物的吸收以小肠为主。多数药物主要以被动扩散方式吸收。其吸收程度取决于药物的分子量大小、离子化程度和脂溶性。但一些与营养成分相似的药物如氨基酸衍生物、嘧啶碱衍生物和嘌呤碱衍生物等则通过相对应的载体主动转运吸收。三肽或二肽类则可通过相应的肽类转运体转运而吸收。如 $\beta$ -内酰胺类抗生素通过肠上皮上的 PEPTs 转运而吸收,左旋多巴是通过氨基酸载体转运吸收的。肠黏膜上皮细胞中表达有 OATs、OATPs 和 OCTs 等药物转运体,后者参与相应底物药物吸收。

(1) 药物通过不搅动水层 肠腔与小肠上皮细胞交界处有一个不搅动水层(UWL),其厚度大约 400 nm,它是药物吸收的一个重要屏障。药物透过此层的流动速率( $J$ ),服从 Fick 定律,即  $J$  与肠腔内溶质浓度  $c_1$ 、刷毛缘膜的水-脂质界面的药物浓度  $c_2$  差值及扩散系数  $R$  成正比,而与 UWL 的厚度  $d$  成反比:

$$J = \frac{(c_1 - c_2) R}{d} \quad (2-3)$$

若药物通过刷毛缘膜速度很快,则药物通过不搅动水层扩散成为吸收的主要限制因素。因此,不搅动水层限制了某些脂溶性药物如长链脂肪酸和胆固醇类药物的吸收。增加肠蠕动,特别是绒毛膜的收缩,可以降低不搅动水层的厚度,从而加速药物通过不搅动水层。

(2) 药物通过肠上皮 药物通过肠上皮涉及通过刷毛缘膜、细胞间隙及细胞侧膜。若药物透过生物膜是被动扩散的,则取决于药物的脂溶性,刷毛缘膜是肠道药物吸收的主要屏障。通常药物通过刷毛缘膜服从 pH 分配学说。但是有时弱酸性或弱碱性药物在小肠的吸收与计算值不一致。如水杨酸的  $pK_a$  为 2.95,人空肠的 pH 为 6.5。此时 99.97% 的水杨酸以离子形式存在,似乎药物不吸收,但实际上水杨酸是吸收的,这可能与存在较大的吸收面积以及药物随血流快速带走,保持较大浓度差有关。

(3) 药物透过细胞间隙 药物透过细胞间隙的途径包括紧密连接和细胞侧通道。相邻细胞在接近刷毛缘处紧密相连,称为紧密连接。在功能上可以通过水、电解质及某些小分子物质。

(4) 通过淋巴吸收 淋巴发源于固有层,固有层毛细血管多,呈网状,因此一定大小的颗粒,无论是脂溶性,还是水溶性,均可通过。一些药物可以通过淋巴吸收。

## 3. 影响药物吸收的因素

影响药物的吸收因素除药物本身因素外,凡是能影响胃肠活动的因素均会影响药物的吸收。

(1) 药物和剂型 口服药物制剂,药物经过释放、溶解和跨膜转运三个过程。药物制剂的释放速率和在胃肠中的溶解速率影响药物吸收速率和程度。不同的制剂因药物释放速率和溶解速率不同,吸收速率亦不同。如果药物的释放速率和溶解速率大于药物跨膜转运速率,则跨膜转运速率是吸收的限速因素。如新霉素在胃肠道中溶解快,但该药难以透过肠黏膜上皮,吸收差。尽管各种新霉素制剂的释放速率不同,但药物吸收过程无多大改善。另一种情况是药物的释放速率或溶解度是药物吸收的限制因素。如灰黄霉素在胃肠道溶液中很难溶解。固体给药,由于没有足够的时间溶解,因而吸收不完全。延长胃肠排空时间,可增加该药物的吸收。

(2) 胃肠排空作用 延缓胃排空时间,有利于一些碱性药物在胃中溶解,因而会促进其进入肠道吸收;对于某些酸性药物则相反,如普鲁本辛延缓胃排空,使扑热息痛吸收减慢。食物



对不同药物在胃肠道中吸收影响不一。食物可延缓利福平、异烟肼、左旋多巴等药物的吸收,另一方面食物则促进硝基咪唑妥因和克拉霉素的吸收。脂肪因抑制胃排空,因而增加灰黄霉素在胃中溶解时间,促进吸收。肠蠕动对药物吸收有作用,适当的肠蠕动可促进固体药物制剂的崩解和溶解,尤其是微绒毛的蠕动可使不搅动水层厚度减少,有利于药物的吸收;但另一方面,蠕动加快又使一些溶解度小的药物,因在肠内停留时间缩短,反而使其吸收不完全。

(3) 首过效应 口服给药必须经胃肠道(壁)和肝脏后才进入体循环,对于首过效应大的药物,口服给药往往生物利用度很低或个体差异大,难以获得满意的疗效。

(4) 肠上皮的外排机制 在肠黏膜上皮细胞中存在 P-GP 和 BCRP 等药物外排转运体,使得进入肠黏膜上皮细胞中的药物外排到肠腔,这也可能是多种药物生物利用度低的原因之一。

(5) 疾病 有胃肠疾病的人往往药物吸收变异较大,这种变异与疾病的部位及严重程度无直接联系,故难以预测。

(6) 药物相互作用 当两个或以上的药物合用时,可通过以下途径影响药物的吸收:  
① 影响肠腔 pH,改变药物的离子化程度;② 改变药物的溶解度;③ 影响胃肠蠕动或胃排空,改变药物在肠中停留时间;④ 形成复合物;⑤ 影响药物在肠黏膜上皮细胞中代谢;⑥ 影响肠黏膜上皮细胞中药物转运体功能等。

#### 4. 研究药物在胃肠道中吸收常用的方法

(1) 在体肠灌注法(in situ intestinal perfusion) 在动物麻醉状态下,不切断血管和神经,将待研究的肠段两端结扎,肠管插管,洗净肠内容物,构成循环回路,使药物在肠腔内循环。不同时间测定灌流液中药物浓度变化,可以获得药物在肠内吸收情况。本法能避免胃内容物和消化道固有生理活动对结果的影响。

(2) Caco-2 细胞模型(Caco-2 cell model) 将 Caco-2 细胞作为评价药物肠吸收模型最早是由 Borhardt 和 Workers 提出的。Caco-2 细胞来源于人体结肠上皮癌细胞。将 Caco-2 细胞培养于多孔纤维膜上,形成单细胞层。Caco-2 单细胞层在形态学和生物学特性上与肠黏膜上皮细胞有许多类似性,如肠黏膜上皮中药物转运体和代谢酶在 Caco-2 细胞中均存在。由于药物在 Caco-2 单细胞层中的透过速率与药物口服生物利用度呈现良好的相关性,Caco-2 细胞目前已被广泛接受作为细胞模型,研究体外药物吸收特性。用 Caco-2 单细胞层作为体外模型,有下列优点:① 作为研究体外药物吸收的快速筛选模型;② 在细胞水平上研究药物在小肠黏膜中的吸收、转运和代谢;③ 研究药物对肠黏膜的毒性;④ 由于 Caco-2 细胞来源于人,不存在种属的差异性。

通过将 Caco-2 细胞接种在 Transwell 小室中,在 5%CO<sub>2</sub> 条件下,37℃ 培养 19~25 d 后可形成致密细胞层。在进行药物转运时,根据研究目的将腔面侧(A)或基底侧(B)作为供池(donor),另一侧为受池(receiver)。待试药物溶液加入到供池中,受池中加不含药物溶液。不同时间从受池室取样,测定相应药物浓度。按下式计算有效通透系数(effective permeability coefficients,  $P_{app}$ )。

$$P_{app} = (\Delta Q / \Delta t) / (A c_0) \quad (2-4)$$

式中,  $\Delta Q$  为在  $\Delta t$  时间内通过单细胞层的药量,  $A$  为扩散面积( $\text{cm}^2$ ),  $c_0$  为供侧池中初始药物浓度。 $P_{app}$  的单位为“ $\text{cm/s}$ ”。