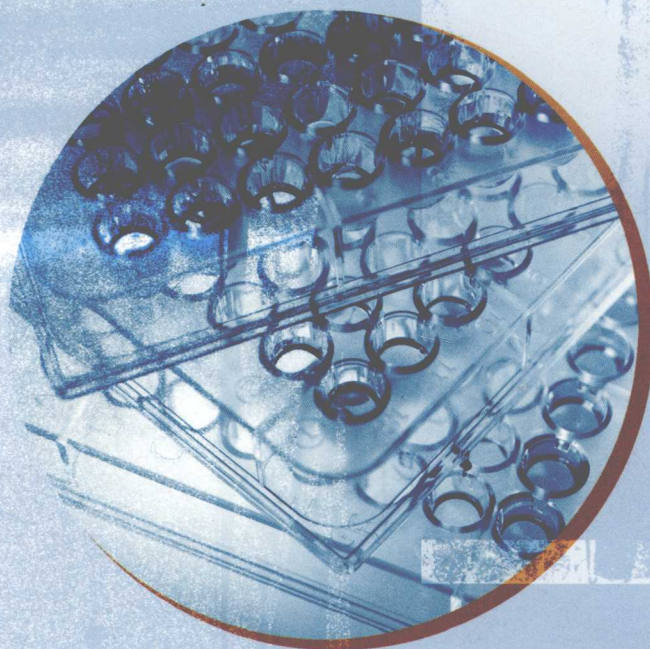


◎ 李承彬 杨远荣 何永贵 / 主编

临床检验结果 的药物影响

Linchuang Jianshan Jieguo
de
Yaowu Yingxiang



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

临床检验结果 的药物影响

华中科技大学出版社
中国·武汉

图书在版编目(CIP)数据

临床检验结果的药物影响/李承彬 杨远荣 何永贵 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2009 年9 月

ISBN 978-7-5609-5636-7

I. 临… II. ①李… ②杨… ③何… III. 药物治疗-临床医学-医学检验 IV. R453 R446.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 152422 号

临床检验结果的药物影响

李承彬 杨远荣 何永贵 主编

策划编辑:陈 鹏 俞道凯

封面设计:刘 卉

责任编辑:许 杰

责任监印:周治超

责任校对:张 琳

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)87557437

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:华中科技大学印刷厂

开本:710mm×1000mm 1/16

印张:11.75

字数:230 000

版次:2009 年 9 月第 1 版

印次:2009 年 9 月第 1 次印刷

定价:24.00 元

ISBN 978-7-5609-5636-7/R · 138

(本书若有印装质量问题,请向出版社发行部调换)

内 容 简 介

本书共分十五章,从以下两方面阐述药物对临床检验结果的影响。一至三章简要介绍了药物在体内的代谢、药物对临床检验干扰机制及控制药物对临床检验干扰的措施,力图从原理方面阐述治疗药物对临床检验的干扰及防范方法,使读者对临床检验的药物影响有一个全面了解。四至十五章以条目列举的方式介绍了药物对具体检验项目的影响。其内容主要包括:药物对血液学参数的干扰,药物对体液成分的干扰,药物对蛋白质测定的干扰,药物对糖类测定的干扰,药物对无机离子测定的干扰,药物对酶活性测定的干扰,药物对胆红素代谢测定的干扰,药物对非蛋白含氮类化合物测定的干扰,药物对血脂测定的干扰,药物对血气酸碱分析的干扰,药物对激素测定的干扰,药物对免疫学检验项目的干扰。本书尤其适合于临床工作者使用。

前 言

所谓检验质量即为“一组固有可区分的特征满足明示的、通常隐含的或必须履行的需求或期望的程度”。检验质量是检验工作的核心,准确、可靠的临床检验结果是临床检验工作的首要前提。临床检验全面质量管理包括分析前、分析中、分析后检验全程三阶段质量保证。在分析前质量保证工作中,药物对于检验结果的影响越来越受到高度的重视。

临床检验标本来自人体,但是,药物因治疗疾病而引起人体内的一些变化有可能影响检验质量,因此引起检验的结果失真。这些变化包括,药物及其代谢产物对机体各系统的一系列复杂作用而引起机体生理、生化和病理方面的变化,以及药物及其代谢物与检验试剂发生作用而引起的物理、化学变化等。

药物对临床检验结果的影响包括体外影响和体内影响两个方面,其中体外影响是指对分析方法的干扰,体内影响是指生物学的影响。药物对临床检验结果的影响具有多样性,即一种药物可以影响多个检验项目,而不同的药物也可以引起同一检验项目产生相同的变化。1962年, Garaway 首先提出某些治疗药物可以影响体液中多种成分的检测。现在,这个问题受到了越来越多生物学家、检验工作者及临床医师的广泛关注。另外, Munzenberger 研究了门诊病人服用药物对临床检验项目的影响后发现,用一种药时,受药物干扰的实验所占的百分比为 7%;用两种药时,该比例为 16.17%;服用三种或四种药时,为 66.17%;用五种药时,这一比例高达 100%。了解药物对检验结果的影响,不但可以合理地判断检验结果,而且可以通过采取适当的方法来削弱这种影响。

为了使临床工作者了解和重视这一问题,正确分析药物对临床检验结果的影响,保证检验质量,避免诊断与治疗的失误,提高诊疗水平,编者参阅了有关资料,结合自己多年的临床工作经验,编写成这本书。本书着重从以下两方面阐述临床检验结果的药物影响:首先在前面三章简要介绍了药物在体内的代谢、药物对临床检验干扰机制及控制药物对临床检验干扰的措施,力图从原理方面阐述治疗药物对临床检验的干扰及防范这种干扰的方法,使读者对临床检验的药物影响有一个全面了解;后面章节的内容以条目式详细介绍了药物对于具体检验项目的影响,便于读者在使用时根据不同药物和检验项目查询。

限于作者的理论知识与专业水平,书中难免有错误和不足,恳请读者提出宝贵意见和建议,以便弥补不足。

编 者

2009 年 2 月

目 录

绪论	(1)
第一章 药物代谢动力学	(3)
第一节 概述	(3)
第二节 药物的体内转运过程	(4)
第三节 药物代谢动力学参数	(7)
第四节 药物代谢动力学影响因素	(9)
第二章 药物对临床检验干扰机制	(11)
第一节 药物理化效应对检验方法的影响	(11)
第二节 药物生物效应的影响	(21)
第三章 控制药物对临床检验干扰的措施	(38)
第一节 分析前阶段质量保证	(38)
第二节 分析中阶段质量保证	(40)
第三节 分析后阶段质量保证	(41)
第四章 药物对血液学参数的干扰	(43)
第一节 影响血红蛋白测定的药物	(43)
第二节 影响红细胞计数测定的药物	(45)
第三节 影响血细胞比容测定的药物	(48)
第四节 影响红细胞平均体积测定的药物	(50)
第五节 影响网织红细胞测定的药物	(50)
第六节 影响红细胞沉降率测定的药物	(51)
第七节 影响白细胞计数的药物	(52)
第八节 影响中性粒细胞计数的药物	(57)
第九节 影响嗜酸性粒细胞计数的药物	(58)
第十节 影响淋巴细胞计数的药物	(60)
第十一节 影响血小板计数测定的药物	(60)
第十二节 影响红斑狼疮细胞测定的药物	(64)
第十三节 影响抗球蛋白试验的药物	(64)
第十四节 影响活化部分凝血活酶时间试验的药物	(65)
第十五节 影响凝血酶原时间测定的药物	(68)
第十六节 影响纤维蛋白原测定的药物	(70)
第五章 药物对体液成分的干扰	(72)
第一节 影响大便颜色测定的药物	(72)

第二节	影响尿液颜色、比重测定的药物	(72)
第三节	影响尿蛋白测定的药物	(72)
第四节	影响尿糖测定的药物	(75)
第五节	影响尿酮体测定的药物	(76)
第六节	影响尿胆红素检测的药物	(77)
第七节	影响尿胆原测定的药物	(78)
第八节	影响血红蛋白尿的药物	(80)
第九节	影响尿管型检测的药物	(82)
第六章	药物对蛋白质测定的干扰	(85)
第一节	影响血清总蛋白测定的药物	(85)
第二节	影响血清白蛋白测定的药物	(86)
第七章	药物对糖类测定的干扰	(88)
第一节	影响血液葡萄糖测定的药物	(88)
第二节	影响葡萄糖耐量测定的药物	(92)
第八章	药物对无机离子测定的干扰	(94)
第一节	影响血清钾测定的药物	(94)
第二节	影响血清钠测定的药物	(96)
第三节	影响血清氯化物测定的药物	(98)
第四节	影响血清总钙测定的药物	(100)
第五节	影响血清无机磷测定的药物	(102)
第六节	影响血清铁测定的药物	(103)
第七节	影响血清镁测定的药物	(104)
第八节	影响微量元素检测的药物	(105)
第九章	药物对酶活性测定的干扰	(106)
第一节	影响丙氨酸氨基转移酶测定的药物	(106)
第二节	影响天门冬氨酸氨基转移酶测定的药物	(110)
第三节	影响碱性磷酸酶测定的药物	(113)
第四节	影响 γ -谷氨酰转移酶测定的药物	(116)
第五节	引起5'-核苷酸酶测定值增高的药物	(117)
第六节	影响胆碱酯酶测定的药物	(118)
第七节	影响肌酸激酶测定的药物	(120)
第八节	影响淀粉酶测定的药物	(121)
第九节	影响酸性磷酸酶测定的药物	(123)
第十节	影响乳酸脱氢酶测定的药物	(124)
第十一节	影响脂肪酶测定的药物	(127)
第十二节	影响尿酶测定的药物	(128)

第十章 药物对胆红素代谢测定的干扰·····	(131)
第一节 影响血清总胆红素测定的药物·····	(131)
第二节 影响血清直接胆红素测定的药物·····	(135)
第三节 影响血清胆汁酸测定的药物·····	(136)
第十一章 药物对非蛋白含氮类化合物测定的干扰·····	(140)
第一节 影响血清尿素测定的药物·····	(140)
第二节 影响血清肌酐测定的药物·····	(144)
第三节 影响血清尿酸测定的药物·····	(147)
第十二章 药物对血脂测定的干扰·····	(151)
第一节 影响血清总胆固醇测定的药物·····	(151)
第二节 影响血清三酰甘油测定的药物·····	(154)
第十三章 药物对血气酸碱分析的干扰·····	(156)
第一节 影响血液 pH 测定的药物·····	(156)
第二节 影响血液氧分压测定的药物·····	(157)
第三节 影响血液二氧化碳分压测定的药物·····	(157)
第十四章 药物对激素测定的干扰·····	(159)
第一节 影响尿液妊娠试验测定的药物·····	(159)
第二节 影响尿液雌二醇测定的药物·····	(159)
第三节 影响尿液雌三醇测定的药物·····	(160)
第四节 影响尿液雌激素测定的药物·····	(161)
第五节 影响睾酮测定的药物·····	(162)
第六节 影响儿茶酚胺测定的药物·····	(163)
第七节 影响尿液香草扁桃酸测定的药物·····	(165)
第八节 影响尿液 17-酮类固醇测定的药物·····	(166)
第九节 影响尿液 17-羟皮质类固醇测定的药物·····	(168)
第十节 影响肾上腺皮质醇测定的药物·····	(170)
第十五章 药物对免疫学检验项目的干扰·····	(172)
第一节 影响免疫球蛋白 G 测定的药物·····	(172)
第二节 影响免疫球蛋白 A 测定的药物·····	(172)
第三节 影响免疫球蛋白 M 测定的药物·····	(173)
第四节 影响免疫球蛋白 D 测定的药物·····	(173)
第五节 影响免疫球蛋白 E 测定的药物·····	(174)
第六节 影响 C 反应蛋白测定的药物·····	(174)
第七节 影响类风湿因子测定的药物·····	(175)
第八节 影响其他免疫学检验项目的药物·····	(175)
参考文献·····	(178)

绪 论

检验医学是利用形态学、生物化学、血液学、微生物学以及免疫学等各种技术来分析机体成分的物理、化学的特性和生物活性,或查找和鉴定病原体,以达到辅助诊断和观察疗效的目的。例如,糖尿病患者在使用降糖药物以后检测血糖水平以观察治疗效果。血糖水平降低了,说明治疗产生了效果,也就达到了预期的目的。但是,有些时候药物的一些理化特性对某些检查会产生影响,从而使检查达不到预期目的,或是影响了对某些检查结果的判定,这称为“干扰”。

随着科学技术的发展和人类对疾病认识的深入,检验医学因此也得到了巨大的发展,新的检验技术和方法层出不穷。临床应用的项目在种类上大幅度增加的同时,也提高了检查的准确性,并通过各种途径有效排除了干扰因素,但很多检验项目仍然存在一些影响因素。

药物是指可用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证、用法、用量和注意事项的物质。治疗药物是除了饮食、标本采集、实验方式、实验条件等影响临床检验结果因素之外的一个非常重要的干扰因素,特别是与人体正常代谢物极为相似的药物,更带来分析上的复杂化。治疗药物从不同程度影响检验结果的准确性,甚至有时给疾病的诊断与合理的治疗造成了一定的困难。

药物进入人体后,以原型或(和)其代谢产物的形式存在,几乎所有药物都会对患者的某些检验项目产生或大或小的影响,这些物质主要通过以下途径影响测定结果。

(1) 对测定方法产生影响。①物理效应引起的干扰。如有的药物可以产生荧光,影响荧光测定方法;有的药物有颜色,影响比色法分析;有的药物主要含有非水溶性物质,使反应体系产生浑浊,影响比浊法、比色法分析。②参与化学反应的影响。如抗坏血酸具有还原性,对利用氧化还原法的测定就带来一定影响;还有的药物可抑制酶的活性,造成酶活性测定结果的降低。③物理效应和化学效应的共同影响。

(2) 药物生物效应的影响。①药物药理特性的影响,即药物通过药效学和药动学影响临床检验结果。②药物毒副反应的影响,即药物的浓度在单位时间内异常增高,引起机体有关器官的功能性或器质性的变化,导致机体内某些生理与生物化学的改变,或病理生理与病理生物化学的改变。③药物特异性反应的影响,即某些患者应用某些药物后,即使用量很小,也发生与药物药理学作用完全不同的反应。④药物间相互作用的影响,即药物联合应用时,药物之间产生一定的相互作用。⑤药物的生物靶向性,指某些药物对某些组织和器官有比较特殊的亲和力,从而发挥其损害作用。

由于药品种类众多,患者对药物的耐受性不同,因此,药物对检验结果的影响十分复杂,相关知识还很有限,尤其是中药。

• 2 • 临床检验结果的药物影响

关于药物对检验结果的影响,必须强调说明下列几点。

(1) 为观察治疗效果,某种药物造成检验结果的变化恰恰是临床需要的信息。如服用降血脂药物后,以血脂变化来观察疗效;有时还用某些特定指标作为治疗监测之用,如血糖水平的测定对降糖药物剂量的调整具有重要作用。

(2) 某些药物具有毒副作用,观察某些指标来调整用药剂量或是否停药。如肿瘤患者在化疗时,经常要检查其白细胞计数、血小板计数及肝、肾功能等项目。降血糖药格列吡嗪有肝脏毒性,并且与剂量相关,因此,应用此药时,应定期检查肝功能。

上述两种情况,检验结果的变化对临床医师都有重要价值。除上述两种情况外,药物引起检验结果的变化,可能还会对临床医师起误导作用。为了减少这种干扰,在作某种检验时应暂时停用对结果可能产生影响的药物,或者选用不同的检验方法,在解释结果时要将可能的影响考虑在内。

第一章 药物代谢动力学

第一节 概 述

一、药物代谢动力学的概念

药物代谢动力学是研究药物体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律的科学,简称药动学。药物在体内虽然不一定集中分布于靶器官,但在分布达到平衡后药理效应强弱与血药物浓度成比例,这样可以根据药动学规律,科学地计算给药剂量和达到有效血药浓度所需要的时间。

二、药物代谢动力学的发展

药物代谢动力学是近几十年来迅速发展起来的一门新学科,作为一门用数学分析手段来研究药物在体内动态过程的科学,具有重大的理论价值,是“数学药学”的重要组成部分。它的基本分析方法已经渗透到生物药剂学、临床药剂学、药物治疗学、临床药理学、分子药理学、生物化学、分析化学、药剂学、药理学及毒理学等多种科学领域中,并推动着这些学科的发展。药物代谢动力学对药物的客观评价、新药设计、改进药物剂型等,特别是对于临床指导合理用药等具有重要意义。

人类基因组计划和蛋白组研究的发展,以及生物工程药物不断涌现,迫切要求发展、应用新技术和新方法,建立新体系。如何将蛋白组技术的三大技术(序列测定、二维电泳和生物质谱技术)运用到蛋白多肽的药物代谢动力学研究,以及如何将分子生物学技术运用到新药研究中,仍然是当前药物代谢动力学所面临的挑战。蛋白研究技术的发展促进了生物技术药物的药物代谢动力学研究,如蛋白组研究中的二维电泳(2-DE)、高效毛细管电泳、飞行质谱等技术具有快速、高效、灵敏的特点,适用于准确测定生物大分子的分子量和分析结构。各种技术的联合应用,如高效液相色谱(HPLC)、同位素(RA)、放射免疫(RAI)、酶联免疫(ELISA)技术等联合应用,更有利于药物代谢动力学的发展。

第二节 药物的体内转运过程

药物进入机体后,作用于机体而影响某些组织器官的功能。而另一方面药物在机体的影响下,可以发生一系列的运动和体内过程:自用药部位被吸收进入(静脉注射则直接进入)血液循环;然后分布于各组织器官、组织间隙或细胞内;有些药物则在血浆、组织中与蛋白质结合;或在各组织发生化学反应而被代谢;最后,通过各种途径离开机体。上述即为药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄过程。它们可以归纳为两大方面:一是药物在体内位置的变化,即药物的转运,如吸收、分布、排泄;二是药物化学结构的改变,即药物的转化。由于转运和转化可引起药物在体内量和浓度(血浆内、组织内)的变化,这一变化可随用药后的时间移行而发生动态变化,而且药物对机体的作用或效应依赖于药物在体内的浓度,因而上述过程对于药物的作用具有重要的意义。

一、药物的吸收

吸收(absorption)是指药物由用药部位向血液循环中转运的过程。

药物的吸收是由药物的理化性质、辅料的理化性质、生产工艺以及给药途径、吸收环境等因素决定的。药物被吸收前首先必须能进入溶解状态。固体药物剂型先崩解或解聚,药物再进入溶液状态后才能被吸收。

药物在进入体循环之前需通过半渗透性细胞膜。细胞膜主要由流动的脂质双分子层为基架构成,其中主要含有胆固醇及磷脂。脂质双分子层使细胞膜具有稳定性,大小不同的球形蛋白质埋嵌在基架中,这些膜蛋白参与药物转运过程,并在细胞调节机制中起到受体的作用。

药物吸收的方式包括被动扩散、易化扩散、主动转运或胞饮作用。

(1) 被动扩散(passive diffusion)。即药物从膜的高浓度一侧向低浓度一侧扩散,扩散过程不消耗能量,不需要载体参与,无饱和与竞争抑制现象,转运速率与膜两侧浓度成正比。药物扩散速率还依赖于药物的脂溶性、分子量大小、膜的通透性、吸收表面的面积等。由于细胞膜是类脂质,脂溶性高的药物扩散得更快,小分子药物透过膜的速度也要比大分子的快。

药物吸收与药物解离程度有关。多数药物是弱有机酸或弱有机碱,药物在体液中可部分解离。非解离型极性小,脂溶性大,容易透过细胞膜扩散;而解离型极性大,脂溶性小,不易透过细胞膜。在理论上,弱酸性药物在酸性介质中应当比弱碱性药物更易吸收。

(2) 易化扩散(facilitated diffusion)。易化扩散是指非脂溶性物质或亲水性物

质,如氨基酸、糖和金属离子等借助细胞膜上的膜蛋白的帮助顺浓度梯度或顺电化学浓度梯度,不消耗能量进入细胞膜内的一种运输方式。易化扩散比自由扩散转运速率高,存在最大转运速率。在一定限度内,转运速率同物质浓度成正比,如超过一定限度,浓度再增加,转运也不增加。其原因是膜上载体蛋白的结合位点已达饱和。载体蛋白具有特异性,即与特定溶质结合,这类特殊的载体蛋白主要有离子载体和通道蛋白两种类型。

(3) 主动转运(active transport)。主动转运是从低浓度一侧向高浓度一侧运输方式。这种运输方式需要载体,并有饱和性和竞争性抑制现象,且消耗细胞能量。多种离子、维生素类、糖类和氨基酸类等已被证实是通过这种方式被吸收的。

(4) 胞饮作用(pinocytosis)。胞饮作用是指物质吸附在质膜上,然后通过膜的内折而转移到细胞内的攫取物质及液体的过程。胞饮作用是非选择性吸收,它在吸收水分的同时,把水分中的物质一起吸收进来,如各种盐类和大分子物质甚至病毒。这为细胞如何吸收大分子物质提供了一个可能的机理,但这种机制需消耗能量。

二、药物的分布

分布(distribution)是药物经过体循环进入全身各组织器官的过程。由于不同器官的血液灌注、药物与组织的结合力、pH 值及细胞膜通透性差异等影响,药物分布一般是不均匀的。

药物进入血液循环后可不同程度地与血浆蛋白结合,成为结合型药物。结合率高的多种药物同时服用,可发生竞争性抑制,导致游离型药物浓度增高,药物作用增强而引起不良反应。

影响分布的因素:① 药物本身的物理化学性质(包括分子大小、脂溶性、 pK_a 等);② 药物与血浆蛋白结合率,结合药不能通过生物膜,只有游离药物才能向组织分布;③ 组织器官的屏障作用,如血脑屏障、胎盘屏障;④ 细胞膜两侧体液的 pH 值,如细胞内液 pH(约 7.0)略低于细胞外液(约 7.4),弱碱性药在细胞内浓度略高,弱酸性药在细胞外液浓度略高。

血脑屏障是指脑毛细血管阻止某些物质(多半是有害的)进入脑循环的结构。药物进入中枢神经系统是经过脑毛细血管和脑脊液而实现的。供给脑部的血液占心输出量的 $1/6$,但分布到脑组织的药物却受到一定的限制。脂溶性药物能很快进入脑组织而且迅速发挥其药理作用,但水溶性较高的药物却非常缓慢地进入脑部。影响药物通透到脑脊液的因素有药物与蛋白质结合程度、解离度及脂-水分配系数。对于高度蛋白结合的药物进入脑的通透率较低,对于弱酸或弱碱的解离型药物来说通透率更低,几乎为零。对大多数组织的间液而言,血液灌注是主要因素,中枢神经系统的血液灌注极佳。对于血液灌注差的组织(如肌肉、脂肪),特别是当组织对药物具有高的亲和性时,分布过程将非常缓慢。

三、药物的代谢

代谢(metabolism)是指机体对药物的生物转化过程。肝脏是体内药物代谢的主要部位。

药物代谢主要在肝脏经药酶的催化,主要是肝微粒体混合功能酶(又称肝药酶),存在与肝细胞内质网中,该系统中主要的酶为 P-450。在人类肝脏与药物代谢有关的 P-450 主要是 CYP1A1、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及 CYP3A4 等。

有些药物能增强药酶活性,加速其本身或其他一些药物的代谢。这类药物被称为药酶诱导剂,如苯巴比妥、苯妥英钠、水合氯醛、利福平等。有些药物能抑制或减弱酶活性,减慢某些药物的代谢,它们则被称为药酶抑制剂,如氯霉素、异烟肼、西咪替丁等。

药物代谢与年龄、个体和能力限度有关。新生儿由于肝脏微粒体酶系统发育不全,因此对许多药物(如环己巴比妥、苯丙胺和氯丙嗪)难以代谢。灰婴综合征是典型表现,这是氯霉素血液水平持久居高不下所致。

个体差异的存在使个体对一定剂量药物的临床反应相差较大。某些患者代谢过快,以致不能获得有效的浓度。而有些患者代谢太缓慢,以致常用剂量就可产生中毒效应。例如,给予苯妥英钠于不同的患者,其稳态血药浓度可在 2.5~40 mg/L 内波动。其原因是肝脏中 CYP2C9 量的差异,有的是由于该酶对药物的亲和力不同所致,同时与疾病状态及药物相互作用有关。

四、药物的排泄

排泄(excretion)是指药物及其代谢物被排出体外的过程。机体对药物的排泄主要是经肾排泄,其次是经胆汁排泄,还可经唾液、乳汁、呼吸道及汗腺等途径排泄,但排泄量较少。药物排泄过程的正常与否直接关系到药物在体内的浓度和持续时间,从而影响到药物的药理效应。

(一) 肾排泄

肾脏可将废物或毒性的代谢产物等排出体外,因此肾排泄对药物的体内过程、有效性、安全性有着十分重要的作用。药物从肾的排泄是肾小球的滤过、肾小管的重吸收和分泌的综合结果。肾小球是动静脉交汇的毛细血管团,除红细胞和血浆蛋白以外的一般物质均可无选择性地滤过。药物以膜孔扩散方式滤过,滤过率较高。但药物如果与血浆蛋白结合,则不能滤过。肾小管的分泌过程是指肾小管上皮细胞经过新陈代谢,将所产生的物质送入管腔的过程。近曲小管中分别具备有机阴离子和有

机阳离子输送系统。因此,有机酸类(如磺酸类)、青霉素类和有机碱类(如组织胺、普鲁卡因)等药物都在肾小管内分泌。这一过程是主动转运过程,是逆浓度梯度转运,需要载体和消耗能量,有饱和与竞争抑制现象。肾小管的毛细血管具有类脂膜的特性,在大多数情况下,药物经肾小管远曲小管的重吸收过程与在消化道时一样,按被动扩散方式进行。因此,脂溶性药物、未解离型药物吸收得更多。尿液的 pH 值、尿量和肾脏疾病对药物的肾排泄影响较大。

(二) 胆汁排泄

胆汁排泄是药物排泄的重要途径,某些药物如脂溶性维生素、性激素、甲状腺素等药物及其代谢产物在胆汁中的排泄非常显著。有些药物或代谢物经胆汁进入十二指肠后,可在小肠重吸收返回肝脏,形成肠肝循环。由于肠肝循环的存在,药物在血中持续时间延长。因此,给药时应充分考虑,否则可能产生毒性。

(三) 其他途径排泄

除了上述途径外,尚有唾液、汗腺、眼泪、呼出气和肠道排泄等,这些途径排出药量较少,在药物消除中作用不大。一般唾液排泄对药物的消除没有临床意义,但可以利用唾液和血浆药物浓度比相对稳定的规律,以唾液药物浓度作为血药浓度的指标,来研究药物的代谢动力学。

第三节 药物代谢动力学参数

药物代谢动力学参数是指足以代表药物代谢动力学特征的常数,大多数药物的药动学特性可以归为以下一些参数,其值可随不同患者而异,即使同一患者在不同情况下亦会有所不同。

一、吸收相

1. 吸收速率常数

吸收速率常数(k_a)是反映药物吸收快慢的一个指标。 k_a = 药物吸收速率/待吸收药量。在药物治疗期间,吸收的分量是重要的测量指标,它和平均浓度有关,浓度波动与吸收速率常数有关。

2. 生物利用度

生物利用度(F)是指活性成分(药物或代谢物)被机体吸收的速率和吸收的程度。 F = 吸收药量/药物剂量。药物的理化性质与剂型会影响药物生物利用度,同一药物不同的剂型或制剂具有不同临床意义。

二、分布相

表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)指假设体内药物均匀分布时,由血药浓度推算得到的药物分布的体液容积,单位常用 L/kg,也有用 L。 V_d 是一个假想的容积,它不代表体内具体的生理性容积。但从 V_d 可以反映出药物分布的广泛程度或与组织中大分子的结合程度。如: $V_d \approx 5$ L,表示药物大部分分布于血浆; $V_d \approx 10 \sim 20$ L,表示药物分布于全身体液; $V_d > 40$ L,表示药物分布于组织器官; $V_d > 100$ L,表示药物集中分布至某个组织器官或大范围组织内。 V_d 越小,药物排泄越快,在体内存留时间越短;分布容积越大,药物排泄越慢,在体内存留时间越长。

V_d 的意义在于:① V_d 值代表药物透膜转运和分布到体内各部位的特性,由药物的理化性质决定;② V_d 反映药物剂量与血药浓度的关系,对指导临床用药具有重要意义。

三、消除相

1. 消除速率与清除率

消除速率=肾脏排泄速率+肾外消除速率。清除率(CL)=药物消除速率/血浆药物浓度。药物在体内的消除速率随血浆浓度而改变。消除器官(如肝脏)从血液中提取出药物的速率不能超过输向该器官的速率,因此清除率是有上限的。如果消除器官是肝脏和肠壁,对于口服药,药物在胃肠道吸收后,经门静脉到肝脏,有些药物在通过肠黏膜及肝脏时极易代谢灭活,即首过效应。静脉给药、舌下给药、肌肉注射及透皮吸收,药物经这些途径吸收均不经过胃肠道,不通过肠黏膜及肝脏。因此,这些给药途径不存在首过效应。临床上口服给药受首过效应影响较大,且明显降低了生物利用度。这些药物主要有硝酸甘油、利舍平、普奈洛尔、利多卡因、沙丁胺醇、吗啡、哌替啶、阿司匹林及可的松等。

2. 消除速率常数

消除速率常数(k)是一个将药物如何被消除器官从血中清除以及该药如何分布于整个体内两个过程联系起来的函数。 k =药物消除速率/体内药量。

3. 消除半衰期

消除半衰期是药物在生物体内浓度下降一半所需要的时间。药物在体内代谢的半衰期受到较多因素的影响,同一种药物对于不同个体的消除半衰期也各不相同,甚至同一种药物对于同一个体,消除半衰期也会随身体状况和用药情况而发生波动,而影响半衰期长短的主要因素是人体肝药酶系统活性。准确掌握个体对特定药物的消除半衰期,可以有针对性地设计给药方案,实现个体化给药。

4. 平均驻留时间(MRT)

表示消除过程的测量值,是指快速静注后药物分子滞留在体内的平均时间。和清除率一样,MRT 值不依赖于用药剂量。快速静注后计算公式如下: $MRT = AUMC/AUC$ (AUMC 即一阶矩血浆浓度时间曲线下面积,AUC 即血药浓度时间曲线下面积)。

第四节 药物代谢动力学影响因素

每种药物都有其药物代谢动力学的规律和特点,并在一定条件下,绝大多数患者对药物均可产生预期的药理效应而用于防治各种疾病。但药物代谢动力学仍受多种因素影响,如生理因素、遗传因素、病理因素或环境因素及药物相互作用等。在给患者选择用药时,应该考虑这些因素,以便制订合理的给药方案,达到最佳疗效。本节主要介绍生理因素、遗传因素及药物相互作用对药物代谢动力学的影响。

一、生理因素

1. 年龄

随着机体不断发育直至成熟,机体各脏器组织功能在各年龄阶段,对药物的处置差异大,特别是婴幼儿、儿童和老年人体内对药物处置均有其特殊性。

新生儿和婴儿的血浆蛋白含量偏低,与药物结合的能力较弱,药物的血浆蛋白结合率往往低于成人,这使得组织中的游离药物浓度较高,特别是应用高血浆蛋白结合率的药物(如苯妥英钠)时,蛋白结合率具有临床意义。

儿童时期,消化道处于发育阶段,胃酸 pH 值偏低、胃排空时间较长,对口服吸收的药物有影响。儿童皮肤角质化层较薄,药物易于穿透皮肤而发挥全身药理作用,如皮质激素类外用剂型可引起全身不良反应。儿童体液量占体重比例较高,水溶性药物在细胞外被稀释,使药物浓度降低,难以进入靶细胞发挥其药理作用,同样药物的排泄过程亦较缓慢。

不同阶段的儿童对药物的代谢可产生不同的影响。一般来说,药物代谢能力较弱,新生儿体内的细胞色素 P-450、单胺氧化酶的活性低,对药物的消除代谢和解毒功能较差,使药物的消除半衰期延长,血药浓度增高,而易引起蓄积性中毒。

老年人的消化道生理功能和组织形态的改变,例如,胃酸分泌减少,胃肠道黏膜和平滑肌萎缩及其运动功能减弱,胃排空减慢,胃肠壁的血流明显减少,这些因素使得药物吸收速率和程度明显降低,影响药物的吸收。老年人的血浆白蛋白含量减少,在应用高血浆白蛋白结合率药物(如华法林、水杨酸盐类等药物)时,可因体内药物蛋白结合率下降,而使游离型药物浓度增高、药效增强,甚至发生毒性作用。