

药物代谢动力学

刘昌孝

湖南科学技术出版社

53

湖南
科学
技术
出版社

药物代谢动力学

刘昌孝
责任编辑：谢军

湖南科学技术出版社出版
(长沙市展览馆路14号)

湖南省新华书店发行 湖南省新华印刷二厂印刷

1980年8月第1版第1次印刷
字数：146,000 印张：7.25 印数：1—5,000
统一书号：14204·16 定价：0.70元

前 言

运动和变化是宇宙间一切事物的必然规律。作为诊断、预防和治疗疾病的物质——药物，进入机体以后也必然会发生运动和变化，即吸收、分布、代谢和排泄等。药物的体内变化过程直接与其药理作用和毒副作用相联系。但由于药物的化学结构千差万别，其体内过程也各自不同，因而药物在体内转运、变化的速度相差极为悬殊。随着现代科学技术的发展，通过大量的科学研究，人们逐渐认识和掌握了药物体内过程的规律，并运用这些规律，使药物更好地发挥防病治病的作用，从而使新药研究得到了理论指导。

药物代谢动力学是近几十年发展起来的一门数学与药理学之间的边缘学科。它研究药物体内过程随时间而变化的动态关系。通过药物动力学研究，对于深入认识药物作用特点，指导临床合理用药，指导新药设计和新剂型设计都具有理论和实践意义。

全书共分四部分：即药物的吸收、分布和排泄，药物代谢，药物动力学以及药物体内过程的研究方法。本书是作者根据前几年进行药物体内过程研究时所积累的资料编写而成的。中国医学科学院药物研究所宋振玉教授、韩锐副研究员，武汉医学

院吕富华教授，北京医学院张宝恒副教授，湖南医学院郭兆贵副教授以及一些医院的临床医生对初稿提出了宝贵意见，付出了辛勤劳动；湖南医药工业研究所李景坡同志为本书拟写了第四部分中“气相色谱——质谱联用技术的应用”一节的初稿，刘维杰同志参加描图，唐志同志参加抄稿工作。对上述同志的热情帮助，在此表示感谢。

刘昌孝

一九七九年五月
于湖南医药工业研究所

目 录

第一部分 药物的吸收、分布和排泄	(1)
一、引言	(1)
二、细胞膜结构及转运机制	(2)
三、吸收	(7)
(一) 给药途径	(7)
(二) 药物理化性质的影响	(9)
(三) 机体因素的影响	(14)
(四) 血浓度与药物作用的关系	(17)
四、分布	(20)
(一) 药物在脂肪组织中的积蓄	(22)
(二) 药物与蛋白的结合	(23)
(三) 血脑屏障	(29)
(四) 胎盘屏障	(34)
(五) 分布与作用的关系	(35)
五、排泄	(37)
(一) 肾脏排泄	(38)
(二) 胆汁排泄	(42)
(三) 其他途径的排泄	(43)
(四) 影响药物排泄的因素	(44)

第二部分 药物代谢	(48)
一、引言	(48)
二、结构转化	(48)
(一) 氧化.....	(49)
(二) 还原.....	(51)
(三) 水解.....	(52)
(四) 结合.....	(52)
三、药物代谢与药效及毒性的关系	(55)
(一) 决定药效和毒性的因素.....	(56)
(二) 药物代谢对药效和毒性的影响.....	(57)
四、药物代谢酶及其抑制和诱导	(61)
(一) 肝微粒体药物代谢酶系统的存在和性质.....	(63)
(二) 药物代谢酶的抑制.....	(68)
(三) 药物代谢酶的诱导.....	(70)
五、药物代谢反应机制	(74)
(一) 氧化机制.....	(74)
(二) 还原机制.....	(83)
(三) 结合机制.....	(85)
(四) 水解机制.....	(92)
(五) 脱卤素机制.....	(93)
六、影响药物代谢的因素	(93)
(一) 药理遗传因素.....	(94)
(二) 年龄因素.....	(95)
(三) 性别因素.....	(96)

(四) 种系因素.....(97)

(五) 机体营养状态和病理状态对代谢的影响.....(100)

第三部分 药物动力学.....(102)

一、引言(102)

二、几个基本概念(102)

三、药物的生物半衰期(106)

四、一室动力学.....(112)

(一) 静脉注射给药的动力学.....(112)

(二) 口服给药的动力学.....(119)

(三) 尿排泄的动力学.....(122)

(四) 代谢动力学.....(128)

五、二室动力学.....(134)

(一) 静脉给药后的血浓度.....(134)

(二) 口服给药后的血浓度.....(143)

六、连续给药的动力学(148)

(一) 血浓度.....(148)

(二) 稳态时的平均血浓度.....(152)

(三) 连续给药的体内累积.....(155)

七、药物的生物利用度与血浓度的关系(157)

八、非线性药物动力学(159)

九、药物动力学在药物研究和临床实践中的意义 ... (161)

(一) 药物动力学在新药设计中的意义.....(161)

(二) 药物动力学指导药物剂型研究.....(162)

(三) 药物动力学对种属代谢差异的预测.....(163)

(四) 有效药物浓度和给药方案的选择.....	(165)
第四部分 药物体内过程的研究方法	(169)
一、研究药物体内过程的一般方法	(169)
(一) 吸收、分布和排泄的研究.....	(170)
(二) 药物与蛋白结合.....	(176)
(三) 药物代谢的研究方法.....	(180)
(四) 药物动力学参数的计算.....	(184)
二、化学方法的应用	(189)
三、放射性同位素的应用	(196)
(一) 放射性同位素标记化合物的准备.....	(197)
(二) 放射性同位素标记化合物研究药物体内过程 的实例.....	(199)
(三) 放射自显影技术.....	(201)
四、高速液体色谱技术的应用.....	(204)
(一) 装置和方法.....	(204)
(二) 应用举例.....	(206)
五、气相色谱—质谱联用技术的应用	(209)
(一) 联动装置.....	(210)
(二) 实验方法.....	(212)
(三) 应用举例.....	(213)
参考文献	(220)

第一部分 药物的吸收、分布和排泄

一、引言

药物的吸收、分布、排泄及代谢等体内过程，直接影响到药物在其作用部位的浓度和有效浓度维持的时间，从而决定着药物的作用——药理作用和毒性作用的发生、发展和消除，在临床上与药物的疗效和毒性的发生有着密切的关系。

药物自给药部位经吸收进入血液，随血液循环，再分布至全身各组织脏器。在组织脏器中，有的药物以其原型发生作用，

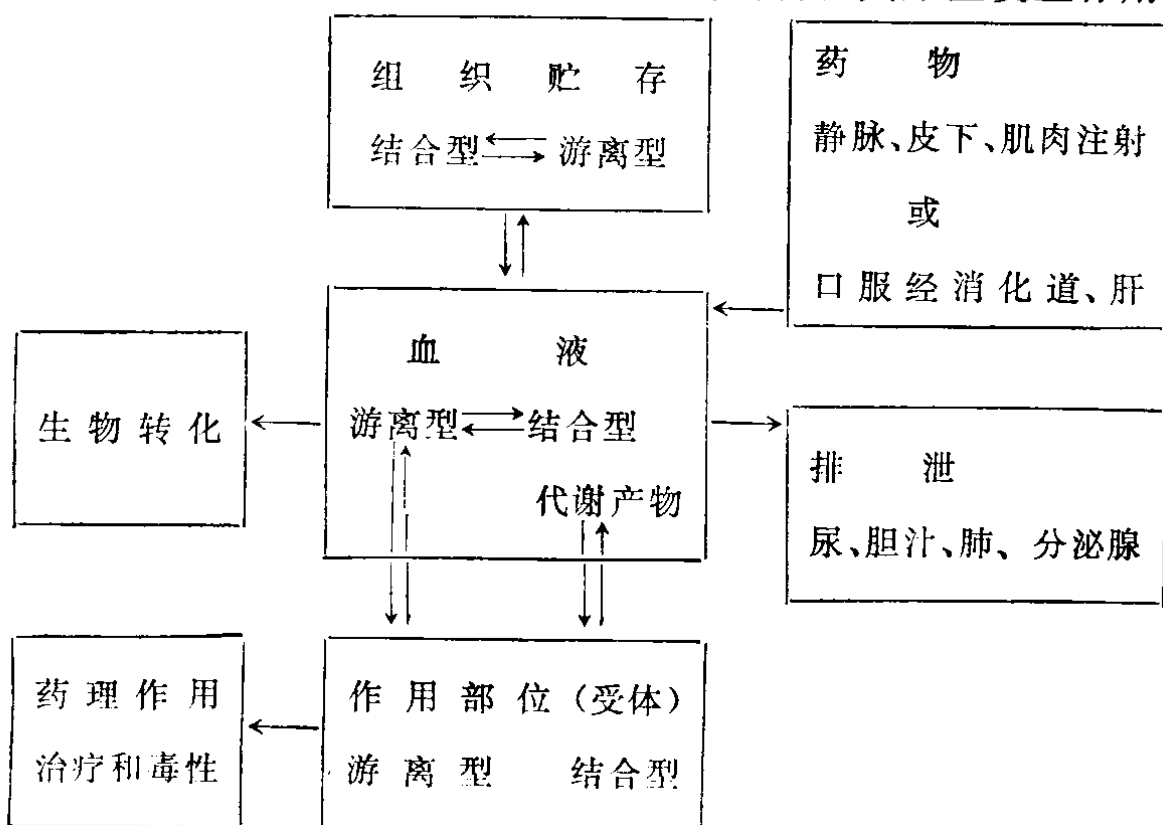


图 1—1 药物体内过程图解

有的药物则发生结构转化,使药物活化再发生作用。药物及其代谢产物,可以通过不同途径排泄至体外。联系药物吸收、分布和排泄的重要枢纽是血液。正是由于血液的中介作用,药物体内过程的各个环节才能保持动态平衡,从而完成其全部体内过程。

药物的体内过程,总括起来,可以用上页简图(图1—1)来表示。

这一部分主要讨论药物吸收、分布和排泄的规律,以及影响这些规律的因素。

二、细胞膜结构及转运机制

药物的体内过程,除决定于药物的理化性质外,也与机体的许多因素有关,特别是与细胞膜的通透性及药物与组织的亲和力有关。药物的体内过程,包括吸收、分布和排泄等过程都涉及细胞膜的转运特性。

近年来,由于科学的发展,对细胞膜结构的认识越来越深入。经用生物学、化学、物理学等方法进行多方面的研究,特别是电子显微镜、组织化学新技术、生化分析新方法的发展,形成了有关细胞膜性质的近代概念,并大体上揭示了细胞膜的组成和结构。在此基础上,提出了多种细胞膜结构的模式图^[1]。细胞膜是由脂肪或类脂质和蛋白质组成的。其中特别引人注意的是把细胞膜看作由重复的球状脂蛋白单位所构成,每一单位成为一层,这些单位构成囊状或管状结构系统,有如图1—2c.d的模式^[2]。

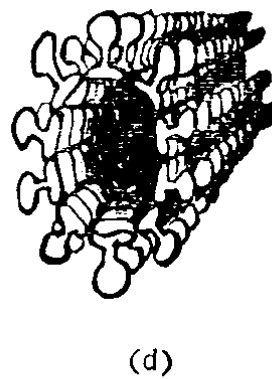
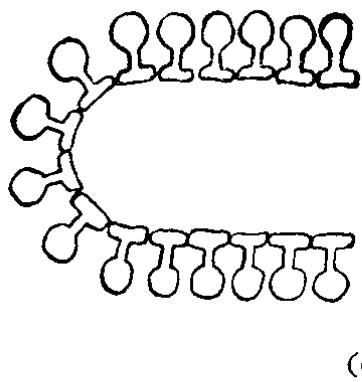
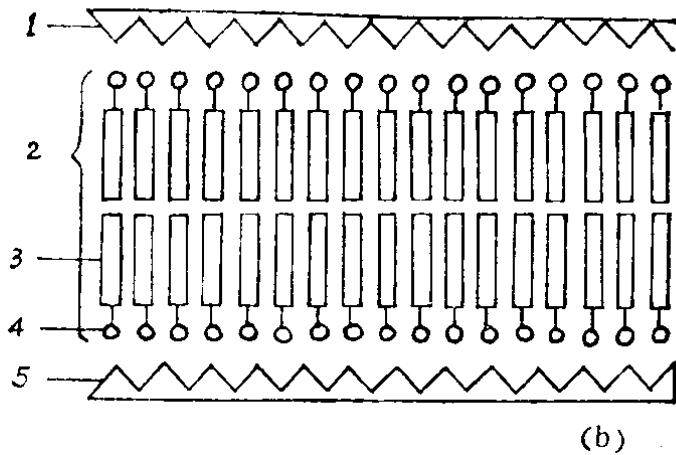
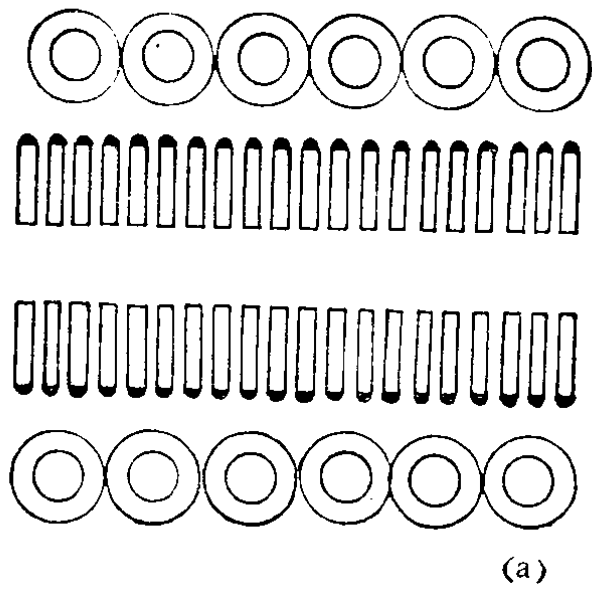


图 1—2 细胞膜结构的模式图

1. 外层蛋白质 20Å 2. 中层脂质 35Å 3. 疏水部分
4. 亲水部分 5. 内层蛋白质 20Å

这些重复的单位似由两部分组成：一为基片，这是构成细胞膜所必需的亚单位；二是附着片（包括头片和柄），它富有酶活性，但与这些单位的连续性无关。构成每一重复单位的几个亚单位是由各种不同的蛋白质按不同方式组合而成的，它们的生化和功能都有区别。这种区别，可能是药物具有各自转运特征的物质基础之一。在这种球状脂蛋白单位中，脂肪成分约占总量的30%，蛋白质主要依疏水性反应，而附着于脂肪上，磷脂的碳链深深地伸入到蛋白质的疏水面，而极性部分使得这些表面富有水溶性或极性。

细胞膜对药物的离子或分子具有选择性的透过作用。这种特殊的通透作用，反映出重复单位（脂蛋白单位）间吻合的紧密程度，反映出沿着这些可能存在的膜孔和管道行使功能的性质。药物能在这样的细胞膜间转运，都与这些性质有关。

各种药物作用于细胞膜，改变其生理作用，从而产生药物的药理作用。有关药物通过细胞膜转运的各种机制的研究，开辟了“转运生理学和转运药理学”这一新的科学领域。

关于药物通过膜的转运机制有不少假说，如简单扩散、溶剂拖曳、受膜电荷约束的扩散、受脂肪屏障约束的扩散、中介转运（易化穿透）、交换扩散、主动载体转运，饮液和吞噬。有人认为，物质主要是以三种方式透过细胞膜的：即简单扩散、小孔滤过和特殊转运过程。有人则把转运过程分为五种方式，即三种被动转运和两种主动转运。被动转运仅取决于生物膜两边药物浓度的差别，主动转运则在于细胞能量的获得和利用。表1—1归纳了被动转运和主动转运五种形式的细胞膜转运机制〔3〕。

表1—1

细胞膜的转运机制

被动转运	简单扩散 活化扩散 中介转运	通过连续水相 通过非水相 与载体成可逆结合	穿透速率与膜两侧浓度差成正比
主动转运	易化穿透 同向上升性转运	与膜载体成可逆结合，其运动为细胞能量所增速 转运机制未定	穿透速率有限

脂溶性物质或水溶性小分子物质，可自高浓度一方向低浓度另一方扩散，这一过程可认为是简单扩散过程，这些物质可直接通过细胞膜的脂层或膜孔。许多有机化合物穿透细胞膜的速率，与其油水分配系数有关。油水分配系数高的物质容易穿透细胞膜，相反则不易穿透细胞膜。因此，物质穿透细胞膜的能力主要取决于化合物的脂溶度。人们在研究药物转运机制时，除发现脂溶度外，解离度对转运也起着决定作用。许多药物为有机弱电解质，如有机弱酸或弱碱在体内解离时，离子型和非离子型同时存在，通常非离子型分子的脂溶度大于离子型的脂溶度，因此，通过细胞膜的主要是非离子型的分子，调节pH，可以改变这些弱酸或弱碱类药物的解离度，往往可以控制这些物质的转运速度。在胃肠吸收、肾脏排泄、穿过血脑屏障等过程中，已经找到一些事实证明这种简单扩散的转运过程。如一些弱酸弱碱类药物的肠吸收就受肠液pH的影响。

有些药物如葡萄糖、氨基酸、嘧啶类等，既非脂溶性的物质，分子又大，但仍能迅速地被许多细胞膜所转运，而且还常

常出现由低浓度的一侧向高浓度的另一侧作逆向转运，显然这是简单扩散所无法解释的，于是就提出了主动转运等概念。

主动转运是需要酶参与、消耗生物能量并可克服能差的转运过程。酶直接参与转运，促使被转运物质变成水溶性小分子或脂溶性物质，以便扩散或与载体结合，由细胞膜的一侧进入另一侧。载体是蛋白质，存在于细胞膜表面，当药物与载体结合形成复合物后，经过消耗生物能量的机制，使复合物由膜的一侧拉向另一侧，再行分解，因此载体就成为转运物质的媒介。

分子药理学在发展。当应用到分子药理学领域时，药物通过细胞膜转运机制，主要分为两个阶段：药物与膜成分相互作用形成复合物；此复合物从膜的一侧移到另一侧，然后将药物释放出来，放入液相基质中。第一阶段可通过共价键、离子键、氢键、疏水键或其它形式的键，或它们间的相互作用形成复合物。第二阶段再按不同转运过程(主动或被动转运)，将被转运物质转运到一定位置。

尽管药物转运机制的假说很多，但很不完善，尚不能准确无误地阐明转运机制和作用机制。对某些药物，如甲氨嘌呤、局部麻醉药、强心甙、乙酰胆碱等所产生的药理作用，能为它们对细胞膜或亚细胞膜单位转运过程的影响所解释。甲氨嘌呤便是通过中介转运(载体转运)而转运到白细胞的。乙酰胆碱的作用在于非特异性地增强细胞膜对阳离子，甚至阴离子的通透性。强心甙可动用钙离子并使其转运入心肌而产生特异作用：增强收缩力或减缓心率及传导速度。这些都证明药物对转运系

统有着显著的作用。人们对细胞膜转运机制的概念认识还有待发展和深化，它必将会随着科学技术的发展而渐趋完善。

三、吸 收

药物进入体内的第一个环节是吸收。影响药物吸收的因素很多，给药途径、药物理化性质、机体方面的因素都与药物吸收有关。

(一) 给药途径

在影响药物吸收的所有因素中，给药途径是一个重要因素。在临床上常常根据需要选择给药途径。

1.口服给药：口服给药是简便、经济、安全的给药方法。药物口服后，大部分被肠粘膜吸收，当达到结肠时吸收已近完成。有些药物，如乙醇，某些生物碱，可经胃，甚至可经口咽部粘膜吸收。口服给药也存在一些缺点，如刺激消化道的药物口服可引起呕吐、腹泻等消化道症状；病危及呕吐患者也不宜口服给药；有些药物还会被消化道的酶所破坏；有些药物口服给药在胃肠道吸收不规则，口服给药以后经吸收达到血中最高浓度还需要一定时间，作用来得较慢，在紧急情况下，口服给药就满足不了临床需要。

2.注射给药：许多药物可用注射方法给予。注射给药的吸收比口服迅速而且可靠，可更准确地选定剂量。急救时注射给药更为必要。注射给药的缺点是对条件要求较高，如需注射器

具，需严密消毒等，其费用也较贵。

常用注射给药途径有皮下注射、肌肉注射、静脉注射，而其它如腹腔、骨髓腔、鞘内等部位注射只在特殊需要时才选用。在中西医结合中，还创造了穴位注射的新给药方法。穴位注射是在特定的穴位，注射少量的药物而达到某种治疗效果的方法。它综合了药物与穴位刺激两方面的作用，有许多其他注射方法所不及的优点。

3.吸入法：挥发性的药物可以吸入，通过呼吸道的粘膜或肺泡内皮细胞吸收，以这种方式使药物迅速进入循环，如乙醚麻醉就是采用吸入法。有的药物的溶液可予喷射给药，在空气中形成药物雾滴，有利于吸收，如肾上腺素可用此法给药，以治疗支气管哮喘。有的化疗药物的气雾剂，对肺部感染的治疗也有益处。

4.局部用药：皮肤及粘膜用药都可称之为局部用药。药物难以通过完整的皮肤，但有两种方法可使皮肤吸收药物大大增加。一是擦入法，把药物混在一定的赋型剂中，擦在皮肤上，通过毛孔或皮肤腺吸收。另一种方法是离子透入法，药物在水中离解，借直流电的作用，使药物达到一定的组织部位。局部炎症、外伤治疗，也采用局部给药，如外涂消毒剂等。

粘膜给药也是常用的局部给药方法。除消化道外，某些药物可通过直肠、阴道、尿道、膀胱、口鼻等部位的粘膜吸收。这些局部用药方法，一般表现为局部效果，也有的表现为全身效果，如阿司匹林栓剂，通过肛门直肠给药对小儿患者的退热作用，就是全身作用的例子。舌下给药可使少数药物迅速吸收，

也很简便。

(二) 药物理化性质的影响

药物的吸收,受药物溶解度、解离度以及粒子大小的影响,不同的药物由于这些理化性质的不同而有差异。特别是口服给药,这些因素的影响更大。

口服给药以后,药物必须在消化道经某种形式的转运,才能被吸收。由于细胞膜是脂质膜,药物必须在脂质层溶解,才有利于扩散,因此药物的脂溶度成为这种形式吸收的决定因素。脂溶度大,油水分配系数大的药物,其吸收率也大。表1—2就说明油水分配系数与吸收的关系^[4]。

表1—2 油水分配系数与吸收

化 合 物	油水分配系数 (油/水)	吸 收 (%)
苯 果 酰 胺	0.00008	13.3
琥 珀 酰 胺	0.0049	81.8
乳 酰 胺	0.00058	67.0
戊 酰 胺	0.023	85.0
乙 酰 胺	0.00083	78.8
丁 酰 胺	0.0095	82.0

不同药物、不同制剂的溶解速度有差别,这种差别也影响吸收速度。从图1—3^[5]可见,阿司匹林的四种不同制剂的溶解度与尿中排泄量成正比,而尿排泄量显然是与吸收速度一致的。