

普通高等教育药学类规划教材

生物药剂学

屠锡德 主编
毛凤斐 主审

-43

中国医药科技出版社

VH 130/21
普通高等教育药学类规划教材

生物药剂学

主编 屠锡德 (中国药科大学)
主审 毛凤斐 (中国药科大学)
编者 陈济民 (沈阳药科大学)



A0291261

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书是编者在十多年的教学基础上，结合近年来国内外生物药剂学发展领域中的新理论、新方法及科研成果，编写而成。全书共分八章，较全面地介绍了药物在体内的过程、药物的理化性质与剂型对药物的生物活性的影响、不同剂型相同给药途径与药效的关系，并以药物动力学原理讨论了药物在体内血药浓度的经时变化规律，从而为正确评定药剂质量和临床合理用药提供科学的依据。本书为现代生物药剂学教学提供了一本较新的用书，亦可作为科研、医疗、检验等部门的科技人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

生物药剂学/屠锡德编著. —北京：中国医药科技出版社，1997. 11

普通高等教育药学类规划教材

ISBN 7-5067-1703-4

I. 生… II. 屠… III. 生物学：药剂学 IV. R945

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 14230 号

中国医药科技出版社 出版

(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

本社激光照排室 排版

北京昌平精工印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 13³/₄

字数 647 千字 印数 1—5000

1998 年 1 月第 1 版 1998 年 1 月第 1 次印刷

定价：16.00 元

前 言

本书是根据国家教委“八五”期间高等学校教材建设纲要的精神，结合药学专业培养目标要求，在国家医药管理局科教司直接领导和普通高等学校“制药类”教材评审委员会主持下，编者集十多年的教学经验和近年来国内外生物药剂学的新发展及科研成果编写而成。本教材分为绪论、药物的吸收、药物的分布、药物的代谢、药物的排泄、药物相互作用、制剂的药物动力学及生物利用度等八章。主要从药物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄的规律来研究药物的安全性和有效性，药物的理化性质，药物剂型和给药途径对药物生物活性的影响，用药物动力学原理研究药物在体内血药浓度的经时变化规律，为正确评定药剂质量、合理制药和临床合理用药提供了科学依据。

本教材在编写过程中，中国药科大学毛凤斐教授于百忙中承担了全稿审阅，中国新药杂志吴瑞芳编辑在出版过程中给予指导，中国药科大学和药学院领导以及药剂学教研室的同仁给予关心支持，在此一并谨致谢忱。

本教材可供药剂学专业、药学相关专业及高级药剂学人员培训选用，并可作为药师和临床医师、生产和科研单位的科技人员参考。

由于编者水平有限，错漏之处在所难免，祈盼专家、读者指正。

屠锡德

1997年4月

于中国药科大学（南京）

目 录

第一章 绪论	(1)
一、生物药剂学的定义、研究内容和目的	(1)
二、生物药剂学的实验设计	(3)
第二章 药物吸收	(5)
第一节 胃肠道的药物吸收	(5)
一、药物吸收机理	(5)
二、胃肠道的解剖生理	(8)
三、影响药物吸收的生理因素	(11)
四、影响药物吸收的药物本身理化因素	(20)
五、影响药物吸收的剂型因素	(29)
六、影响药物在胃肠道吸收的其它因素	(31)
第二节 其它各部位的药物吸收	(32)
一、肌肉和皮下的药物吸收	(32)
二、肺部的药物吸收	(34)
三、口腔和舌下的药物吸收	(35)
四、直肠的药物吸收	(35)
五、眼部的药物吸收	(37)
六、耳部的药物吸收	(40)
七、鼻腔的药物吸收	(40)
八、阴道的药物吸收	(41)
第三章 药物分布	(43)
第一节 药物向组织内分布	(43)
一、药物的组织分布过程	(43)
二、影响药物组织分布的主要因素	(43)
第二节 药物在淋巴管系统的转运	(51)
一、药物向淋巴系统的转运过程	(51)
二、影响药物在淋巴系统转运的因素	(53)
第三节 药物向脑内分布	(54)
一、药物向脑内分布过程	(54)
二、药物在脑内分布模型	(56)
第四节 药物向胎儿转运	(57)
一、药物通过胎盘的机制	(57)
二、药物在胎儿体内的分布	(57)

三、影响药物从母体血液向胎儿血液转运的因素	(5 8)
第四章 药物代谢	(5 9)
第一节 概述	(5 9)
第二节 药物在体内的代谢部位	(5 9)
一、药物在肝脏的代谢	(5 9)
二、药物在肝脏外代谢	(6 0)
第三节 药物代谢的反应过程	(6 2)
一、机体内第一相的变化	(6 2)
二、机体内第二相的变化	(6 4)
第四节 药物代谢与药理活性的关系	(6 7)
一、代谢使药物失去或降低药理活性	(6 8)
二、代谢使药物的代谢物具有药理活性或活性增强	(7 0)
第五节 影响药物代谢的因素	(7 3)
一、种属差异	(7 4)
二、性别	(7 4)
三、年龄	(7 4)
四、个体差异	(7 4)
五、疾病	(7 5)
六、饮食	(7 5)
七、合并用药	(7 6)
第六节 药物代谢酶的诱导与抑制	(7 6)
一、促进药物代谢 (酶促作用)	(7 6)
二、抑制药物代谢 (酶抑作用)	(7 7)
三、药物对代谢的两相作用	(7 8)
第五章 药物排泄	(8 0)
第一节 肾脏排泄	(8 0)
一、肾脏生理	(8 0)
二、肾清除率	(8 1)
三、肾脏排泄药物的机理	(8 3)
四、影响肾排泄的因素	(8 6)
五、肾疾患时的药物排泄	(8 7)
六、新生儿的药物排泄	(8 8)
第二节 肾外排泄	(8 8)
一、药物从胆汁排泄	(8 8)
二、药物从唾液排泄	(9 1)
三、药物从乳汁分泌	(9 2)
四、药物从汗液中排泄	(9 3)
五、药物从肺排泄	(9 3)

第六章 药物相互作用	(94)
第一节 概述	(94)
一、治疗效果减弱的作用机制	(94)
二、药物活性增强的作用机制	(95)
第二节 药物在胃肠道内的相互作用	(95)
第三节 药物在分布过程中的相互作用	(99)
一、置换形式与药物结合位置	(99)
二、置换现象的评价	(100)
第四节 药物在代谢过程中的相互作用	(101)
一、酶诱导作用	(101)
二、酶抑制作用	(102)
第五节 药物在受点和肾上腺神经末梢的相互作用	(103)
一、药物在受点的相互作用	(103)
二、肾上腺神经末梢的药物相互作用	(104)
第六节 药物在排泄过程中的相互作用	(106)
一、药物在肾小球滤过时的相互作用	(106)
二、药物在肾小管分泌时的相互作用	(106)
三、药物在肾小管重吸收时的相互作用	(106)
第七章 药物动力学	(108)
第一节 总论	(108)
一、定义	(108)
二、发展概况	(108)
三、药物动力学研究内容及发展	(108)
四、药物动力学在相关学科中的作用	(109)
五、药物的体内过程与隔室模型概念	(109)
第二节 单隔室模型	(112)
一、静脉注射	(113)
二、口服给药	(120)
三、静脉恒速输注	(126)
第三节 多隔室模型	(129)
一、静脉注射	(129)
二、口服给药	(137)
三、静脉恒速输入	(141)
第四节 多剂量给药	(145)
一、多剂量给药的血浆药物浓度	(146)
二、稳态平均血药浓度	(149)
三、多剂量给药时体内药物量的蓄积	(151)
四、首剂量与维持剂量	(151)

五、间歇性静脉注射	(153)
六、多剂量给药的波动程度	(154)
第五节 非线性药物动力学	(155)
一、Michealis-Menten 方程	(156)
二、具 Michealis-Menten 过程的药物动力学特征	(156)
三、血药浓度与时间关系	(157)
四、估算非线性消除的动力学参数	(158)
五、生物半衰期	(159)
六、血药浓度-时间曲线下面积	(159)
第六节 生理药物动力学模型	(160)
一、概述	(160)
二、模型及其药物量变化速度方程	(161)
三、参数估算	(164)
第七节 统计矩法求动力学参数	(165)
一、统计矩的基本概念	(165)
二、药物动力学中矩量	(165)
三、用矩量法估算动力学参数	(166)
四、用统计矩方法研究药物体内过程	(166)
第八章 制剂的生物利用度	(168)
第一节 概述	(168)
一、定义与概念	(168)
二、有关术语	(169)
三、生物利用度试验在药物发展中的作用	(170)
第二节 吸收速度	(171)
一、曲线拟合法求吸收速度常数	(171)
二、待吸收百分数与时间关系图	(171)
三、脱卷积方法	(175)
第三节 吸收程度	(176)
一、血药浓度法	(177)
二、尿排泄数据	(182)
三、卷积法	(184)
第四节 药理效应法	(186)
第五节 相对生物利用度的研究设计	(187)
一、相对生物利用度考查参数	(187)
二、研究设计	(188)
第六节 生物利用度与药剂等效性	(189)
附录 A 拉普拉斯变换法在药物动力学中的应用	(192)
附录 B 面积估算法	(196)

附录 C 药物动力学模型拟合	(198)
附录 D 数学符号注释	(201)

第一章 绪 论

一、生物药剂学的定义、研究内容和目的

生物药剂学 (biopharmaceutics; biopharmacy) 是 60 年代迅速发展起来的药剂学新分支, 它研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程, 阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者之间的关系。目的是为了正确评价药剂质量、合理制药与临床合理用药, 以便在用药后充分发挥预期的疗效, 确保药物制剂的有效性和安全性。

这里所指的剂型因素不仅是指针剂、片剂、酞水剂、丸剂、散剂、软膏剂等狭义的剂型概念, 而是广义地包括:

- (1) 药物的某些化学性质 (如酸、碱、盐、酯、络合物、前体药物等)。
- (2) 药物的某些物理性质 (如粒径、溶出速率、晶型、晶癖等)。
- (3) 处方中所加赋形剂的性质与用量。
- (4) 药物的剂型及用法。
- (5) 处方中药物的配伍及药物在体内相互作用。
- (6) 制剂的工艺过程, 包括操作条件等。

关于用药对象的生物因素, 主要包括:

- (1) 种族差异 指不同种的生物体 (如兔、鼠、猫、犬、人等) 之间的差异; 同一种生物体 (如人) 在不同地理区域、生活习惯等条件下形成的差异 (如人种、肤色等)。
- (2) 性别差异 指动物的雌雄, 人的性别差异。
- (3) 年龄差异 从年龄上一般可分婴幼儿期、青年期、壮年期以及老年期几个阶段, 其中尤应注意婴幼儿期以及老年期的生物体, 其药物的吸收、分布、代谢、排泄方面均可与青、壮年期的情况有较大差异。
- (4) 生理病理条件的差异 主要指健康体质与患病体质的不同, 以及妊娠、产后等特殊情况, 常可导致药物体内过程明显差异。

药效是指某药物及其制剂的临床疗效及副作用、毒性等方面的总评价。

生物药剂学这一名词和它的概念最先出现在 J. G. Wagner 1961 年 4 月发表的一篇综述文献中^[1]。他指出: 生物药剂学是研究: ①单一药物的结构如形成酯、盐、复合物; ②药物的物理状态, 颗粒大小, 在吸收部位可利用的药物表面积; ③在剂型中是否使用赋形剂; ④给药剂量; ⑤药物生产工艺过程等因素对人和动物体的生理作用性质和强度间关系的学科。因此, 生物药剂学也可以说是考察在不同剂型给药时, 处方的组成对治疗活性的影响或药物的某些理化性质、给药剂型与生物活性间的关系的学科。

药物的生物活性在很大程度上受药物的理化性质和给药剂型的影响, 相同的给药途径而剂型不同, 有时会产生截然不同的作用或不同的血药浓度。例如片剂、胶囊剂、混悬剂, 口服后将有不同的初始过程和不同的血药浓度。同时, 不同的厂家生产的同一剂型, 甚至

同一厂家生产的不同批号的产品之间，都会产生不同的治疗效果。

在国外，Kruger-Thiemer, E. Nelson, J. G. Wagner, J. Levy, M. Gibaldi, T. L. Loo 及 S. Riegelman, 内藤俊一，村田敏郎，野上寿，掛见喜一郎等都为生物药剂学的开创和发展做了大量的工作，他们是生物药剂学的奠基人与开拓者。

1978年南京药学院（中国药科大学前身）首创开办了为期半年的生物药剂学师资进修班，较系统地讲授了生物药剂学内容，并开设无味氯霉素晶型与疗效关系、四环素制剂体内吸收以及磺胺二甲嘧啶生物利用度等实验，对我国生物药剂学的教学和研究起到了促进作用。由于生物药剂学的发展对制剂的质量要求已从物理和化学方面拓展到生物学方面，制剂的生物利用度和药物动力学方面内容引起了科研部门的重视，不论在药房还是在药厂的研究工作中，生物药剂学实践已愈来愈成为评价药品质量最重要的手段，引起了药学工作者的普遍重视，因而近年来生物药剂学研究日益增多，主要有：

(1) 片剂、胶囊剂、栓剂的体外溶出速率和体内生物利用度的研究 如呋喃苯胺酸缓释片在人工胃液中2小时的累积释放率，由普通呋喃苯胺酸片的23%降至4%，而在人工肠液中100%释放时间则由10分钟延长到8小时。药效学试验表明：普通片与缓释片的总利尿量相仿，但缓释片的利尿作用较平稳持久，时间延长到9小时，且降低了普通片所致的毒副作用⁽²⁾。3种复方新诺明片剂（A、B、C）作生物利用度比较，A片为市售复方新诺明片，B片为美国Roche药厂生产，C片自制，C片处方除含主药SMZ和TMP外，尚含有CMC-Na, L-HPC及HPMC等赋形剂适量。用反相高效色谱法测定了3种片剂的溶出度和人体内生物利用度。结果表明C片的主药吸收快，血浆峰浓度高，血浓-时间曲线下面积与A、B片剂无显著性差异。在人工胃液中，3种片剂TMP溶出均迅速，但SMZ的平均溶出时间有显著性差异⁽³⁾。不同厂家生产的头孢氨苄胶囊溶出速度存在着显著性差异，B厂生产的3批胶囊剂不符合《中国药典》（1995年版二部）45分钟溶出80%的规定。这可能与头孢氨苄在水中溶解度很小、疏水性强有关。A厂生产的头孢氨苄胶囊的 T_{50} 和 T_d 均比片剂小，分析结果表明两者之间有显著性差异，说明胶囊工艺较为合理⁽⁴⁾。

氨苄素用半合成椰油酯、可可豆酯、聚乙二醇和半合成山苍子油酯等为基质制成栓剂，家兔直肠给药后，30分钟血药浓度达到高峰；比口服胶囊（2小时）为快。而在半合成椰油酯中2%吐温-80则峰值明显升高，其相对生物利用度显著增加⁽⁵⁾。

(2) 对难溶性药物进行微粉化或固体分散物以增加难溶性药物的溶解度和在体内的吸收研究 如灰黄霉素100目粉（ $149\mu\text{m}$ ）的剂量为1000mg，制成微粉后（ $5\mu\text{m}$ ），其剂量可减为500mg⁽⁶⁾。

吲哚美辛为非甾体抗炎药，其胃肠道刺激性大，影响临床使用。用PEG 6000为载体制成滴丸，测得滴丸的溶解度比原吲哚美辛增大一倍多，剂量减半，滴丸对大鼠的刺激性显著降低，且仍有抑制胃酸分泌的作用⁽⁷⁾。

联苯双酯为治疗病毒性肝炎、慢性肝炎、及肝炎后肝硬化的药物。本品为难溶性药物，将它制成混悬剂或片剂给大鼠及正常人服用，其生物利用度仅25%~30%。联苯双酯以PEG 6000为载体，用共熔法制成滴丸，其生物利用度明显提高。人口服后血药浓度-时间曲线下面积约为市售片剂的2倍^(8,9)。

尼群地平为难溶性抗高血压药物。临床反映国产尼群地平片剂疗效不如德国Bayer公

司的片剂。为提高国产片剂的生物利用度,将尼群地平和赋形剂用球磨机混合粉碎法得到微粉化原料,试制出新处方片剂,与德国 Bayer 公司片剂进行了体外溶出、体内生物利用度的比较。用 GC-MS 法测定体内血浆药物浓度,体内数据按零级溶出,一级吸收,口服单室模型,经计算机用 Ganss-Newton-Damping 法求得药物动力学参数。新处方片剂的生物利用度超过德国 Bayer 公司片剂^[10]。

布洛芬为非甾体消炎解热镇痛药。国产片剂与英国 Boots 片剂比较,前者生物利用度较低,临床疗效差。为提高国产片剂的生物利用度,在原料粒度、处方组成和制备工艺等方面作了比较研究。结果表明国产布洛芬原料经粉碎处理并加适量淀粉、微晶纤维素、羟丙基纤维素及表面活性剂等以湿法制粒压片,包糖衣,所得片剂的生物利用度较高,其体内的吸收速率较英国 Boots 公司片剂为快,而吸收程度与 Boots 公司片剂生物等效^[11]。

(3) 药物晶型与吸收方面研究 如无味氯霉素在人体内的吸收与原料的晶型有关,晶型 B 和非晶型吸收较好,血药浓度高,晶型 A 和 C 吸收差。以晶型 A 为原料的单方混悬液和复方混悬液在制备过程中,单方混悬液因加热使 A 型转变为 B 型,故吸收好,血药浓度高。而复方混悬液(未转变为 B 型)吸收差,血药浓度低且出现峰时间亦较长^[12]。

利福定有 4 种晶型即 I~IV 型,晶型 I 和 IV 生物利用度无明显差异,在人工胃液中溶解度高于 II 型和 III 型,血浓度和尿中排泄量也有相似规律。说明晶型明显地影响溶解度和生物利用度,晶型与药效有明显的关系。利福定的疗效与剂型有关,在制片过程中因受片剂工艺条件影响(如温度、含水量等),晶型变化,效价随之降低,胶囊剂有较高的生物利用度^[13]。皮质激素类药物如醋酸泼尼松(PNA)、泼尼龙(PL)和氢化可的松(HC)有多晶型。PNA 有 2 种晶型,PL 有 2 种晶型和 1 种水合物,HC 有 2 种晶型和甲醇、氯仿的溶剂化物。PL 的 B 型、PNA 的 A 型的溶出度分别大于 PL 的 A 型、PNA 的 B 型。HC 的 A 型的溶出度大于溶剂化物^[14]。通常此类药物的制剂都存在生物利用度问题。

二、生物药剂学的实验设计^[15]

井口定男等^[16]报道的生物药剂学的实验方法、注意事项、实验动物的选取、操作程序以及数据处理等内容,可作为人体进行生物药剂学研究的指导原则。生物药剂学实验法中主要是测定血液、尿液及唾液中原形药,或测定有关治疗活性代谢物的浓度或某些组织、器官和体液内的药物浓度。由于体内的药物浓度均很低,一般在 $10^{-2} \sim 10^{+2} \mu\text{g/ml}$ 数量级范围,所以应选用灵敏度和精密度高、专属性好、尽可能简便的方法。已报道的方法:普通分光光度法、荧光分光光度法、火焰分光光度法、薄层色谱法、柱色谱法、高效液相色谱法、气相色谱法、质谱法、气相-质谱法、核磁共振法、同位素法等^[17]。

放射性同位素标记化合物的方法适用范围较广,测定也方便,但必须进行严密的实验设计,以克服专属性差的缺点。在人身上不能使用放射性同位素,而它在动物试验中曾起了很大作用。因此,目前发展了两种方法:一种是放射免疫法,该法在体外进行,是一种灵敏度相当高,不影响人体健康的好方法。另一种是应用稳定性同位素标记化合物的方法。关于稳定性同位素(如¹³C 等)的安全性,“通过计算,人体内本来就存在有 2 000mg 以上的¹³C,而实验中所用¹³C 量只需 60~120mg 这仅相当于食物中包含的¹³C 的自然变动范围,故不认为是危险的”^[18]。稳定性同位素标记的药物用于人体后,其检测手段用气相-质谱

(GC-MS) 法进行定量。

生物药剂学的实验对象除人外，文献报道的有鼠、兔、狗、猫、牛等哺乳类动物。一般选择健康的对象若干，测定给药后不同时间的血药浓度、尿药量、唾液中的药物浓度，或某些组织、器官中的药物浓度。为克服个体间差异，往往选取较多的实验对象，在平行条件下进行交叉实验，同时设立空白对照组，最后将给药组与空白对照组测得数据进行统计处理，以获得可靠的结论。

由于生物药剂学有它自身的研究范畴，所以通过生物药剂学实验测得的任何指标既不是判断某药在临床上有效或无效的最终指标，更不是唯一指标，必须综合各科药理学指标，特别是临床疗效观察的指标一起考虑，才能对某药某剂型的优劣作出全面判断。所以生物药剂学的方法固然重要，但它必须有临床疗效为依据。对新药的剂型与处方设计，一般是药理实验和临床观察确已证明某药安全有效后，才进一步进行生物药剂学的定量研究，以鉴别与选出该药的最合理剂型、处方组成、用药剂量和方法等。所以生物药剂学的研究必须以药理实验为基础，生物药剂学的研究范畴不能代替药理学、生物化学及临床药物治疗学等医药学科。

由于生物药剂学的发展对药剂质量要求从物理和化学方面（即从体外的稳定性）进一步向生物学方面（即体内的有效性与安全性）发展，生物药剂学实践已愈来愈成为评价药品质量的最重要手段。

主要参考文献

- [1] Wagner JG. J. Pharm Sci, 1961, 50: 359~387
- [2] 朱家璧等. 南京药学院学报: 1985, 16 (3): 33~36
- [3] 邵俊等. 中国医学工业: 1992, 23 (8): 352~355
- [4] 辛勋等. 中国医院药学杂志: 1994, 14 (2): 78
- [5] 谢星辉等. 药学通报: 1980, 15 (7): 13
- [6] 方娟娟等. 药学通报: 1980, 15 (7): 13
- [7] 陆彬等. 药学学报: 1980, 27 (3): 237
- [8] 谷士杰等. 药学学报: 1989, 24 (11): 859~864
- [9] 谷士杰等. 药学学报: 1990, 25 (3): 215~219
- [10] 朱哲英等. 药学学报: 1990, 25 (9): 709~710
- [11] 栾立标等. 药学学报: 1987, 22 (10): 769~776
- [12] 屠锡德等. 南京药学院学报: 1979, 10 (1): 123
- [13] 冯军. 中国医药工业: 1989, 20 (11): 498~499
- [14] 高崇凯等. 医药工业: 1987, 18 (7): 301~305
- [15] 屠锡德等. 生物药剂学, 第1版. 南京: 江苏科技出版社, 1981, 3
- [16] 井口定男等. 药剂学(日), 1974: 34: 1
- [17] 岳天立等. 中国科学, 1987: 2, 182
- [18] 村田敏郎等. 生物药剂学(日), 第2版, 东京: 南江堂, 1982: 10.

第二章 药物吸收

药物吸收是指药物从给药部位向循环系统转运的过程。药物的给予部位有胃肠道、口腔、直肠、阴道、肌肉、皮下、静脉、肺、鼻及眼等。由于口服药物最方便、经济和安全。故本章主要讨论药物在胃肠道中的吸收机理及影响吸收的因素等有关内容。

第一节 胃肠道的药物吸收

一、药物吸收机理^[1,2]

药物口服后，首先要通过胃肠道屏障，即吸收部位的细胞膜而进入血液或淋巴液。

(一) 细胞膜

细胞膜（或称生物膜）主要由脂肪、蛋白质及少量多糖组成。细胞膜的结构见图 2-1。膜是由蛋白质-类脂-蛋白质的三层结构所构成。类脂双分子层夹在两层蛋白质之间，分子排列是非极性端（脂蛋白）向内，极性端向外。最新的模式图属于流动镶嵌模式，见图 2-2。表明流动的液态类脂双分子层是膜的基本骨架，它镶嵌着具有各种生理功能（如酶、泵或受体等）的可以侧向移动而漂浮着的蛋白质。膜上类脂的流动性是不均匀的，中间有充满体液的通道或“孔”，小分子水溶性物质（直径小于 4 Å）如尿素，可通过简单扩散穿越这些充满水的小通道被吸收，而药物大分子不能通过。对大部分药物来说可通过生物膜的细胞膜而被吸收。

(二) 药物透过的机理

药物通过细胞膜被吸收的机理有以下几种。

1. 被动扩散

在被动扩散过程中，生物膜是处于被动状态，对转运没有积极作用。大部分药物，如多数弱有机电解质，在体液 pH 下，部分可解离成为离子型。未解离的非离子型，因脂溶性大，易通过生物膜（类脂途径）；一般离子型脂溶性小，分子又大，不能通过类脂膜，也不能通过膜上的微孔。鼠、狗肠粘膜的半径分别为 4 Å、10~15 Å；人体空肠粘膜微孔大于 8.5 Å，回肠 3~3.8 Å，小分子水溶性物质才能通过微孔（微孔途径），例如水、乙醇、尿素等，但透过率低。人体各部

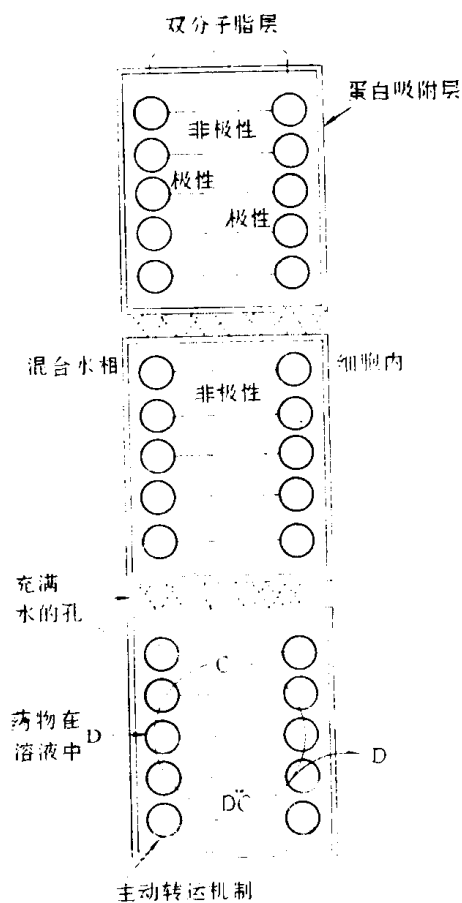


图 2-1 细胞膜的结构示意

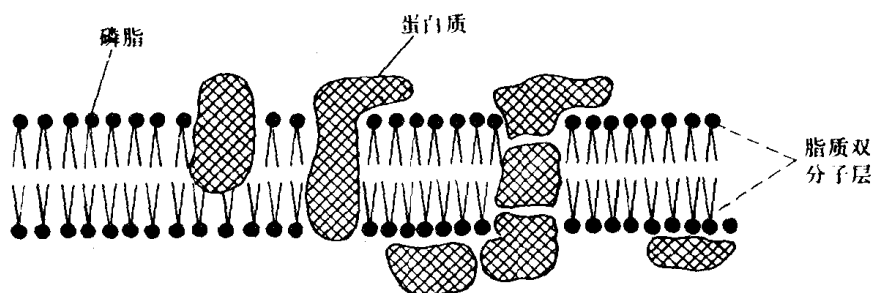


图 2-2 膜流动镶嵌模式

位细胞膜的微孔大小不一，如毛细血管内皮细胞及肾小球细胞膜的微孔大小约为 90 \AA ，分子量高达 1 万~2 万的物质也能透过。

药物的转运速率由药物的理化性质、膜本身的性质及浓度梯度决定。药物的扩散动力是胃肠道内液体与血液间的药物浓度梯度。药物分子从高浓度的一侧向膜的另一侧转运。胃肠道与血液间药物的浓度梯度总是存在的并决定着药物的转运。

被动吸收符合一级动力学，转运速率与药物在吸收部位的浓度成正比，即当浓度倍加时，转运速率亦倍增，见图 2-3。

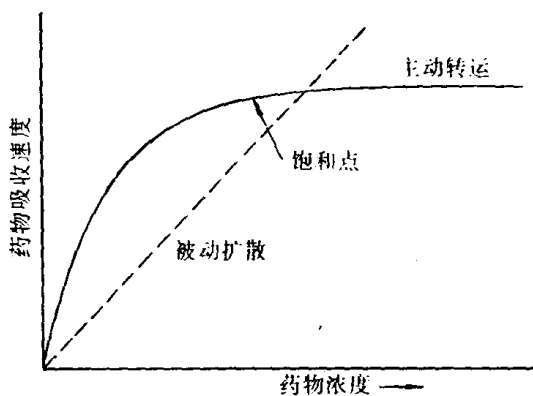


图 2-3 吸收部位药物浓度与主动及被动吸收速率之间关系

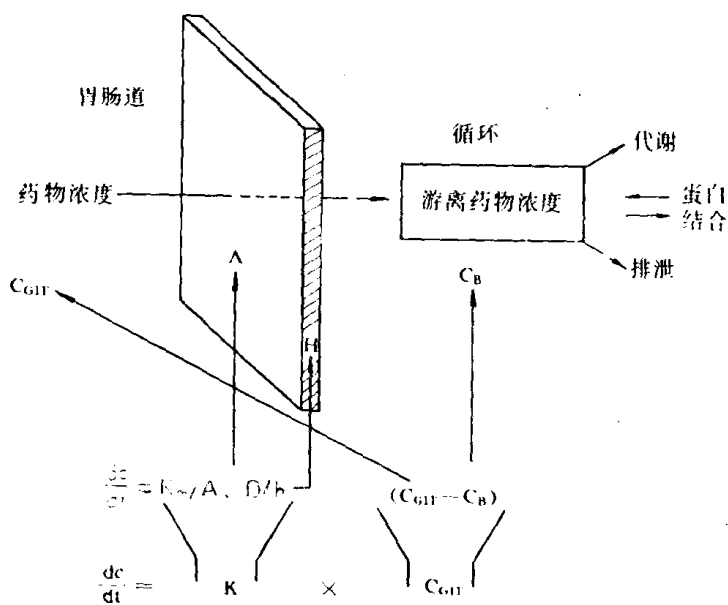


图 2-4 Fick's 定律

$\frac{dC}{dt}$: 药物出现在血中的速度; $K_{m/f}$: 药物在膜中(类脂物)和胃肠道液体(水性)间的分配系数; A : 膜的表面积; D : 药物扩散系数; h : 膜厚度; C_{GIT} : 药物在胃肠道中浓度; C_B : 在膜的血液中游离药物浓度; $C_{GIT} - C_B$: 膜两侧浓度梯度; K : 渗透系数

Fick's 扩散定律从数学角度描述了膜扩散的机制。图 2-4 表示其方程及各变量。

Fick's 定律说明吸收速率与膜表面积 (A)、药物的分配系数 ($K_{m/f}$) 和扩散系数 (D) 成正比关系。按照 Fick's 定律，面积大的部位(如小肠)是吸收最佳部位，药物在小肠上部吸收最快，脂溶性大的药物分配系数大，吸收迅速。有机弱酸或弱碱性药物的分配系数随药物所处的 pH 环境而变化，同时 pH 也能改变药物的扩散系数。

药物的扩散系数决定一个药物通过扩散透过膜的能力大小，对于特定的药物是一个常数。动物(如人)的胃肠道面积大小及厚度可以

相对地看作为常数。因而，对于人的胃肠道系统和特定的药物而言，前述的 K_{mf} 、 A 、 D/h 可合并为一个混合常数 (K)，称之为渗透系数。

在药物吸收过程中，驱动药物扩散透过膜的力是一直存在的，因为药物在血液中的浓度与胃肠道相比是比较低的。胃肠道内的液体体积与循环系统相比较是很小的，因此当药物进入血液系统后即被迅速稀释。结合和分泌过程也一直减少着游离药物的浓度。若胃肠道内药物的浓度 (C_{GIT}) 比血药浓度 (C_B) 高很多，在 Fick's 方程中 C_B 项即可省略。因而最终方程式可以写成 $dc/dt = KC_{GIT}$ 。该方程描述的是一级吸收动力学过程，表示药物的吸收速率取决于药物在胃肠道内的浓度，而药物浓度受给药剂量的影响，见图 2-5⁽²⁾。

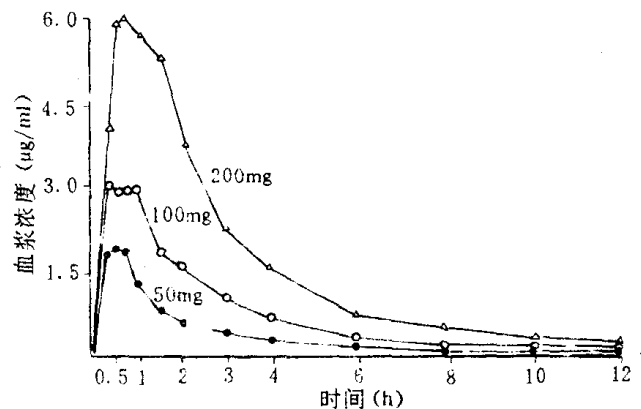


图 2-5 21 名受试者服用不同剂量的苯酰吡酸钠片剂后的平均血浆浓度

2. 载体转运

在载体转运过程中，膜上的化学载体与药物结合并将药物转运至膜的另一侧，然后与药物分离，见图 2-1。载体转运分主动转运和易化转运。主动转运对药物的转运最为重要，生物膜在这种转运过程中起活性作用，膜上的载体蛋白与药物分子暂时结合，促使药物分子透过膜。主动转运需要化学能量，药物分子可逆浓度梯度，从低浓度一侧转运至高浓度的一侧。主动转运与被动扩散最主要的区别在于主动转运是可饱和的，即当给药剂量大大提高时吸收速率不一定随之增加，见图 2-3。被动扩散时药物的吸收速率随浓度的增加而增加，而主动转运过程中当吸收速率达到饱和点时，药物浓度的增加不再使吸收速率增加。主动转运在小肠中存在特定的吸收部位，而且载体蛋白是有选择性的，相似结构的药物共存时往往在膜的表面竞争载体蛋白。 Na^+ 、 K^+ 、 I^- 、单糖类、氨基酸、某些水溶性维生素 (如维生素 B_1 、维生素 B_2 、维生素 B_6 、烟酸等)，抗癌药 5-氟环丙烯酰胺和甲基多巴等均需通过主动转运吸收。

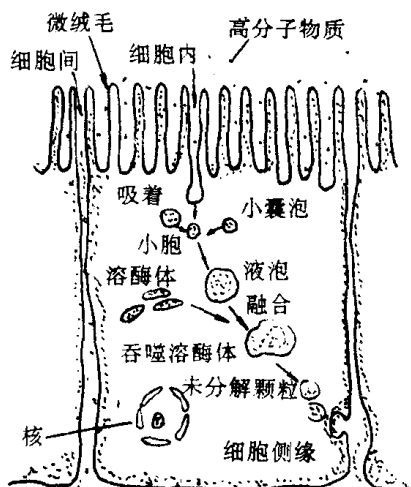


图 2-6 大分子胞饮作用模式图

易化转运是另一种载体转运系统，它与主动转运相似，但不需要消耗能量，不能逆浓度梯度透过。维生素 B_{12} 在胃肠道内的吸收就是运用这种转运系统，它首先与胃壁产生一种因子，形成复合物，然后此种复合物再与一种专一的载体蛋白结合而被吸收。

3. 胞饮和吞噬作用

像阿米巴原虫那样用细胞膜包吞形式摄取食物，或像白细胞吞噬细菌那样，都是胞膜发生内陷，形成小泡，而将固体和液体形式的物质摄取于胞内。凡不能通过上述一般机制转运的如脂肪 (甘油三酯) 和蛋白质等大分子物质均可通过胞饮作用 (一般指摄取液体物质) 和吞

噬作用（一般指摄取颗粒状物）而吸收。如图 2-6 所示，它们首先被吸附在微绒毛表面，细胞膜即逐渐伸展，局部反转，形成凹陷，然后闭合形成小囊泡。由于小囊泡合并成液泡而与溶酶体融合，在溶酶体的作用下，一部分分解，另一部分则从细胞侧缘排出，通过基膜而进入淋巴管吸收^[3]。如维生素 A、维生素 D、维生素 E 等脂溶性物质，环孢菌素、蛋白质及药用高分子等化合物都是通过肠细胞的胞饮作用或内吞作用进入淋巴管被吸收。

4. 离子对转运

某些高度解离的药物如季铵盐、磺酸和吗啡衍生物等，在生理条件下，其吸收机制不能用其它机制来解释，这些阳离子化合物与胃肠道中内源性阴离子化合物粘蛋白形成电中性的离子对复合物，其电荷埋藏在离子对复合物内，故以被动转运方式进入细胞膜吸收。见图 2-7。

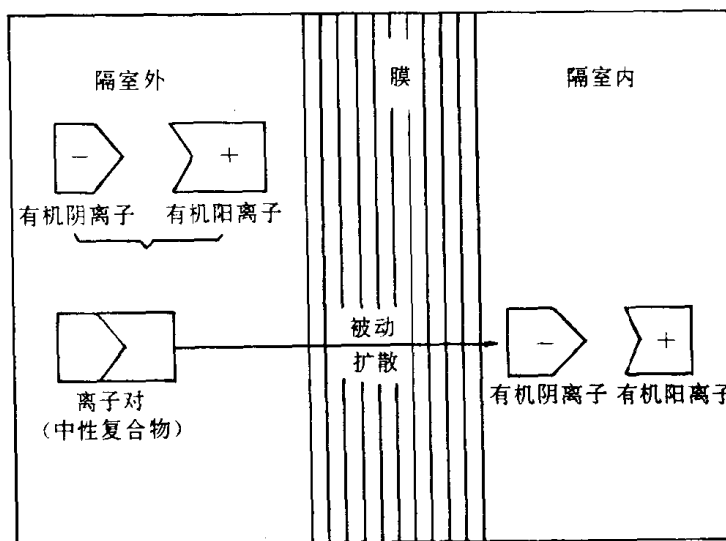


图 2-7 药物溶液以离子对转运方式通过膜的图解

从以上讨论可知，药物在体内的转运是一种复杂的过程。某种药物究竟以何种机制吸收，这与被吸收药物的特性、各部位细胞膜的特征以及各种环境条件有关。一种药物有时以某种转运途径为主，有时又以几种途径同时进行。但无论如何，药物作为机体的异物，其吸收与转运机制往往以类脂途径的扩散为主。

二、胃肠道的解剖生理

大多数药物在胃肠道中溶解并吸收。药物经过胃肠道时，将遇到不同的 pH、酶、电解质、体液和表面环境，所有这些都影响药物的吸收及其在体内的作用。

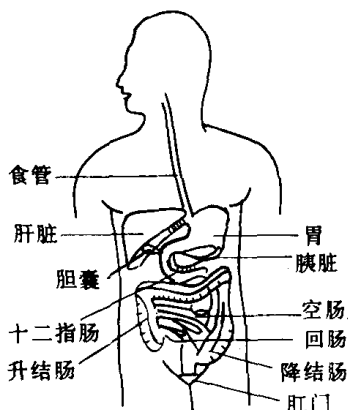


图 2-8 胃肠道和有关器官图

胃肠道是非常复杂的系统。包括胃、小肠、大肠三大部分，具有分泌、消化和吸收的功能。图 2-8 表示胃肠道各个功能部位。肝、胆、胰等器官虽然不属于肠的主干部分，但由于它们的分泌物与肠的消化、吸收功能密切相关，故亦包括在该图内。另外直肠不属于吸收的主要器官，见第二节直肠的药物吸收。

消化道各区域的长度见表 2-1。小肠包括十二指肠、空肠和回肠三部分，长度占整个胃肠道的 60% 以上。除每天摄入的食物和液体 (1~2L) 外，胃肠道和相连的器官每天还分泌 8L 液体。从以上总量中，每天由大便丢失的水分仅在 100~200ml 之间，这说明了水通过胃肠道的有效吸收率^[4]。