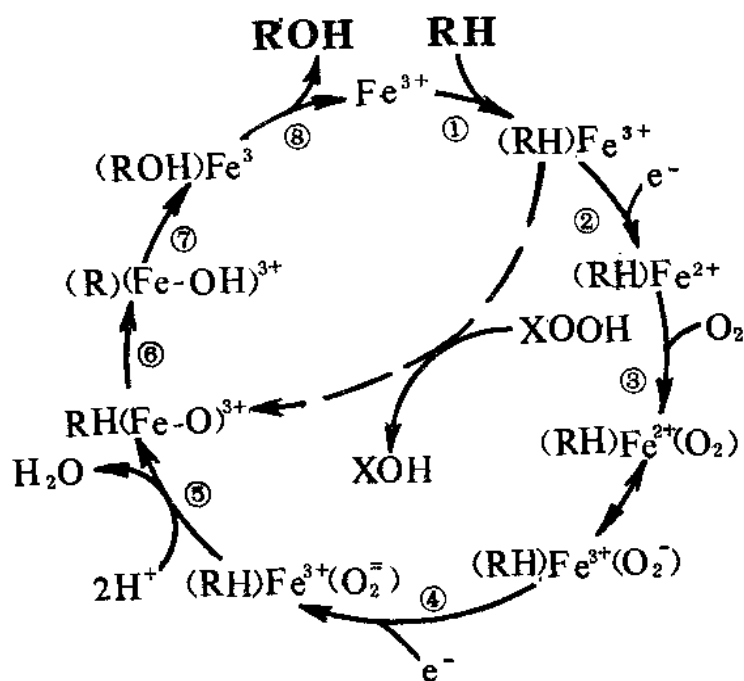


药物代谢研究

——意义、方法、应用

宋振玉 主编



人民卫生出版社

责任编辑 刘家菘

药物代谢研究

——意义、方法、应用

宋振玉 主编

人民卫生出版社出版

登记证号：(京)081号

(北京市崇文区天坛西里10号)

河北省遵化县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 20 $\frac{1}{2}$ 印张 482千字

1990年7月第1版 1990年7月第1版第1次印刷

印数：00,001—1,750

ISBN 7-117-01258-7/R·1259 定价：15.65元

〔科技新书目 214—231〕

序 言

当药物进入机体后,药物与机体间即发生相互作用,一方面药物影响机体或机体内的病原体,从而发挥药理作用,另一方面机体也不断作用于药物,使其发生位置上和(或)结构上的改变,因而失去或改变作用,最后排出体外。前一个方面称为药效学,是药理学教科书的主要内容;后一个方面是药物代谢动力学的主要内容。后者的研究虽在一百多年前(奎宁,1869;水杨酸,1877;吗啡,1883)已有报道,但进展很慢,主要原因是缺少灵敏度高特异性强的方法,这些方法适用于从机体组织和体液中分离、测量和鉴定药物及其代谢产物。近些年来,新技术和新测试仪器的问世,大大促进了药物代谢的研究,所以国外不仅有专书,而且有了专门期刊报道这方面的研究成果。我国在药物代谢研究方面起步较晚,开展研究的单位还不多,我们编写本书目的是为了促进这方面的研究。编写者在药物代谢研究方面都进行过工作,有一定实际经验,所以有些章节是根据经验和体会写的。

全书由浅入深分四部分,先解答了些初次开展药物代谢研究者经常会遇到的问题;第二部分介绍药物代谢研究的主要内容,其中药物代谢动力学是研究药物在体内的量-时规律的,近年发展很快,特用较大篇幅介绍;第三部分是药物代谢研究的意义,着重介绍本学科和新药研究、开发、治疗药物监测以及毒理学的联系;第四部分为生物样品中药物的测定方法,本书重点介绍放射性同位素的应用和放射免疫方法,以及高效液相色谱、气相色谱和气相色谱-质谱联用技术。灵敏度较差的比色测定法、紫外分光光度法和荧光光度法国内已有专书介绍,本书从略。

编写一本介绍药物代谢研究的专著,对我们是一个新的尝试,缺点、错误恐怕难免,对如何掌握内容的广度和深度,以适合多数读者的需要,也是有待进一步解决的问题。再者,学科的发展日新月异,本书在编写审校过程中有些内容已经显得陈旧,而新材料又来不及补入。希望读者对本书提出宝贵意见,以便再版时补充订正。

编 者

1987年5月

(t_{1/2})与人的相等。噻嗪类利尿药主要是从肾排泄，其利尿作用在多数动物和人相同，但利尿酸因代谢而失活，对大鼠和猴的作用比对兔、狗和人的作用弱得多。这些观察提示：虽然有些不被代谢失活的药物在不同种哺乳动物的作用相同，但因代谢而失活的药物其药理作用的种属差异很明显。近来的研究证明药理作用的种属差异主要是由于不同种动物肝微粒体酶的活性水平不同所致。另外，各器官（包括肝脏）血流速度不同也能在很大程度上使不同种动物的药物代谢速度不同。一般规律是：动物愈小，单位体重或单位体表面积的心输出量愈大，所以小动物的肝脏在单位时间内可能接受较多的血流，即使单位体重的肝微粒体酶活性与大动物没有明显不同，也能在单位时间内代谢较多的药物。再者，不同种动物的代谢酶可有不同，某种动物缺少某种酶也可能造成种属差异，如猫不能使酚类化合物与葡萄糖醛酸结合，狗不能将伯胺乙酰化，豚鼠不能加羟基于药物分子中的氮原子等。如果药物能经多种途径转化，则各途径的相对重要性也有不同，如麻黄碱的代谢途径有N-脱甲基、脱氨基与在苯环上加羟基，兔主要为脱氨基，狗主要为N-脱甲基，而大鼠则以加羟基为主要代谢途径。有些药物在猴的代谢特点与人相似，但并不都如此，猴与猴间药物代谢速度的差异有时也很大。所以，虽然希望找到一种动物其药物代谢和人相似，但上述的比较研究说明这种希望很小。

前边谈到药物排泄的种属差异较小，在常用的实验动物，亲脂性物质能被肾小管重吸收是一尽人皆知的现象，尿的pH也影响排泄，特别是弱酸和弱碱的排泄。应该注意食草动物排碱性尿，而食肉动物的尿带酸性。所以，酸性及碱性药物的排泄因尿pH不同而改变，高pH有利于酸性药物的排泄，低pH有利碱性药物的排泄。

关于不同动物从胆汁排泄的研究虽然不多，但已经知道由胆汁排泄的药物与其分子的极性有关，在生理pH时能解离的有机酸和含极性较大基团的碱性药物，都可在胆汁排泄。在研究主要由胆汁排泄的药物时，应该注意大鼠和其他很多动物(包括人)不同，因大鼠无胆囊，所以药物经胆道进入肠道是一个连续过程。

药物代谢的动物种属差异既如上述，所以应选用什么动物宜视药物代谢研究的目的而定。以发展新药为目的的药物代谢研究，所用动物应尽可能与实验治疗及毒性研究所用者一致，以便联系讨论。但多数代谢研究开始时用大鼠，这主要是由于工作方便，有时药物样品很少，更需要用小动物，甚至用小鼠，但需要测定方法高度灵敏。如测定方法灵敏度不高，就必须用较大动物，以便取得较多生物样品(如血浆)进行分析。如想在不同时间取一系列样品(例如测定一药物在血浆中的生物半衰期)进行测定时，必须用较大动物如狗或兔，这样可用较少动物取得较多资料，资料的动态性也较强。如因故不能用较大动物时，也可用小鼠或大鼠，进行测定时可将几个动物的生物样品合并为一个样品，或于给药后不同时间各处死一个或几个动物进行测定，以取得动态资料。如所研究的化合物代谢途径有动物种属差异，应尽可能多用几种动物，以便与人的代谢谱比较。小鼠、大鼠、豚鼠、兔、狗等都较常用，有时也可用小猪。除特殊情况外，一般不用灵长类动物，因前边已谈到猴未必最接近人。必须指出，无论用什么动物都应该说明所用动物的性别，有时必须雌雄各半，因为已知很多药物的代谢在大鼠有性别差异^[6]，所以在研究药物代谢时对所用动物“性别不拘”是不对的。

(二) 经什么途径给药^[7] 给药途径的选择也取决于研究目的，这里只谈些一般原则。为了便于将动物实验的结果推理及人，给药方法应和临床用药相同。临床最常用的

给药方法是口服。比较不同动物对某药物吸收情况的研究，或比较不同药物在某种动物的吸收，通常是比较药物经胃肠道进入血液的速度和程度。很多生理因素影响口服药物的吸收，如胃肠的蠕动、胃肠内容物的pH、有无食物的存在、肠道里的微生物、胃肠壁的血流和代谢酶等。此外，药物的作用本身（如血管收缩、局部刺激）和药物的理化性质与剂型（如颗粒大小、崩解度、赋形剂等）都影响药物的吸收。可以想像在不同动物这些因素的相互作用有很大不同，因而有些药物口服后在不同动物的吸收程度和速度可相差很大。

经口给实验动物药物时，要考虑给药技术问题。如将药物混于饲料或饮水，动物可因药物的特殊气味拒食或拒水，也不易控制剂量和服药时间。从胃管给药易于控制剂量和时间，但有时给动物造成创伤，应该注意。在研究口服给药时，一般在给药前6~24小时拿去动物的饲料，以减少药物与饲料发生相互作用的可能性。但必须注意：动物笼内如有锯末或大便等，也必须拿开，这样一般可以作到动物空腹。可是，在有的动物仍不能作此保证，如兔和反刍动物羊等虽饥饿一天，但胃里仍有大块食物，用于研究口服药物时必须注意。进行这种研究常用小鼠、大鼠、狗或猪。

口服后被吸收的药物首先经门静脉进入肝脏，因而在肝脏代谢或在胃肠内代谢的药物，经胃肠吸收进入体循环的药量即减少。这一现象称为首过作用（First-pass effect），又译为第一关卡效应。

临床常用的其他给药途径是静脉、皮下与肌肉注射。静脉注射时选择注射的部位很重要，如给狗的头静脉注射槟榔碱20 μ g，立即引起血压下降，经脾静脉注射100倍的剂量才引起相同的反应。大鼠也如此，颈静脉注射硝酸甘油50 μ g/kg即引起血压下降，而门静脉注射5mg/kg尚无明显作用。给小动物静脉注射在技术上可能有困难，但经多次实践不难掌握经尾静脉给小鼠或大鼠注射。在不麻醉大鼠也可经舌下静脉注射，如先在皮肤上作一切口，也可经股静脉注射。静脉注射没有吸收问题，但需要克服有的化合物难溶于水的问题。很多弱酸或弱碱性化合物可以制成较易溶解的盐。一些溶解度小的中性物质通常可溶于毒性小，而与水互溶的有机溶剂，如二甲基甲酰胺（DMF）、二甲基亚砜（DMSO）、丙二醇或低分子量的聚乙二醇等，然后作适当稀释。肌肉注射时，如用狗和兔可注入臀部两侧或股部肌肉，大鼠和小鼠可注射于股部肌肉，应该注意影响局部血流速度的化合物会影响吸收。皮下注射简便易行，也有同样问题。腹腔注射虽很少用于临床，但给药方便，在动物实验里常可很快得到预期的血浆药物浓度，不能完全放弃不用，特别是在小鼠和大鼠。有些药物在临床必须舌下给药以避免首过作用，但在动物实验很难从舌下给药。

直肠给药一般认为可以绕过肝脏，直接进入血流，但实验证据还不多。De Boer等^[8]给健康人主要经肝脏代谢的利多卡因后，证明直肠给药的利用度两倍于口服者，在大鼠则为15倍，普萘洛尔（心得安）也如此^[9]。这些结果说明直肠给药确能减少或完全避免肝脏首过作用。他们的实验是用体重200g左右的大鼠进行的，在轻度乙醚麻醉下，将两个塑料塞放入直肠，上边一个（直径7mm，厚5mm）是防止药物向上扩散的，下边的一个（直径5mm，厚4.5mm）可用胶固定于肛门，使两者间的距离约为2.5cm供放所试药液或栓剂。作者还指出所放入的药物愈近肛门效果愈好。^[10,11]

很多研究指出给药途径影响尿内代谢产物的组成^[7]，如给大鼠胍乙啶后，尿内代谢产物与原形药排泄量之比，口服者远大于肌肉注射者；口服镇痛新后虽吸收完全，但尿里的原形药不如静脉注射者多。给哮喘病人口服或静脉注射³H-舒喘宁（³H-Salbutamol）

后, 70~80%的放射性可从尿回收, 代谢物与原形药之比, 口服为2:1, 静脉注射为1:2。这自然是由于口服的药物有首过作用所致。一般认为腹腔给药比皮下或肌肉注射吸收快, 作用强, 实际上给大鼠肌肉注射多巴胺的升压作用比腹腔给药强; 给小鼠肌肉注射Paraoxon 0.5 mg/kg能完全抑制脑胆碱酯酶达40小时, 而腹腔注射完全无效。还有报告指出给大鼠间羟舒喘宁 (Terbutaline) 后, 尿中的代谢产物与原形药物之比, 皮下注射时为1:1, 而腹腔注射时为2:1。可见, 腹腔给药后, 相当大一部分药物经门静脉而进入肝脏。总之, 已有的资料说明肌肉、皮下、舌下或经股静脉或颈静脉给药后, 药物直接进入外周血液循环, 分布于组织, 仅较小部分入肝有首过作用。但口服、腹腔、或经门静脉给药后, 大部或几乎全部先入肝脏。所以进入体循环前已有部分转化。直肠给药后也有部分药物先入肝脏, 至于有多大的部分, 则因放入药物在直肠位置深浅而不同^(10,11)。

(三) 用多大剂量⁽²⁾ 在进行药物代谢研究时, 给动物的药物剂量应相当人临床所用的剂量, 即能产生药理作用而无明显毒性的剂量。因分析方法灵敏度的限制, 给动物的剂量常常较大, 但剂量太大时所引起的药理作用, 有可能改变药物的代谢。药物代谢一词所包括的各个方面如胃肠道的吸收和代谢、蛋白结合、微粒体酶活性、肾小管分泌和胆汁排泄等, 都是可以饱和的过程。在治疗剂量范围内, 大多数药物在体内消除的 $t_{1/2}$ 是不变的, 与剂量无关, 但当达到饱和时, 药物从体内的消失就不再呈一级函数, 而表现为较复杂的函数, 随着剂量的增加而改变。例如给小鼠静脉注射苯妥英钠10mg/kg后, 血浆药物的 $t_{1/2}$ 为1小时, 当剂量增至40mg/kg时, 其 $t_{1/2}$ 增至5小时。同样, 人口服1.3mg/kg时的 $t_{1/2}$ 为18.5小时, 当剂量增至3.9mg/kg时, 其 $t_{1/2}$ 为原来的3.2倍, 即59.2小时。由于同样原因, 剂量太大也影响代谢产物的比率, 并改变药物的分布形式, 应该引起注意。如果这项研究不只用一个剂量, 而且其中一个或一个以上的剂量是在打算用于临床的治疗剂量范围内, 则上述问题可以避免。

在研究亚急性或慢性毒性, 或观察药物诱导酶的活性时, 必须重复给药。很多报告指出当不同种动物血浆中的药物浓度相近时, 所产生的药理作用相同。因而在用两种以上的动物研究亚急性或慢性毒性时, 所用剂量应使不同种动物的血浆药物浓度相近。为此目的, 给清除药物快的动物的剂量应该大些, 给药次数应该多些。前边曾谈到动物愈小, 清除药物愈快, 所以给小鼠和大鼠的剂量一般比给兔和狗者大些。为使不同种动物保持相同的血药浓度所需的每次剂量, 通过初步实验是可以计算的。这样, 在进行毒性实验时就有了比较合理的基础, 而不是按单位体重或体表面积给相同剂量, 或漫无根据地给不同动物不同剂量了。

(四) 剂型 应该注意剂型对药物代谢的影响, 这种影响有时至为重要, 特别是当药物不溶于水而用片剂、胶囊剂或悬浮剂等时, 悬浮体积、赋形剂的性质和药物颗粒的大小等, 都可影响吸收速度和药代动力学参数, 甚至有时能改变代谢产物的组成。所以最佳剂型应尽早确定, 如所用剂型前后不一致, 则很难总结。新药的动物实验所用剂型如不包括临床所用剂型, 不会得到药政管理部门的许可, 所以有时必须返工, 延误研究进程。

二、研究内容

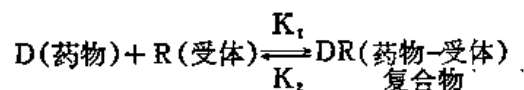
(一) 吸收 药物吸收的定义是药物从给药处进入血液循环的速度和程度。在无灵

敏方法测定血循环中的药物时，一般仅凭观察给药后是否有效作为吸收与否的指标。为了对照也可比较静脉注射和口服（或其他非静脉途径）的效果。如有灵敏而且特异的测定生物样品内药物的方法，就可定量地测定吸收的速度和程度。

最简单的判断口服药物吸收的方法是在给药后测定全血或尿内的药物。但是，除特殊情况外，仅测定尿或血液中的药物含量并不能说明药物吸收的程度和速度，也不能比较两药或多个药物的吸收情况，因为每个药物的代谢、分布和排泄情况不同，如果药物不在体内积累或被代谢，则从比较口服和静脉注射后血和尿药浓度的动态变化，可以定量了解口服后吸收的程度和速度。但是，如果药物在组织内积累或很快被代谢，虽在血液内测不到药物，并不等于药物未被吸收。做这样的比较就无意义了。虽然如此，测定血药浓度可以比较同一药物不同剂型的吸收情况。

另一直接测定口服吸收的方法是给动物灌胃药物后一定时间，将动物处死，取出胃肠道及其内容物，测定尸体及尿的药物含量。但此法只当药物在体内不被转化时才可靠，如用放射性同位素标记药物，同时测定尸体、尿及呼出气体的放射性，可以克服药物被转化的问题，但这种方法较费时费力，且只限于能快速将尸体磨成匀浆的小动物。测定口服吸收的一个有用的定量方法是间接法，即于给药后不同时间将动物处死，取出全胃肠道及其内容物（加已排出的大便）测定药物含量。如能排除药物在胃肠道有破坏，则消失的药物就是被吸收了。此法的主要缺点是变化较大，因为胃排空速度不同，使药物在胃内停留的时间不定；肠蠕动的变化，使药物在肠道运行的速度、混合的程度和与吸收而接触的时间都不同。此外，除非先将动物禁食一定时间，胃和肠内食物的量和已消化的状态，都能影响药物的吸收，因为有的药物可与食物成分结合。另外，食物的体积和粘度，在不同程度上影响与药物的混合。如用体重、性别和来源相同的小动物如大鼠和小鼠，这些因素是可以控制的。在较大动物如狗，为排除这些可变因素，很多研究者用较非生理的实验条件：研究胃吸收时，将药物放入已结扎幽门端和贲门端的胃内，或放入用手术制备的Pavlov小胃内；研究小肠吸收时，将药物放入一个分离出的结扎两端的小肠段内，或用手术做一肠瘘通到动物体外，以便随时加入或取出药液。为进一步减少变化，可将药物溶液以恒速灌注肠段或肠瘘。用这种灌注方法，可以减少肠段活动的变化，在肠内维持恒定的压力和液体的体积，所得结果重现性较好。

前边谈到判断口服药物吸收的方法是在给药后测定全血或尿内的药物。但应该指出，药物的作用是由与受体结合的量决定的，在作用是可逆的药物，血浆里的药物与和受体结合的药物呈动态平衡：



即形成DR的速度 $k_1[D][R]$ ，和复合物解离的速度 $k_2[DR]$ 相等。所以血浆里药物浓度的改变是和药物-受体复合物量的改变相平行的，同时也与药物作用的强度平行。与作用部位结合的药物较难直接测定，在人则根本不能测定，但测血浆里药物的水平，一般可反映与受体作用的药物水平。应着重指出：很多报告只简单说“血药浓度”，使读者无从知道是真的指“全血”浓度，还是无心地用作“血浆”浓度的同义语。实际上，全血的药物浓度不是与作用部位结合药量的可靠指标，例如阿的平集中在白细胞，药物在全血浓度的改变很可能反映白细胞数的改变，而不是作用点药物浓度的改变，这点必须清楚。

在研究药物血浆浓度的动态变化时，为了避免个体差异，最好用同一只动物进行浓度与时间关系的整个研究，这常需要较大一些的动物如狗、猴和兔等。采血样时，在颈静脉或股静脉等主要血管安一插管，兔可在耳静脉采血。静脉注射后，药物很快经分布、转化和排泄等处置，所以在开始阶段应多取几次血样，以免错过一些早期发生的现象。如系口服或其他非血管途径给药，则应找到峰浓度时间，因为峰浓度出现时间的早晚表示药物吸收的快慢。这样求得的血浆药物浓度与时间关系曲线下的面积，与静脉注射相同剂量后所求得的面积之比表示吸收的程度，又称为生物利用度或生物有效度。当然口服后还有“首过作用”的问题，已如前述。需要注意，在研究血浆药物浓度与时间关系的整个过程中，所取血样的总体积不宜超过动物全部血量的十分之一，以免因血液动力学改变而得到不真实的结果。在用小鼠或大鼠研究血浆药物浓度的动态变化时，除非测定方法高度灵敏，需血量小，一般不可能用一只动物完成全部观察，必须在所选定的每个时间分别用几只动物，以补偿可能出现的血浆药浓度误差。应该指出，有时药理作用与血浆药浓度并无直接关系，这可能意味着药物本身并无作用，经过生物转化才生成有活性的物质。如果这样，则药理作用与血浆里的活性产物浓度有关。这种研究已导致很多新药的发现，药物的一些毒性作用也可能是转化产物所引起的，在工作进行中必须时刻注意。

(二) 分布 当药物进入血流后，很快被稀释并随血液进入机体的各种组织。在血液里，部分药物呈游离的分子状态，另一部分则与血浆蛋白及血细胞呈可逆的结合状态。只有游离的药物能从血液进入组织发挥药理作用，结合的药物则无药理活性，而是一个“存药库”。当游离药物进入组织或被清除后，部分结合药物又可从结合部位分开，以补充游离药物。

药物一经进入血流，则分布与再分布不断进行，直到从体内完全清除为止。有很多因素决定药物的分布速度和程度，如药物的理化性质，与血浆蛋白及组织结合的程度，动物的心输出量和局部血流等。因为生物膜的脂质性质当药物的脂溶性大，在血浆pH时不解离，且与血浆蛋白结合得不牢，则通过膜转运的速度快。相反，水溶性大，易解离又与血浆蛋白牢固结合的药物，则难通过各种生物膜，特别是脑的生物膜，因而脂-水分配系数高的化合物能很快进入组织。因脑的血流速度很快，所以高脂溶性的药物如全身麻醉药，能穿过血脑屏障，很快进入脑组织。有些药物能选择性地进入某些组织，如地高辛在心脏和肌肉较多；硫喷妥则在脑和其他脂肪组织较多。如药物高度被组织所摄取，则血浆里药物的浓度必然很快下降，使表观分布容积变大。

观察药物在不同组织里的分布多用大鼠和小鼠，因可用较多动物取得动态结果。处死动物时不用麻醉药物，以避免影响药物的分布或干扰测定。取出组织或器官后，先用清水冲去所附着的血液，并用滤纸吸干，称重后尽快加一定量水（或其他溶剂）磨成匀浆，以备测定。为了避免取出组织后药物仍在组织里（或匀浆里）进行生物转化，应尽量在低温下工作，有时需要在磨匀浆时加少量不影响测定的酶抑制剂如氟化钠。应该注意：一个药物在某组织里的分布不一定是均匀的，例如樟柳碱在脑的分布，大脑皮层可以和低位脑干及小脑不同，而从匀浆所测的结果就看不出这种差别^[12]。

(三) 代谢 大多数药物在体内要经受多种化学反应，这些反应主要在肝脏进行，在其他脏器如肠壁、肾、肺、皮肤及血液等也有类似反应。这些反应包括氧化、还原、

水解及与硫酸、醋酸、氨基酸和葡萄糖醛酸结合等。关于这些反应，本书将有专章论述。这些生物转化反应非常重要，因为多数药物是脂溶性的弱电解质，如无生物转化，即易从肾小管重吸收，而长期停留于体内。转化产物则一般极性较大，易从肾和胆汁排泄。生物转化一般是灭活反应，使药物的作用和毒性减弱或消失，但也有些药物的代谢物仍有活性或活性更强。还有些药物其本身并无作用，而是在体内经过生物转化才有作用的，关于此点本书也有专章论述。

在一新药送临床试用以前，了解其主要代谢器官是非常必要的。实验的一个办法是将动物处死后，尽快取出有关组织如肝、肾、肺、大小肠等，在冷冻情况下制成匀浆，取一定量与适量药物在有氧条件下共同温孵，过一定时间后，测定药物消失的量。药物消失多的组织说明代谢酶活性较强，但很多药物虽已知在肝脏代谢，可是与肝匀浆温孵并不见药物消失，这可能由于有关的酶或其有关辅助因子被稀释所致，改用组织切片一般可得到预期结果。有条件者可分离微粒体酶与药物温孵。也可给部分切除肝脏（切除75%以上）动物一定剂量的药物，观察其作用时间的长短，作用强度和毒性表现，并与假手术动物进行比较。这种实验用大鼠和小鼠是简单易行的。但应注意，实验应该在手术后一两天内进行，因大鼠和小鼠的肝脏再生能力很强，3~5天内可再生到接近原来的重量。另外，很多因素能减弱或抑制药物代谢酶，如饥饿、低蛋白或维生素饲料、应激、发热、脱水和急性肝病等，实验者必须排除这些因素。

（四）排泄 为了定量地了解药物的命运，还必须分别收集动物的大便和尿。尿应和血一样，每隔一定时间收集一次，以测定药物经此排泄的速度，仅测一个24小时的尿样，不能作这样的分析。所以在进行动态研究时，为了保证取样适时，有时必须用导尿管导尿。在用代谢笼收集动物的尿和粪便时，要严格注意不使粪便污染尿液。前边曾谈到食肉类动物和食草类动物尿的pH不同对药物经肾排泄的重要性，所以为了准确测定药物经尿的排泄，对收集到的尿应立刻测定其pH。尿和粪便样品如不能当时进行分析，应冷冻保存以防微生物生长，因如果微生物能够转化药物，则所排出的原形药物和转化产物的比例会有变化。此外，因有胃肠道里的转化代谢和肝肠循环的复杂情况，从分析粪便里的原形药物，只能大体上估计口服后的吸收程度。在进行胆汁排泄的动态研究时，只能用胆道插管，但这种方法较难用在非急性实验里。

如果药物是气体，或能转化为气体而从肺排泄的物质，则必须将给药动物放在备有进气口和出气口的密闭容器里（一口抽气，另一口进气），于不同时间从抽气口分段收集呼出的气体进行分析，也可得到动态结果。

收集小动物的唾液和乳汁需要特殊方法，但不常用。很多报告谈到唾液里的药物浓度与血浆药物浓度有平行关系，如果所研究的药物用于临床后需要监测时，为避免采血样的不便，可建立唾液药物的测定方法，但这只能在人进行，有时也可用狗。如果考虑妇女用药后可能影响哺乳婴儿的健康时，应该进行药物从乳汁排泄的研究^[10]。当然，了解兽用药物是否从乳汁排泄，对于保证奶制品的卫生是十分必要的。研究药物从乳汁中的排泄，用羊最方便。

胆汁排泄与肝肠循环：药物可从胆汁排泄，已众所周知，前已述及。但药物种类很多，此排泄途径对药物的作用有什么影响，不能一概而论。很多药物在排入胆汁前已经过了生物转化，转化产物虽有的可被重吸收，但不一定还有药理活性。如生物转化仅是

第2章 药物的吸收、分布和排泄

谢明智

近代药理学认为，大多数药物的作用是药物与特异受体相互作用的结果。紧邻受体的微粒体部分称为生物相 (biophase)，通常药物作用的强弱取决于药物在生物相的浓度^[1]。药物与受体复合物的形成与解离的速率处于动态平衡。因此，许多药物的作用是可逆的。上述动态平衡的变化速率与药物在生物相及组织液中的浓度变化相平行，又与血浆中未结合药物的浓度呈快速平衡，因此，药物的作用直接与血浆中的药物浓度有关。

图 2-1 表示口服后的血浆药物浓度与药效的关系。药物被吸收入血，必须达到一定

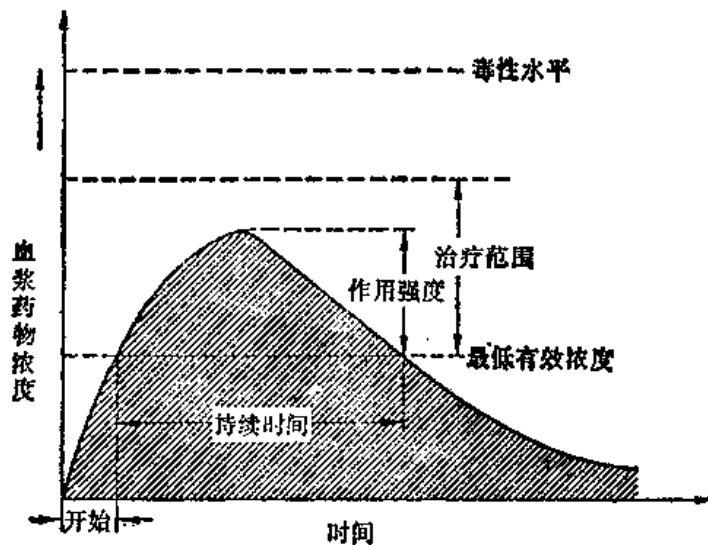


图 2-1 口服后，血浆药物浓度与药效关系

黑线部分为药时曲线下面积(AUC)^[1]。(Csáky, 1984)

浓度才出现药理效应，药物作用强度及作用维持时间都与血药浓度有直接关系。

药物在体内的吸收、分布、排泄和代谢过程直接影响药物在其作用部位和血浆的浓度，其中血液是药物在体内转运的调节枢纽。

药物在体内的过程包括两个方面，即吸收 (absorption) 及处置 (disposition)，后者包括药物在各组织的分布 (distribution) 和消除 (elimination)。

一、药物的转运

药物通过生物膜的运动称为转运 (transport)。它受生物膜的特性及药物的理化性质所影响，后者包括药物的脂溶性 (lipid solubility)、离子化作用 (ionization) 及分子大小 (molecular size)。这些特性决定药物分子能否由膜的一侧穿入另一侧。药物的脂溶性与药物分子结构中亲脂性或非极性基团有关。例如烷基基团是非极性的，随着碳链加长，脂溶性加大，如果在烷基上引入芳香苯，则脂溶性也增大。表 2-1 说明，一系列巴比妥衍生物的结构变化与脂溶性关系，以苯环取代巴比妥一个乙基，形成苯巴比妥，脂溶性增加 5 倍。如在苯巴比妥 1 位 N 加入甲基为 N-甲基苯巴比妥，则脂溶性增加

表 2-1 巴比妥类化合物的脂溶性⁽²⁾

	脂 溶 性*
巴比妥	0.072
苯巴比妥	0.40
N-甲基苯巴比妥	18.00
硫代苯巴比妥	14.10

*测定非离子型分子在氯丁烷和水相之间的分配比例

45倍，将苯巴比妥转成硫代苯巴比妥，脂溶性也相应增加⁽²⁾。

药物一般以非离子形式通过生物膜，分子量愈大，则通过膜愈慢。

生物膜是由磷脂双分子层和蛋白质相嵌组成，极性基团排列于内外两面，烷链疏水键则伸向内侧。在生理温度下，膜的双分子层大部分为液体，呈流动型。生物膜的脂相中还间以充水的小孔，随着膜的移动，小孔时而消失，时而张开。药物通过生物膜转运的方式可分为四类，兹分述如下：

(一)膜孔过滤 (filtration through pores)

生物膜上有水通道或蛋白质分子孔，根据膜的孔径，不同大小的分子可以通过。这对某些离子、水、非脂溶性小分子的穿过很重要。这种方式对肾排泄、脑脊液清除某些药物有意义，但对大多数药物的转运并不重要。

(二)被动扩散 (passive diffusion) 与 pH 分配假说 (pH partition hypothesis)

大多数药物都以简单的被动扩散方式通过生物膜。由于生物膜是类脂质屏障，所以只有脂溶性分子可以自由通过生物膜。被动扩散的特点是：

1. 顺浓度梯度转运；药物从高浓度侧向低浓度侧扩散。扩散速率服从 Fick 定律。

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DRA\Delta C}{\Delta X}$$

A=膜面积， ΔX =膜厚度， ΔC =膜两侧浓度梯度，R=分配系数，D=扩散系数。

$\frac{dQ}{dt}$ 为 dt 间隔时间内的药物扩散量（扩散速率）与膜两侧药物浓度梯度呈正比。

2. 膜对通过的物质无特异性选择。

3. 膜对通过的物质量无饱和现象。

4. 无竞争抑制现象。

pH 分配假说：多数药物是弱酸或弱碱，在溶液中常处于离子及非离子型的动态平衡。药物以离子及非离子形式存在的比例，取决于药物本身的 pKa 及环境的 pH。根据 Henderson-Hasselbach 公式

$$\text{酸: } \log \frac{C_m}{C_i} = pK_a - pH$$

$$\text{碱: } \log \frac{C_i}{C_m} = pK_a - pH$$

C_m 代表非离子型， C_i 代表离子型

结构和通透性，对物质从肠腔至上皮下间隙的转运方向有不同的作用，兹分别叙述药物在小肠吸收过程中，各种障壁对它的影响。

1. 不流动的水层 (unstirred water layer)

与上皮粘膜层邻近的水层是不流动的，可看作是一系列的薄层水相从细胞表面向肠腔排列，逐渐呈搅动状。这个不流动水层简称 UWL，大约厚度为 400nm，具特有功能，它代表一个重要的通透屏障。溶质通过此层的流动速率(flux rate, 简称 J) 服从 Fick 定律，即 J 与肠腔内溶质的浓度 C_1 与刷毛缘膜的水-脂界面溶质的浓度 C_2 差值及扩散系数 D 呈正比，与 UWL 厚度 d 呈反比。

$$J = \frac{(C_1 - C_2)D}{d}$$

如果溶质经过刷毛缘的通透速率很快（如具有高度被动扩散，在细胞内很快代谢，或主动转运），则此溶质经过 UWL 的扩散，是吸收过程中的限速因素。例如 UWL 限制长链脂肪酸和固醇类（如胆酸，胆固醇或固醇类激素）的吸收。脂溶性药物口服后，流经 UWL 时，将影响它们在肠道的吸收。实验证明，增加肠蠕动，特别是微绒毛的收缩，可减少 UWL 的厚度。有人以盐酸注入狗的十二指肠，增加绒毛收缩速率，因而也增加小肠葡萄糖的吸收速率^[1]。

2. 穿过细胞的途径：穿过细胞涉及通过刷毛缘、细胞间隙及细胞基侧膜 (basolateral membrane)。细胞间隙无屏障作用。药物经过细胞侧膜吸收是被动的，取决于药物的脂溶性。刷毛缘是药物在肠道吸收的主要脂质屏障。刷毛缘包含许多微绒毛，其通透性有时还受膜上许多酶的影响。药物通过刷毛缘的吸收服从 pH 分配假说。但是，有时弱酸或弱碱在小肠定量吸收速率与计算值不一致，例如水杨酸盐 pKa 为 3，人空肠 pH 是 6.5，此时 99.968% 的水杨酸分子为离子型，因此应该几乎不被吸收，但是口服水杨酸的肠衣片剂，经胃到达小肠崩解后，吸收很好；动物实验也证明，大鼠口服水杨酸 1 小时，小肠吸收 59%^[10]。

以扁平微电极测量小肠粘膜表面微环境 pH 为 4.5~5.0，因而解释了上述矛盾，当 pH 为 5 时，1% 的水杨酸呈非离子型为亲脂性，可以经过细胞扩散被吸收。

3. 细胞间隙途径：包括紧密联结 (tight junction) 和细胞侧通道 (paracellular channels)，相邻的上皮细胞在接近刷毛缘处紧密相联，形态学家称为紧密联结，但功能上此区可以通透水、电解质及某些分子。小肠上皮细胞属于“漏孔上皮” (leaky epithelia)，肾近曲管、胆囊及脉管丛上皮细胞也属此类型。

Moreno^[11]以胆囊研究一系列有机碱的通透指出，细胞间隙是有机碱通过漏孔上皮细胞的重要途径。因此可以设想，弱有机碱在小肠吸收时，非离子型通过刷毛缘和细胞的脂质膜，离子型则主要经过紧密联结和细胞间隙途径。此后，有人曾以豚鼠回肠条观察强心甙由肠腔粘膜至浆膜的穿透速率，结果与菊粉相似。众所周知，菊粉不进入细胞内，这个观察为细胞侧通道是强心甙吸收的重要途径提供了证据^[1]。

4. 通过淋巴吸收：淋巴发源于固有层 (lamina propria)，固有层毛细血管多，呈网状。因此一定大小的颗粒，无论是脂溶或非脂溶的，均可通过。许多药物可在淋巴液出现。由十二指肠给予对氨基水杨酸或四环素后，可在肠系膜淋巴中测出，且比血浆药物浓度高^[12]。

(二)影响药物吸收的因素

药物自胃肠道的吸收速率，一方面受药物本身的理化性质及剂型所影响；另一方面，胃肠道的生理性或病理性变化，与其它药物同时服用，或某些食物成分等也影响药物的吸收。

1. 药物和剂型：前已述及，药物的吸收，与药物的解离度及药物分子的脂溶性有密切关系。固体药物只有溶解后才被吸收，粉末药物粒子愈小，表面积增大，溶解速度增加。有些酸性或碱性药成盐后溶解度增大，如降血糖药甲磺丁脲的钠盐溶解快，药效高。如果药物的溶解比药物通过生物膜的速率快时，则药物通过膜的扩散速率是吸收的限速因素，如新霉素溶解快，但通过胃肠道上皮细胞困难，故吸收少。另一种情况是，药物溶解过程较慢，但易于穿过胃肠道上皮细胞，此时药物的溶解度对吸收起限速作用，即边溶解、边吸收，如改变晶型，或呈非晶型以加速药物的溶解，则吸收明显加快。多数药物是以固体剂型给药，如片剂、胶囊、丸剂等，药剂处方中要加入一种或多种赋形剂，这些剂型的崩解和溶解速率直接影响药物的吸收。此外，不同给药部位的吸收也不同，如人舌下含服甲基睾丸酮10mg，药时曲线下的面积比口服同剂量者增40~50%^[18]，因避免了首过作用。

2. 血流：药物通过膜后，随血流移走，因而维持了膜两侧的药物浓度梯度，药物继续被吸收。高脂溶性药物或自由通过膜孔的小分子，吸收速率主要受血流灌注速率的限制(perfusion rate-limited)。图2-5表明一些物质经大鼠空肠吸收速率的变化，氘水可自由通过膜孔，其吸收率随血流增加而加快，乙醇及许多亲脂性药物也有同样趋势；相反，核糖醇及一些极性化合物对血流影响不敏感，此时，膜扩散则为限速因素。尿素在血流量低时，有足够的时间经膜扩散，故血流灌注速率是吸收的限速因素。当血流量高时，血流速率对尿素吸收影响不大，而经膜的通透性则是限速环节。药物自肌肉及皮下组织的吸收，一般受血流灌注速率的影响，血流增加，吸收也增加。毛细血管壁起阻抗作用，但其结构比胃肠道上皮细胞壁疏松，因此分子量低于5000的离子或非离子型物质都可迅速通过毛细血管壁。如新霉素是极性大的水溶性碱，口服后不易通过胃肠道粘膜，但肌肉注射后可被迅速吸收^[9]。

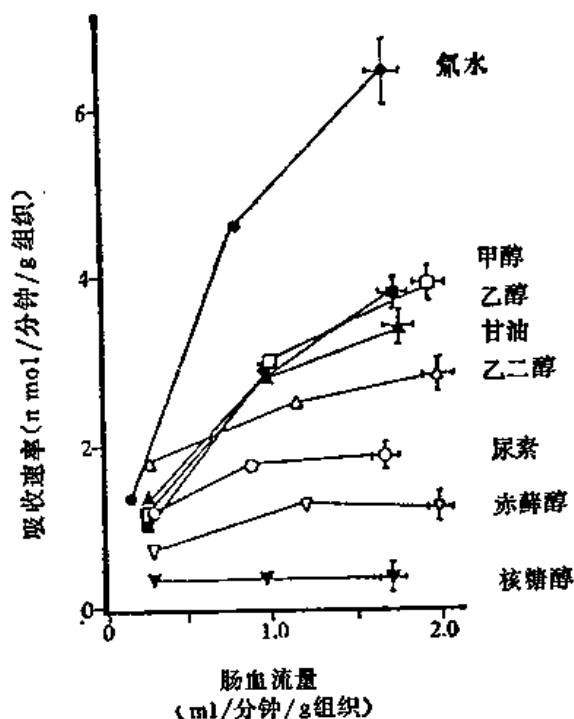


图 2-5 大鼠空肠血流量与各种物质吸收速率的关系^[9]

3. 胃排空、肠蠕动及表面积：延缓胃排空有利于一些碱性药物在胃中溶解，因而促进其进入肠道被吸收；对某些酸性药物则相反，如普鲁本辛延缓胃排空，使扑热息痛的

吸收减慢。食物对不同药物在胃肠道的吸收影响不一。食物可延缓利福平、异烟肼、左旋多巴的吸收^[8]。食物纤维与地高辛等药物形成复合物使吸收减慢^[14]；四环素可与多价金属，如 Ca^{2+} ， Mg^{2+} ， Fe^{2+} ， Al^{3+} 及 Zn^{2+} 等螯合，如果食物中富有上述成分，则延缓药物吸收^[15]。另一方面，食物却促进硝基咪喃妥因的吸收^[16]。脂肪可明显延迟胃排空，因而增加灰黄霉素在胃中的溶解时间，使吸收完全^[8]。肠蠕动对药物吸收很必要，蠕动可促进固体剂型药物的崩解和溶解，尤其是微绒毛蠕动使肠腔内不流动水层（UWL）的厚度减小，有利于药物吸收。但是肠蠕动加快又使另一些溶解度小的药物，如新霉素、季铵类化合物等，或有主动转运的药物，在肠内存留时间缩短，以致吸收不完全。药物在肌肉或皮下组织的吸收，除非在给药部位被破坏，一般受局部存留时间的影响较少。

根据 pH 分配假说的推论，弱酸应在胃中吸收快，实际上，所有的物质（酸、碱及中性化合物），在小肠吸收比胃快，因为小肠粘膜表面有大量微绒毛，表面积约为 200m^2 ，每分钟有 1000ml 血液流经小肠毛细血管，而胃粘膜的表面积仅为 1m^2 ，血流量每分钟为 150ml ，所以小肠的表面积及血流量提供了药物主要在小肠吸收的有利条件。

4. 首次通过效应(first-pass effect)：图2-6表明，一个固体药物(片剂或胶囊)经胃肠道吸收入体循环的途径。药物首先应呈溶解状态，才可穿过胃肠道粘膜，如果药物在胃肠道内或经肠壁时发生各种代谢反应（氧化、还原、酸或酶水解、形成复合物或结合物等），则部分药物在反应中失活，因此原形药物的吸收量相应减少，以后经过肝脏时，另一部分药物又被药酶转化或与组织成分结合，使进入体循环的药量更加减少。上述过程称为首次通过效应。有此效应的药物，口服剂量要比静脉注射或肌肉注射的剂量大得多，称此为低口服利用度（low oral availability）药物，如表2-2所示。

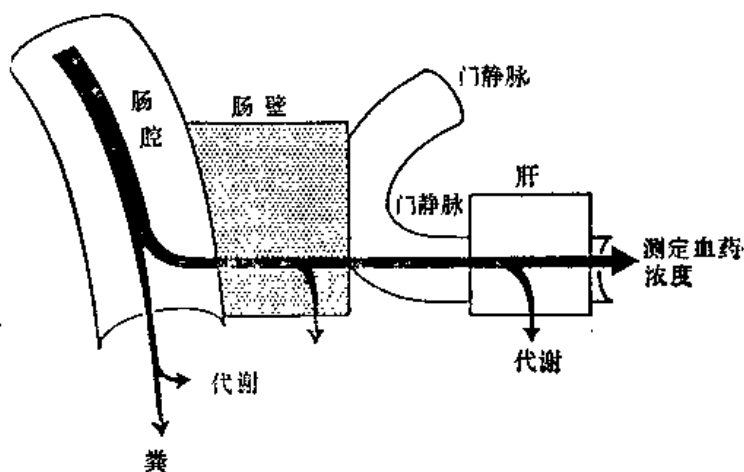


图2-6 口服药物吸收过程中，可能产生首过效应的部位^[9]

表 2-2 有首过效应的药物^[3]

阿司匹林	吗啡
去甲丙咪嗪	硝酸甘油
胍苯哒嗪	镇痛新
异丙肾上腺素	心得安
利多卡因	水杨酰苯胺
哌醋甲酯	丙氧芬

为了避免首过效应,有时可改用舌下含服,如硝酸甘油片剂,经舌下吸收后可直接进入上腔静脉。有些药物也可改用直肠给药,药物由直肠下部的下痔和中痔静脉,可不经肝脏直接进入体循环,从而减少首过效应的损失^[8]。

5. 疾病:有胃肠疾病的人对药物吸收变异很大,这种变异与病变部位及严重性无直接联系,故难以预测^[8]。Parsons^[17]认为,腹腔患病时有多种因素参与改变药物吸收的机制。增加胃排空速率,增加腔内pH,因而减少某些药物的溶解度,如心得宁(practolol),增加肠粘膜的通透性,改变肠道中药物的水解和代谢过程。脂痢时,脂溶性药物吸收不良,胆酸的肠肝循环减少。此外,脂痢可损害地高辛的吸收^[18]。急性菌痢可致婴幼儿对氨苄青霉素(ampicillin)和萘啶酸(nalidixic acid)吸收不良^[19]。柯兴病使肠壁增厚,减少吸收的表面积,因而药物吸收减少,如林可霉素(lincomycin),三甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim),磺胺甲基异噁唑(sulfamethoxazole)等血药达峰值的时间,柯兴病人是正常人的2倍^[1]。

6. 药物相互作用:临床上合并用药时,常在胃肠道内产生药物相互作用,例如抗酸药常影响其它药物的吸收,这是由于(1)改变肠腔pH,使药物的解离发生变化;(2)改变药物的溶解度,如磺胺嘧啶与氢氧化镁同服,可促进前者的吸收,但氢氧化镁对磺胺嘧啶钠盐的吸收影响很小^[20];(3)改变胃排空,抗酸药特别是铝盐可减慢胃排空,三价铝明显减少乙酰胆碱对人大鼠离体胃的收缩^[21];(4)形成复合物,如四环素与金属镁,铝等螯合形成不溶的复合物,已如前述。另外,也有与金属螯合后促进吸收的,如双香豆素与镁螯合^[22];(5)某些药物吸附于抗酸凝胶表面而影响吸收,如氯丙嗪^[23]。地塞米松^[24]和地高辛^[25];(6)抑制前药(prodrug)转化为活性代谢产物,如氯氮革(clorazepate)在胃酸中迅速转化成活性产物去甲基安定(demethyldiazepam),抗酸药使胃液pH增高,上述转化不完全,而前药氯氮革在小肠很少吸收^[26]。此外,一些代谢抑制剂,如丙磺舒、汞撒利、利尿酸等可减少洋地黄毒甙等药物的吸收^[27]。如果二个药物的吸收由同一载体转运,则产生相互竞争的抑制,如对氨基水杨酸与利福平;新霉素与青霉素^[8]。

7. 药物自胃肠道吸收的种属差异:这是由于不同种属动物的胃肠道有解剖、生理、生化方面的差异,肠道菌丛量或类型不同以及胆汁流量和胆酸生成不同等^[28]。

Calabrese^[28]曾报道38种化合物自胃肠道吸收的种属差异。推断药物在胃肠道吸收的差异,常以给药后不同时间测定血浆药物水平为依据。例如,以消炎痛10mg/kg给大鼠口服,30分钟后血浆药物水平为45.2 μ g/ml,比其它种属动物(犬、豚鼠、猴及人)的药物水平大10倍^[29]。对安定剂氯羟安定(lorazepam)的吸收,大鼠、犬、小猪及人都很快,唯有猫吸收慢。反应停(thalidomide)在兔的吸收比大鼠快^[30]。犬对 β 肾上腺素受体阻断剂氯酰心安(atenolol)及nadolol的吸收完全达90%,但是人、猴及某些啮齿类动物的吸收仅50%(氯酰心安)和25%(nadolol)^[31]。

三、药物的分布

药物从给药部位吸收入血,再由血液运送到机体各组织,后者称为分布。药物经血液转运到体内的作用部位,贮存或转化部位,也称为药物在体内位置的变化(translocation)。研究药物的分布,常要测定给药后各组织中的药物浓度。动物给药后,可应用各

种方法从组织、细胞、亚细胞水平定量测定药物含量,从而解释药物分布和作用的特点。但在人体不能直接测量药物在组织的含量,只能测定药物在血液或血浆的含量,利用数学公式来计算并推论药物在体内分布的特点。表观分布容积 (apparent volume of distribution, 简称 V_d) 的计算是表示药物分布特点的重要内容。首先设想药物均匀分布于各组织和体液中,与血药浓度保持平衡,表观分布容积是组织中的药物达到与血药浓度相等时所需的容积。 V_d 的计算见药代动力学章。 V_d 很少与身体真正容积相当,如果药物与组织成分结合很多,则 V_d 可以远远超过身体的容积。如阿的平的 V_d 达 50,000L。如果药物与血浆蛋白高度结合,则 V_d 小,如甲磺丁脲 (tolbutamide), 水杨酸等^[3]。因此, V_d 值是药物与血浆蛋白或组织成分亲和力的判断指标之一。

药物在组织的分布可受某些因素的影响,如药物随血流转运至组织的速率,又称灌注速率 (perfusion-rate), 药物经膜扩散速率 (diffusion-rate), 及药物与血浆蛋白或组织成分的结合等。

(一) 灌注速率

药物从血液向组织分布的速率,与前文吸收速率相似,受组织中血流灌注的情况及药物经膜扩散两个因素的影响。如药物是脂溶性小分子,则很易通过组织细胞膜而扩散,有时也可以通过结构疏松的毛细血管壁,此时膜扩散因素在药物分布中不起屏障作用,而组织血流灌注速率 (单位容积组织的每分钟血流量,即 ml/min/ml 组织) 是药物分布的限速因素,因此药物在血流丰富 (灌注多) 的组织 (如肺、肝、肾) 的分布远比血流少 (灌注少) 的组织 (如皮肤、肌肉、脂肪) 迅速。表 2-3 说明一个药物对不同灌注速率组织的分布平衡率比较。药物在肾脏达到的浓度与血药浓度平衡时所需时间 ($K_p/Q/VT$) 为 0.25 分,肌肉为 40 分,脂肪则为 4000 分 (2.8 天)^[3]。

表 2-3 组织灌注速率与药物分布平衡比例^[3]

组 织	分布平衡比例*(组织/血液) K_p	灌注速率** (ml/min/ml组织) Q/VT	$K_p/Q/VT$ (min)
肾	1	4	0.25
肌肉	1	0.025	40.0
脂肪	120	0.03	4000.0

* 血中药物为 1 时, 组织药物含量

** 单位容积组织的每分钟血流量

(二) 膜扩散速率

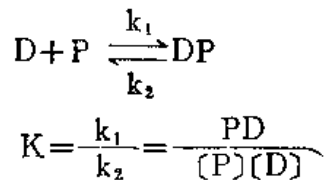
许多药物注射后很易进入各器官,但入脑较难,这是由于药物必经过血-脑及血-脑脊液屏障。中枢神经系统的毛细血管壁内皮细胞由紧密联结彼此相连,不像一般肌肉组织的多孔性毛细血管壁。药物由血入脑,必须穿过内皮细胞及基底膜 (血脑屏障);由血入脑脊液必须经过贴在毛细血管内皮细胞的基底膜和脉络膜上皮细胞 (血-脑脊液屏障)。药物的转运以被动扩散为主,取决于药物的脂溶性和解离度,而膜扩散速率是限速因素。例如水杨酸与戊巴比妥的油水分配系数相近,但后者为弱酸,在血浆 (pH 7.4) 中大部分呈非离子型,则进入脑脊液达到分布平衡时间为 4 分钟;水杨酸在血浆中大部分为离

子型，进入脑脊液达到分布平衡却需115分钟^[8]。药物由母体转运到胎儿体内，通过胎盘屏障，同样受膜扩散速率的限制。药物经血脑屏障及胎盘屏障的转运，除被动扩散外，某些营养物质及少数药物也有易化扩散及主动转运方式。脑脊液具有将内源性的极性代谢物及外源药物迅速移走的功能，因此某些有机酸或碱可从脉络丛主动转运排出，有些大分子（如右旋糖酐、菊粉等）还可经蜘蛛膜绒毛的多孔结构滤出。

药物达到分布平衡时，是指组织和血浆的游离药物浓度相等。实际上，药物除直接扩散入血外，尚有排泄、代谢，及由组织主动转运而出，经组织间液流入淋巴管及导管等，因此组织中的游离药物浓度常比血浆低。

(三) 药物与血浆蛋白、红细胞及组织成分的结合

药物在血液中常与血浆蛋白结合，酸性药物通常与白蛋白结合，碱性药物与 α_1 酸性糖蛋白或脂蛋白结合。许多内源物质、维生素等主要与球蛋白结合。这种结合是可逆现象，结合与解离处于动态平衡。药物与血浆蛋白结合的程度，常以结合药物浓度与总浓度的比值表示，一般在0至1.0之间，比值大于0.9的药物，表示有高度结合，小于0.2者，则与血浆蛋白结合很低^[3]。药物与血浆蛋白结合，对药物的分布、排泄过程中的转运有很大影响，只有游离药物能自由地在体内组织分布。药物与蛋白结合符合质量作用定律：



D：游离药物浓度 P：蛋白质浓度

k_1 ：结合常数 k_2 ：解离常数 K：平衡时的亲和常数

K值大表示药物与蛋白质结合的亲和力大。Martin^[32]假设，血清蛋白浓度为 $5 \times 10^{-4}M$ ，药物与蛋白质结合物为1:1复合物，设K值各为 1×10^4 ， 1×10^5 ， 1×10^6 ， 1×10^7 ，人的标准体重为70kg，血浆容量为3L，总体液量42L，当K值低时，体内药量增加，游离药物浓度变化很小，故对药物在体内分布影响不大；但K值大到 1×10^7 时，低浓度药物几乎全部与蛋白质结合，大部分药物存于血浆内。当达到一定浓度以上时，若再增加药量，则游离药物剧增，迅速由血浆向组织转运，因而组织中药物分布量剧增，同时血浆中药量百分比锐减如图2-7所示。保泰松等与血浆蛋白高度结合的药物，即属此类型变化。此外，某药与血浆蛋白结合，也受另一药物影响，产生结合的置换作用，和相应的药物分布变化。在实际应用时，应十分注意，与血浆蛋白高度结合药物的给药剂量及药物相互作用对体内分布的影响，以保证药物应有的疗效及安全性。

药物与血浆蛋白结合后即失去活性，但血浆蛋白是体内一有效转运系统，许多难溶于水的药物，与蛋白质分子结合后才能在血液内被转运，通过游离与结合的快速动态平衡，游离药物可不断地透过生物膜。

有些药物可与红细胞结合，如水杨酸、苯巴比妥、苯妥英钠^[31]、奎尼丁^[32]、双丙吡胺（disopyramide）^[33]、乙酰唑胺^[34]、及某些麻醉药^[35]，不过达到平衡很慢。有些药物可能与细胞膜的磷脂结合，另一些药物可能与细胞内的血红蛋白结合^[33]，因此，细胞内的结合药物与血浆中未结合药物的平衡速率，由于红细胞膜的存在而受阻。药物与红细胞结合对药物分布的影响，与药物和血浆蛋白结合的情况相似。