

药物代谢动力学

王广基 主编 刘晓东 柳晓泉 副主编



Chemical Industry Press



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

药物代谢动力学

王广基 主编

刘晓东 柳晓泉 副主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

药物代谢动力学/王广基主编. —北京:化学工业出版社, 2005.6

ISBN 7-5025-7370-4

I. 药… II. 王… III. 药物代谢动力学
IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 067357 号

药物代谢动力学

王广基 主编

刘晓东 柳晓泉 副主编

责任编辑: 杨燕玲 余晓捷

文字编辑: 何芳 丁建华

责任校对: 陶燕华

封面设计: 潘峰

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 15½ 字数 376 千字

2005年8月第1版 2005年8月北京第1次印刷

ISBN 7-5025-7370-4

定 价: 30.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

药物代谢动力学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律的一门学科。通过药物在体内代谢产物和代谢机制研究,可以发现生物活性更高、更安全的新药。故而近年来,国内外在药物创新研制过程中,药物代谢动力学研究在评价新药中与药效学研究、毒理学研究处于同等重要的地位。药物进入体内后,经过吸收进入血液,并随血流透过生物膜进入靶组织与受体结合,从而产生药理作用,作用结束后,还需从体内消除。随着细胞生物学和分子生物学的发展,药物体内代谢物及代谢机制研究已经有了长足的发展。新药和新制剂均需要进行动物和人体试验,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,对药物的体内过程进行预测,从而了解其药物代谢动力学过程。

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”课程已有二十多年的历史。本书是在原《药物动力学教学讲义》基础上,经多年修正、拓展而成的。全书十三章,三十余万字,重点阐述围绕药物代谢动力学理论及其在新药研究中的作用,与其他教材相比,创新之处在于重点阐述现代药物代谢动力学理论及其经典药物代谢动力学在新药及其新制剂研究中的应用,以及目前迅速发展的药物代谢动力学体外研究模型等新内容。

本书编著者均是长期在药物代谢动力学领域教学和研究的一线人员。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

2005年3月于南京

目 录

第一章 概述	1
一、什么是药物代谢动力学	1
二、药物代谢动力学研究与其他学科的关系	1
第二章 药物体内转运	3
第一节 概述	3
第二节 药物跨膜转运及其影响因素	4
一、生物膜	4
二、药物的跨膜转运方式	4
第三节 药物的吸收	6
一、药物在胃肠道中吸收	6
二、药物在其他部位吸收	10
第四节 药物的分布	12
一、药物的分布及其影响因素	12
二、血浆蛋白结合率及常用的测定方法	13
三、药物在特殊屏障中转运	16
第五节 药物的排泄	23
一、肾排泄	23
二、胆汁排泄	24
三、粪排泄	24
四、其他途径	25
第六节 多药耐药与外排转运载体	25
一、多药耐药现象	25
二、P-糖蛋白	27
三、多药耐药相关蛋白	29
四、乳腺癌耐药蛋白	32
参考文献	37
第三章 药物的代谢研究	38
第一节 药物代谢方式及代谢后的活性变化	38
一、药物代谢方式	38
二、药物经生物转化后的活性变化	42
第二节 药物代谢部位和代谢酶	42
一、药物在肝脏的代谢及其代谢酶	42
二、药物的肝外代谢及其代谢酶	44
第三节 影响药物代谢的因素	49
一、代谢相互作用	49

二、种属差异性	50
三、年龄和性别差异	51
四、遗传变异性	53
五、病理状态	55
第四节 药物代谢研究常用的方法	55
一、药物体内代谢研究法	56
二、药物体外代谢研究	56
第五节 药物代谢研究在新药研发中的作用	61
一、药物的代谢研究与创新药物的开发和筛选	61
二、药物代谢与药物的毒性评价	62
三、药物代谢研究与药物的代谢相互作用	63
参考文献	63
第四章 经典的房室模型理论	64
第一节 房室模型及其基本原理	64
一、房室模型及其动力学特征	64
二、拉普拉斯变换 (Laplace transform)	66
三、房室模型的判别和选择	68
四、药动学参数的生理及临床意义	68
第二节 一房室模型	70
一、单剂量给药动力学	71
二、多剂量给药动力学	76
第三节 多室模型	79
一、单剂量给药动力学	80
二、多剂量给药动力学	84
参考文献	85
第五章 非线性药物动力学	86
第一节 非线性药物消除	86
一、非线性药物动力学的表达方法	86
二、动力学特征	87
三、非线性药物动力学的鉴别方法	87
四、 $t_{1/2}$ 和 AUC 与 c_0 间的关系	88
第二节 米氏参数的估算方法	89
第三节 非线性药物消除的个体化给药	90
第四节 非线性药物吸收	91
一、对抗癫痫药加巴喷丁的非线性吸收研究	92
二、对头孢呋辛酯的非线性吸收和非线性消除研究	92
第五节 非线性药动学的研究进展	94
一、最近新发现的一些非线性消除的药物	94
二、其他因素引起的药物非线性消除现象	95
三、新技术在非线性药物动力学研究中的应用	95

四、药物的非线性结合研究	95
参考文献	95
第六章 非房室模型的统计矩方法	97
一、各阶统计矩定义以及计算公式	97
二、生物利用度	99
三、清除率	99
四、MRT 和半衰期的相互关系	100
五、吸收动力学	101
六、稳态表观分布容积	101
七、代谢分数求算	102
八、稳态浓度的计算	102
九、预估到达稳态浓度的时间	102
十、非房室模型和房室模型的优缺点比较	103
附录 非连续取样 AUC 变异的计算	103
参考文献	104
第七章 药物制剂生物利用度及生物等效性评价	105
第一节 目的与意义	105
一、意义	105
二、药物制剂生物等效性评价和临床评价之间的关系	106
三、生物利用度研究和生物等效性评价的主要参数	106
四、影响生物利用度的因素	106
五、生物利用度的分类	106
第二节 生物利用度及生物等效性试验原则和方法	107
一、受试者的选择	107
二、受试者的例数	108
三、参比制剂选择	108
四、试验设计	108
五、数据分析	110
第三节 生物等效性评价的统计学方法	111
一、方差分析	112
二、双单侧 t 检验法	112
三、 $(1-2\alpha)\%$ 置信区间法	112
四、Wilcoxon 方法	113
五、研究功效	113
六、实例	113
第四节 缓控释制剂的生物等效性评价	116
一、缓控释制剂生物等效性评价的实验内容	116
二、缓控释制剂的评价	117
第五节 个体生物等效性评价和群体生物等效性简介	119
一、个体生物等效性和群体生物等效性	119

二、试验设计.....	120
三、统计模型.....	120
四、个体生物等效性评价.....	122
五、群体生物等效性评价的计算.....	124
六、群体等效性、个体等效性以及平均等效性的关系.....	125
参考文献.....	125
第八章 临床药物动力学.....	127
第一节 研究的目的和意义.....	127
一、基本概念及其研究目的.....	127
二、需要进行血药浓度监测的药物.....	127
三、血药浓度变化的影响因素.....	128
四、临床药物动力学的研究内容和研究方法.....	128
第二节 特殊人群的药物动力学.....	128
一、老年人的药物动力学.....	128
二、儿童的药物动力学.....	129
三、肝功能不全病人的药物动力学.....	130
四、肾功能不全病人的药物动力学.....	131
第三节 新药的临床药物动力学研究的原则和方法.....	131
一、研究的目的和意义.....	131
二、临床试验应遵循的原则.....	131
三、试验设计.....	132
第四节 群体药物动力学.....	132
一、基本概念.....	132
二、参数的估算方法分类.....	133
三、非线性混合效应模型法 (NONMEM 法).....	133
四、非参数期望极大值法 (NPEM 法).....	135
五、个体给药方案的制定——Bayesian 法.....	136
第五节 临床血药浓度监测.....	138
一、基本原理.....	138
二、肌酐清除率的测定方法.....	139
三、给药剂量的调整方法.....	140
参考文献.....	140
第九章 药代动力学与药效动力学结合模型.....	141
第一节 概述.....	141
第二节 药效学模型.....	142
一、药效指标的选择.....	142
二、血药浓度-效应曲线的类型.....	142
三、药效学模型分类.....	143
第三节 药动学与药效学结合模型.....	144
一、理论基础.....	144

二、效应室的归属	145
三、一房室 PK-PD 模型	146
四、二房室 PK-PD 模型	148
五、药动学和药效学参数的估算方法及其意义	149
第四节 药动学与药效学结合模型的应用	149
一、药物的药动学与药效学结合研究	149
二、药物及其活性代谢物的药动学与药效学结合研究	153
三、药物的药动学和药效学相互作用研究	155
参考文献	157
第十章 生理药物代谢动力学模型及其实践	158
第一节 概述	158
一、生理药物代谢动力学模型的发展	158
二、生理药物代谢动力学模型的基础	158
第二节 药物在组织中的命运	159
一、药物清除模型及清除率	159
二、分布	162
三、生理药物代谢动力学模型参数的来源	163
第三节 整体生理药物代谢动力学模型的建立	165
一、收集资料	165
二、整体生理药物代谢动力学模型	165
三、物质平衡方程	165
四、组织中药物浓度预测	166
五、模型的验证和修订	166
第四节 种属间比放	167
一、生理药物代谢动力学模型	167
二、异速增大方程	167
第五节 生理药物代谢动力学模型的应用	171
一、在新药研制中的应用	171
二、在毒理学研究中的应用	180
参考文献	182
第十一章 手性药物的药物代谢动力学	184
第一节 概述	184
第二节 手性药物的生物活性	184
一、手性药物的作用模式	184
二、手性排斥、静态手性和手性易化	185
三、手性药物的生物活性类型	186
第三节 药物代谢动力学立体选择性	190
一、药物吸收	190
二、分布	190
三、药物代谢	191

第四节	临床用药复杂和对新药研究的影响	203
一、	体内外对映体优/劣活性比的比较	203
二、	临床血药浓度与效应关系的复杂性	203
三、	临床药物代谢动力学与血药浓度检测中的复杂性	211
四、	动物种属间的差异与药效学、毒性研究的复杂性	212
	参考文献	213
第十二章	新药临床前药物代谢动力学研究	214
第一节	目的和意义	214
第二节	内容和方法	215
一、	临床前药动学研究试验设计的基本原则	215
二、	临床前药动学研究方法	216
第三节	生物样品分析技术的特点与要求	221
一、	生物样品分析方法的特点	221
二、	生物样品分析方法的基本概念	222
三、	生物样品分析方法的建立和确证	222
第四节	新的缓、控释制剂的临床前研究的内容与方法	224
一、	研究的目的和意义	224
二、	实验设计的基本原则	225
三、	研究的内容和方法	225
	参考文献	226
第十三章	药动学数据的曲线拟合以及常用软件	227
一、	最小二乘法的一般原理	227
二、	非线性最小二乘法算法的比较	228
三、	估算药动学参数中的若干问题	229
四、	曲线拟合的影响因素	230
五、	目前常用计算机药动学数据拟合程序	232
	参考文献	235

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毒副作用,即所谓的药效学(pharmacodynamics)和毒理学(toxicology)。另一个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),即所谓的ADME。药物代谢动力学是定量研究药物(包括外来化学物质)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。

随着细胞生物学和分子生物学发展,药物在体内代谢产物及代谢机制研究已经有了长足的发展。通过对药物在体内代谢产物和代谢机制研究,可以发现生物活性更高、更安全的新药。在创新研制过程中,药物代谢动力学研究与药效学研究、毒理学研究处于同等重要的地位。

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应用

大多数药物疗效、毒性与血药浓度的关系比与剂量的关系更为密切,调节血药浓度往往可以控制药物的疗效或毒性。药物代谢动力学主要研究成就之一就是根据数学模型,预测药物血药浓度变化规律,进而指导临床给药方案(dosage regiment)的制定或对某些药理现象做出准确的解析。药物代谢动力学在临床上已形成一个重要的分支——临床药物代谢动力学(clinical pharmacokinetics)。临床药物代谢动力学在药物临床给药方案的制定、治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)和药物相互作用研究中得到广泛应用。人类遗传基因变异可能影响人体对药物的反应,出现新的研究领域——遗传药理学(pharmacogenetics)。遗传药理学包括药效学和药物代谢动力学两方面。药物代谢动力学的遗传变异主要表现在药物代谢方面,如在一些药物的羟化代谢,S-甲基化代谢和乙酰化代谢等方面出现遗传多态现象(genetic polymorphism),此外在药物转运方面也存在遗传多态现象。

药物作用有时受到生物节律的影响,如氟尿嘧啶体内的代谢酶——二氢嘧啶脱氢酶存在昼夜变化,一些疾病如冠状动脉梗塞、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时辰变化,出现了时辰药理学(chronopharmacology)、时辰药物代谢动力学(chronopharmacokinetics)、时辰治疗学(chronotherapy)和时辰毒理学(chronotoxicology)等研究课题。它们的研究引申出关于抗高血压药、抗缺血药、平喘药、激素、免疫调节剂和细胞毒药物治疗的新概念,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。如哮喘

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，即白天少服一些，晚上剂量增加。又如氨基糖苷类抗生素通常 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，如果晚间减少用药剂量，而白天增加用药剂量，势必会减低毒性，而又不降低抗菌作用。

2. 在基础药理学中应用

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，有时导致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。现代技术的发展使得我们可能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，可以动态分析浓度、效应和时间的关系。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. 在药剂学中应用

好的药物必须有好的剂型，才能发挥好的疗效。经典的药品往往只注意药物的含量及外观。事实上，即使是含量相同的同类药物制剂，因制造厂商不同，其吸收速率与程度（统称为生物利用度）不同，可以导致疗效不同。因此制剂的研究应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必不可少的内容。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，可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。

4. 在药物化学中应用

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。如抗生素氨基苄西林在胃酸 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，已有导致死亡的报道，与红霉素、氟康唑等 CYP3A4 抑制剂合用，心脏毒性更容易发生。进一步研究发现，高浓度时，特非那定可阻断心肌细胞中 K⁺ 通道，导致心律失常。该药在体内代谢是由 CYP3A4 介导的，而其活性代谢产物非索那定（fexofenadine）在体内不经 CYP3A4 酶代谢，心脏毒性作用明显降低。类似通过氯雷他定（loratadine）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（desloratadine）。通过对地西洋的代谢产物研究，得到系列活性代谢物，这些产物多数已作为药物上市。

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。

（王广基 刘晓东）

第二章 药物体内转运

第一节 概述

第二节 药物跨膜转运及其影响因素

第三节 药物的吸收

第四节 药物的分布

第五节 药物的排泄

第六节 多药耐药与外排转运载体

第一节 概 述

药物要产生药效或毒性，必须先经吸收（absorption）进入血液后，随血流分布（distribution）到组织中，部分药物还在肝脏等组织中发生代谢（metabolism）。药物及其代谢物经胆汁、肾脏等途径排泄（excretion）出体外。药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程统称药物体内过程，缩写为 ADME。对于静脉注射而言，因直接进入血液，不存在吸收过程。药物在体内的过程可用图 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。

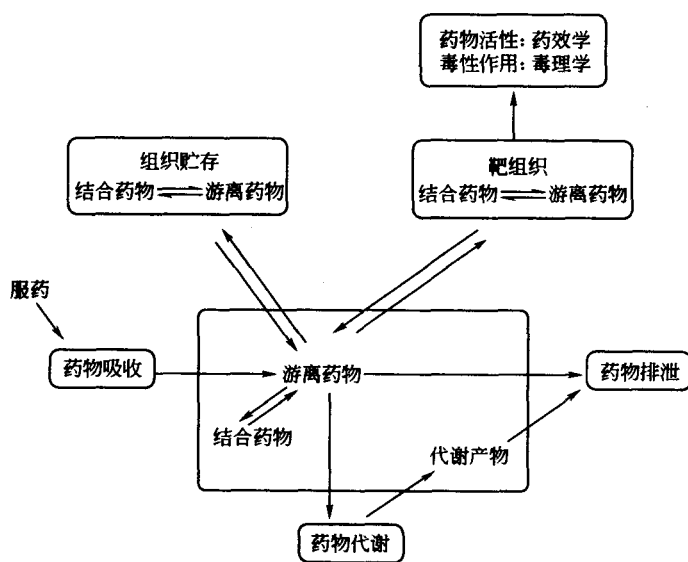


图 2-1 药物在体内的过程

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、蛋白质和多糖组成。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，在膜中还存在一些孔道，使一些小分子化合物如水、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，借助于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，即药物是借助于在生物膜中的脂溶性 (lipid solubility) 顺浓度差跨膜转运的。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。可用 Fick 定律描述药物的转运速率 (dQ/dt)。

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

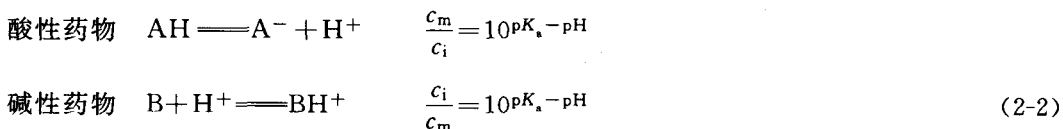
式中， A 为扩散膜的面积； ΔX 为膜厚度； Δc 为膜两侧药物浓度差； P 为通透性 (permeability) 系数。

② 膜对转运的药物无选择性，转运速率只与其脂溶性大小及通透性系数 (P) 有关，药物的脂溶性通常用油/水分配系数 (oil/water partition coefficient) 表示。

③ 膜对转运的药物量无饱和现象。

④ 无竞争性抑制作用。

药物的脂溶性大小往往取决于离子化程度 (ionization)。大多数药物为有机酸或有机碱，一般认为只有非离子型的药物才能跨膜转运，浓度差也仅指非离子型而言。膜两侧 pH 的大小和药物的 pK_a 决定了药物的离子化程度，也往往会改变药物的转运方向。可用 Henderson-Hasselbalch 方程计算其非离子型和离子型药物分数。



式中， c_i 和 c_m 分别为离子型和非离子型药物浓度。图 2-2 比较了不同的 pK_a 酸性药物的非离子型百分数与体系中 pH 的关系，这种 pH 变化类似于胃肠道的 pH 变化 (pH 1~8)。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苯妥英 (phenytoin) 及巴比妥类药物的 pK_a 大于 7.5, 在 pH 1~8 范围内, 主要呈非离子型, 这类药物的吸收不受 pH 的影响。对于 pK_a 在 2.5~7.5 之间的药物, 它的解离受 pH 影响较大。pH 的改变直接影响药物的吸收速度。当药物的 pK_a 小于 2.5 时, 在胃肠道中主要以解离形式存在; 碱性药物刚好相反。

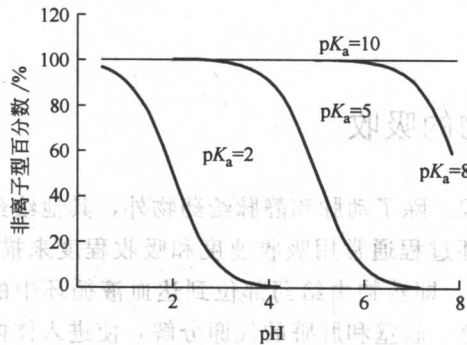


图 2-2 不同的酸性药物的非离子型百分数与体系 pH 的关系

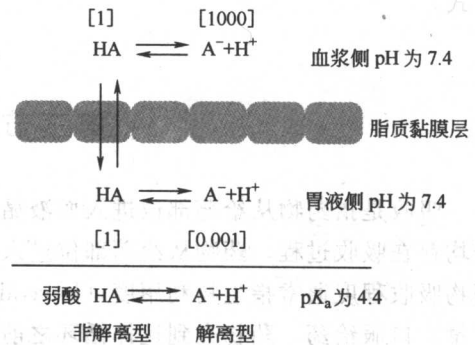


图 2-3 pH 对弱酸性药物胃液侧与血浆侧分布的影响

膜两侧的 pH 不同往往会改变药物的转运方向。如某弱酸性药物的 pK_a 为 4.4, 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 1:1000, 而在胃液 (pH 1.4) 侧则为 1000:1, 达平衡时膜两侧总的药物浓度比为 1000:1, 这种类型药物在胃中主要从胃侧向血浆侧转运, 是容易吸收的 (图 2-3)。而对于弱碱性药物, 若 pK_a 为 4.4, 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 1000:1, 而在胃液 (pH 1.4) 侧则为 1:1000, 此时, 药物不但不从胃中吸收, 反而可能由血浆侧向胃液侧转运。

2. 孔道转运 (filtration through pores)

生物膜上有水通道或蛋白质分子孔道。在毛细血管壁上也存在细胞间隙构成的孔道。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)、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。如在肾小管存在专司有机酸及有机碱等转运的转运机制。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, 如有机酸转运系统、P-糖蛋白转运 (P-glycoprotein) 机制、多肽转运机制、寡肽 (oligopeptide) 转运载体、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。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的转运方式之一。

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, 这种现象称之为首过效应 (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药物理化性质 (如粒径大小、溶解度和药物的晶型等)、处方中赋形剂的性质与种类、制备工艺、药物的剂型以及处方中相关药物的性质等。生理病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。

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. 胃肠道的生理特点

胃是消化道中最膨大的部分, 成人的容量一般约为 1~2L, 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 约为 0.9~1.5。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, 胃的吸收表面积又小 (仅 1m^2), 血流速率也小 (只有 $150\text{ml}/\text{min}$), 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片, 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 4m, 它的黏膜具有环形皱褶, 并有大量的绒毛。绒毛是小肠黏膜的微小突出构造, 其长度约 0.5~1.5mm, 每一绒毛外面是一层柱状上皮细胞, 在显微镜下观察可见柱状上皮细胞顶端有明显的纵纹, 在电子显微镜下的观察显示纵纹乃是柱状上皮细胞的突起, 称之为微绒毛 (microvilli)。一种糖性萼 (glycocalyx) 覆盖刷毛缘的腔表面, 并不搅动水层 (unstirred water layer, UWL) 直接调节糖性萼的腔表面。人的肠绒毛上, 每一柱状上皮细胞顶端约有 1700 条微绒毛。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 200m²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(1000ml/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, 即主动吸收胆盐和维生素 B₁₂。对于多数物质, 当它们到达回肠时, 基本上已吸收完毕。因此, 小肠的内容物进入大肠时, 基本上不再被吸收了。大肠主要吸收水分和盐类。一般认为结肠可吸收进入其内的 80%的水和 90%的 Na⁺ 与 Cl⁻。

物质在小肠内的转运时间约 3~4h, 在大肠中需要 10~12h。通常药物通透性与吸收表面积从十二指肠到直肠是逐渐下降的, 多数药物在大肠是不吸收的。但当药物在胃肠中的释放时间大于 4h 或更长时, 肯定会有一部分在大肠中释放。

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易吸收。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。多数药物主要是以被动扩散方式吸收的。其吸收程度取决于药物的分子量大小、离子化程度以及脂溶性。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, 则是通过相对应的载体主动转运吸收的。三肽或二肽类也是通过相应的肽类载体转运而吸收的。如 β-内酰胺类抗生素是通过肠上皮上的二肽转运载体转运而吸收的, 左旋多巴(L-dopa)是通过氨基酸载体转运吸收的。对于一些蛋白质是否被人体上皮细胞吸收, 有待进一步证明。尽管有一些实验证实, 少量的某些蛋白质或多肽通过饱饮等方式能够完整地吸收, 但其吸收量很小, 生物利用度极低, 相反, 它们常可作为抗原而引起过敏反应或中毒反应, 对人体不利。药物肠跨膜转运机制见图 2-4。

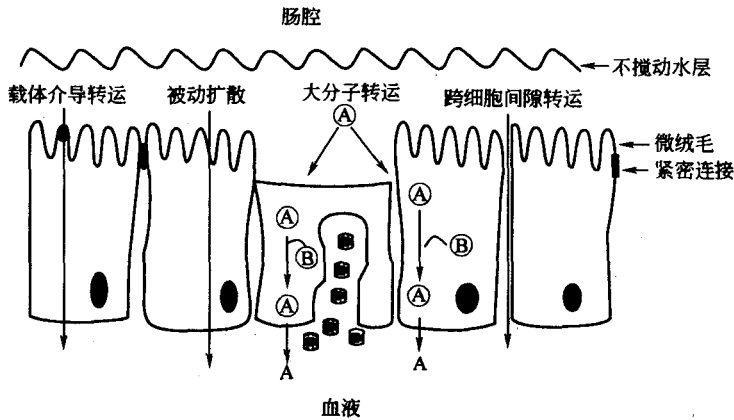


图 2-4 药物肠跨膜转运机制

(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 400nm, 它成为药物吸收的一个重要的屏障。药物透过此层的流动速率 (flux rate, J) 服从 Fick 定律, 即 J 与肠腔内溶质浓度 c_1 与刷毛缘膜的水-脂质接口的药物浓度 c_2 差值及扩散系数 R 呈正比, 而与 UWL 的厚度 d 呈反比:

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