

生物药剂学的基本概念 (二)

Robert E. Notari (美国, 俄亥俄州大学药学院生物药剂学教授)

二、药物的分布

(一)、分布和分布容积

当一种药物进入血流后, 经血液循环向体内各组织和器官扩散。药物向体液分布的初始阶段并不限于血液, 包含血液和容易渗透的器官。通常, 当血液中药浓度达到均一时, 此刻药物分布的容积大于约占体重 4% 的血浆水的容积。药物容易混匀的第一个贮库通常称为中央隔室。这个术语强调了药物与体液在初始阶段的混合是发生在一个大于血液本身的容积中。对于呈单指数曲线的药物快速静注给药后 (在前面给药途径的影响一节中已讨论过), 药物在体液及组织、器官中初始混合即达一种伪平衡状态。即静注给药后一级座标图是线性的, 且仅有一个斜率, 这种药物可以说是属于一室模型。这种模型将显示在首次采血样的时刻药物在全身分布已趋完成。对于这种情况无需“中央隔室”的术语, 因为药物在体内似均匀分布并按一室模型运行的。

关于二室模型药物在一级座标图上会出现两相, 其曲线反映两个截然不同的斜率 (见图 7)。两图相中的第一部份可以认为是药物的消除和药物向第二隔室的分布同时发生的过程。这种分布涉及药物从中央隔室向组织器官和体液的转运, 当然药物欲达到这些组织、器官体液是很难的。故就有两个容积概念, 即中央室的分布容积和总的机体分布容积, 后者称作该药的表观分布容积。表观分布容积 (见

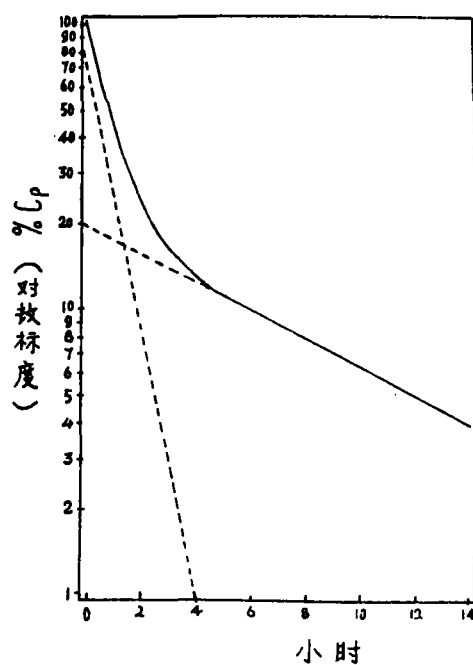


图7·快速静注给药后血中药物浓度按双指数递减。代表血中药物经时过程的实线是两条虚线之和。每条虚线代表单指数函数。纵座标为 $\%C_p$ 的对数标度, $\%C_p = 100C_p / C_p^0$, 这里 $C_p^0 = A + B$, A和B分别是快指数和慢指数线的零时间的截距。本例中 $A = 80\%$, $B = 20\%$ 。

方程式 3) 包含中央隔室容积。中央隔室容积为已分布药物的总容积的一部份。不管是表观分布容积还是中央隔室的分布容积都不应误解具有确切的解剖意义。事实上, 它们根本不可能是真实的容积。按方程式 3 的含义, 表观分布容积可视为血中已知的药物浓度转换成药量的某种用语。因此, 如果分布相完成, 就可以通过分布容积按血浆药物浓度计算出体内的药量。

对于一室模型药物来说, 其表观分布容积在静注后的任何时间都可以计算。因为在采取第一个数据点的血样时, 分布即已完成。这种模型不应误解为药物只限于一个隔室, 而可简单地理解为其后的分布相在一级座标图中无法反映而已。很显然, 第一个数据点的采样时间将影响分布相的论证。除了少数局限在血中存在的药物以外, 所有药物都能不同程度地分布于机体各组织。因此在一室模型中, 致力于测定分布相是不会成功的。而在病人体内药物存在的整个经时过程通过单指数图可充分反映。

对于二隔室模型药物来说, 其座标图是呈双指数形式的。由于药物在体内向全身分布的同时发生消除, 故第一相(分布相)反映了药物在血中的损耗。分布容积这一术语仅在曲线部份(此时分布已经完成)时用来估算体内药量。

一种有用但不太确切的比拟方法, 即测定一个大的混合罐的容量, 若该罐中充满水, 把已知量的药物投入罐中, 然后不断搅拌并按一定时间取样。最后当样品显示出相对稳定的浓度时, 可假设该罐中药物已充分混匀。这时已知投入罐中的总剂量, 也知道达到均衡后的浓度, 这样, 我们就可以利用方程式 3 计算出药物的容积。罐中的药量除以浓度就等于表观分布容积。在这个实例中计算的容积多半是准确的。不过, 这要假设水的隔室是均匀的。若药物吸附于罐壁, 那末得到的表观分布容积将大于罐的容积。因有吸附其浓度下降之故。这就是对体内药物与某些组织结合情况的一个模拟。故 V_d 被称为表观分布容积。假如分布于体液中的药量与血液中药量以相等浓度均匀存在, 那末表观分布容积可定义为容纳体内药量所需的体液容积。药物在体内分布至全身, 欲使一切组织和器官中获得均一浓度实际是不可能的。因此表观分布容积既不是一个真实的容积也不是一个生理的空间。它仅是一个将血中的药物浓度转换成体内药物总量的乘数。

虽然术语 V_d 不是一个真正的容积, 但它仍然是一个运算的参数, 可用来计算体内药量。如药物不发生与罐壁的结合(这可通过抽样测知), 那就很容易理解, 在达到均匀混合之前进行采样, 就会得出不准确的容积。若在高浓度部位采样, 那末罐的表观容积将估计偏低。同样, 在二室模型中, 若在分布相完成之前抽取血样, 得出的分布容积将会小于表观分布容积。按此可推出这样一个结论, 即表观分布容积不能应用于分布相结束之前的血药浓度。一旦了解这一乘数的特性后, 很显然它的正确应用就简单了。

(二)、清除率

清除率的单位通常是 ml/min 。如果我们从这个单位考虑, 那末清除率的定义就变得十分简单。清除率可定义为每分钟被清除了药物的血液表观容积的毫升数。假如我们以一个专门的器官来探讨(例如肾), 那就可把清除率看成是提取比率乘以血流量。若提取比率为 1, 则表示该器官可从流经它的血液中除去全部的药物。若药物由肾脏移除的提取比率为 1, 那结果是肾清除率值的范围为 $650 \sim 700 ml/min$ 。凡能测到这一数值的化合物, 它不仅通过肾小球的滤过作用, 而且有肾小管的主动分泌。因此清除率对测试肾功能是有用的。对氨基马尿酸(PAH, P-aminohippurate)就是这样的一种药物。清除率也可以反映其他

器官例如肝的功能。当药物流经肝脏时，肝脏对药物的提取比率很高，这就意味着肝脏有快速而广泛的代谢。若药物提取比率低(例如低于0.2)则表示流经肝脏的血浆被清除不到20%。0.2的数值就是表明肝血流(正常是750ml/min)的20%或150ml/min血流中的药物被清除。

机体总清除率或血浆清除率并不指某一个特殊器官，而是体内所有消除过程中药物清除率的总和。如方程式2所示，机体总清除率等于一般清除速度常数乘以表观分布容积。因为K是时间的倒数，而表观分布容积是容积的概念，故清除率的单位就用单位时间的容积来表示。因而，机体总清除率表示每单位时间从药物表观上已分布的容积中被清除了药物的血浆容积。(即每分钟被清除的毫升数)。我们已经知道，在连续静脉输注时，机体清除率既可以用计算提供理想血浆浓度所需的药物输入速度，也可用来从已知药物输入速度计算所产生的血浆浓度。在后节中清除率尚可用于从药时座标图中估算评定药物的生物利用度。表5是某些经选择的药物的典型清除率值。

表5 经选择的某些药物在正常成人中的平均清除率值

药 物	清除率 (ml/min)	药 物	清除率 (ml/min)
洋地黄毒甙	3	奎 尼 丁	330
苯巴比妥	5	青 霉 素 G	400
锂	32	苯唑青霉素	403
茶 碱	60	普鲁卡因胺	570
羧苄青霉素	130	心 得 安	833
双氯青霉素	160	利 多 卡 因	850—1350
地 高 辛	200		
普 罗 替 林	200		
速 尿	225		
氨苄青霉素	330		

(三)、代谢

药物以若干种方式从体内消除。药物消除的途径是经肾排泄、代谢、胆汁排泄，至于挥发性物质由肺呼出。一个药物的生物半衰期(表2)是该药全部消除过程总和之结果。若尿中出现的原形药物占吸收药的百分比高，这就说明在那种特定条件下，药物几乎未经代谢消除。相反，若尿中出现的原形药量仅占吸收量的一小部份，那就表明药物是以肾外消除为主。当药物在尿中主要以代谢物出现，那就可以说主要是通过代谢而消除。药物的代谢可以认为是一种消除途径。尽管有许多活性代谢物的例子，但我们还正在研究药物本身衰减的动力学。如果一个药物完全经代谢消除，则其生物半衰期可以反映该药转化成代谢物的速度。代谢物相继进入尿中也只是反映代谢物的消除半衰期而不是原形药物的半衰期。概括地说，一个药物大部份或全部经代谢而消除，那就表明它的生物半衰期在病人之间的差异往往比完全以原形药物由肾排泄的药物要大。

由于代谢涉及那种改变药物分子的酶—催化作用的主动过程，故具有非线性动力学的特征。在大剂量时，酶的能量受到限制，故其消除过程呈现如前述的伪零级过程。在小剂量时，药酶过剩，其消除过程则呈现伪一级过程。因此报导的经高度代谢的药物的半衰期常受

到剂量的影响。而且在很多场合下动力学数据往往不正确。除了动力学本身引起混乱外，病人之间酶能力的差异也是一个问题。对孪生儿的许多研究报导中普遍发现，若一个药物以原形从肾消除，则其生物半衰期相当一致。但若是高度代谢的药物即使在犹如孪生儿那样紧密有关的两个个体，其生物半衰期亦有很大的差异。

安替比林是常用于研究肝病对药物代谢影响的药物。该药几乎完全由肝脏代谢，且有轻度的蛋白结合。许多病例已经表明，有肝脏病的患者安替比林的生物半衰期将增大。这种现象在其他药物也有发现。但对于患有影响药物半衰期的肝病患者，迄今对其剂量调整所取得的进展极少。这是因为涉及代谢过程的酶的能量是有一定限度的，往往有可能体内存在过剩的药物或者称之为饱和。另一个应考虑的是酶的竞争性。虽然酶系统是有相当的专属性，但它们对结构极相似的两个分子常常不能区别。这就引起两种同时给予的药物竞争同一酶系的现象。在这种情况下可能导致酶系统的饱和，若以相同剂量分开给予每一药物，则不会发生这个问题。故同时给予两种药物可以引起两种药物的表观消除半衰期的普遍增加。

某些药物如苯巴比妥，已知是肝中药物代谢酶的诱导剂。它能增加酶的含量，从而增加了酶的活性，于是稍晚时间给予的一种药物就发生代谢速度的增加。结果导致该药生物半衰期发生意料不到的缩短。另有一种可能即年龄引起代谢速度的差异。婴幼儿尚未形成充分发达的代谢系统，因此在成人身上所获得的半衰期是不可应用于儿童。有人评论说，儿童不是“小成人”，剂量方案要按给药的年龄组进行研究，尤其是那些高度代谢的药物。同样，老年病人对药物代谢能力也存在差异。

许多药物的消除是依靠代谢和尿排泄两者同时进行的。尿中出现的原形药物的分数应是指未经代谢的药物分数。用该分数可以把总的消除速度常数分成两个部份。若一个药物有50%被代谢，另一50%不经代谢而消除，它的生物半衰期为8小时，则其速度常数是 0.043 小时^{-1} 。这是根据公式 $K = 0.693/t_{0.5}$ 算出的。从此式先求出总的消除速度常数。总速度常数的一半表示排泄，另一半表示代谢。万一肾功能完全抑制，假定代谢途径保持恒定，那么生物半衰期将增加至16小时，这可能其时只有代谢速度常数，即 0.043 小时^{-1} 。这个例子提示了在肾功能受抑时估计生物半衰期的计算方法。当肾功能仅是部份抑制时，可通过肾功能试验测定肾功能异常程度来计算速度常数值。这一介绍虽然不是为临床调整剂量方案引进一个先进的方法，但重要的是在于认识到文献报导的药物半衰期的局限性及其在临床改进病人治疗的实用性。

三、影响血浓度曲线的因素

示意图 I 描绘了在生物药剂学和药物动力学研究中涉及的各种速度过程。

生物药剂学相包括影响药物从给药部位转运入血流的所有过程。药物从给药部位转运入血流的过程被称为吸收。药物以各种剂型例如片剂、胶囊剂、混悬剂或溶液剂置于用药部位，最终药物分子本身将按自行的方式透过各组织扩散进入血液循环。只有在静脉注射情况下这种吸收相是不会发生的。给药部位可以是胃肠道（口服给药）、皮肤、口腔、直肠、眼（局部给药）；或者肌肉或皮下部位（注射）。最广泛应用的给药方式显然是口服途径，因其最为方便。故本章主要是阐述口服剂型的生物药剂学问题。

另一方面药物动力学就是对示意图表示的全部速度的探讨，亦即：（1）吸收，（2）

示意图 I

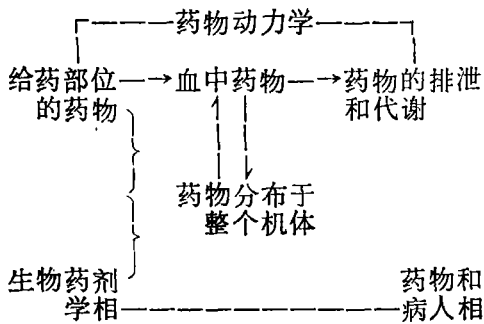
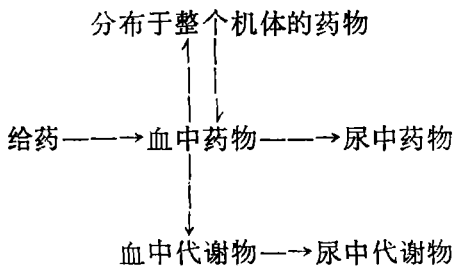


示意图 II



分布,(3)代谢及(4)排泄。通过动力学研究所获得的知识能联系药理学、治疗学或毒性,以便达到最后改善药物治疗目的。虽然药物可以广泛地分布于整个机体,但了解在血中或尿中药物和代谢物的经时过程,通常要测定数据,然后用这些数据构成模型,从而计算体内的全部药量与时间的函数关系。因此分布于全身无法采样部位的药物,视为可计算的药物贮存库(或隔室),而不是一个生理空间。示意图表示一个典型的模型,图中许多箭头代表速度常数,其中六个隔室中的4个(即血中药物、尿中药物、血中代谢物及尿中代谢物),可以采样算出作为时间函数的数据。模型的最终目的是应用从采样体液测得的数据来充分描述药物及其代谢物在体内的整个经时过程。这就是所谓隔室模型建立的概念。必须记住的是它未必是生理空间,而是数据的数学描述。因此,一个隔室就是药物的一个

贮存库,能从动力学观点用数学方法可描述一个均匀的贮存库。

这种概念性示意图有若干临床应用,例如对药物从不同剂型中吸收的评价和适应每个病人的疾病状况所提供的剂量调整方案。方程式 3 是按示意图 II 所考虑的。对于一室模型药物,人们通过采取血样并了解药物的表观分布容积,就能够计算出体内的总药量。后者是血中药量和分布在体内其他部位药量的总和。应用这种方法,只要已知血药浓度,就能计算出病人体内的药量。即使药物分布于全身而不能直接测定,也可以算出。至于二室模型药物,血中的药物(如示意图 II 所示)常可视为中央隔室中的药物。正如前人所指出的,这种中央室往往是大于血液本身的容积,因为该隔室尚包括那些高度充盈血液而迅速摄取药物的器官,例如心脏、脑、肺、肝以及肾等。药物在全身的进一步分布也许更为缓慢,且需要更长的时间,正如分布相表观上反映的那样。在这种情况下,高度充盈于所有组织中的药物浓度可视作动力学上的一个单独、可区分的贮存库(隔室),而在组织中平衡缓慢的那些药物浓度可作为第二隔室。重申的是各种模型是依据动力学的评价而不是以解剖学或生理学为基础的。

口服给药后的血药浓度曲线,可受到示意图 I 和 II 中箭头所表示的某些因素的影响。让我们来讨论一下示意图 I 中吸收相或生物药剂学相吞服一个药片后有哪些因素能影响药物的吸收量和吸收速度?这就有许多可能性,也许药片本身太硬,以至不能完全或足够快的释放药物;也许是由于疾病、年龄或活动引起病人间的个体生理差异而影响吸收过程。进食不久服药也可影响吸收。所有这些因素均能影响药物从吸收部位向血液的转运(即吸收),这些已在示意图 I 和 II 中予以描述。

因为吸收是药物摄取后进入血液,故能影响药物在血浆中的经时过程曲线的形状。药物一旦进入血流并进行分布、代谢和排泄,在示意图 I 中称为“药物和病人相”。这就强调了如果这些速度过程是反映了某种特定药物的性质,那末,可因病人的疾病状况或因病人之间的

生理差异而改变。若药物由静注直接注入血流，那就免去生物药剂学相，在示意图 I 中代表“药物和病人”相的各个过程的平均速度常数可被应用。同理，在示意图 II 中相互联系的五个速度常数也反映某种特定药物的性质。若药物以口服给药代替静注给药，那末这些速度常数将保持不变。正如在生物半衰期讨论中提及的，病人的疾病状态可改变这些速度常数。例如，肾脏疾病可以减少血中药物向尿中的转运。肝脏疾病可降低药物的代谢。

联系示意图 II，讨论口服给药后血中药物的经时过程时，可以看出至少有五个速度过程影响血药浓度曲线的形状。在健康人身上研究这些过程中任一因素对血药浓度曲线的影响时，所有其他因素必须保持不变。例如，在研究吸收速度对经时过程的影响时，与“药物—病人”相有联系的其他过程必须保持恒定。因为药物的代谢和药物在尿中的排泄这两者都是排出功能，而药物的吸收仅代表摄入功能。故测定血中药物浓度，实际是测定药物摄入和排出过程之间的差值。因此当吸收速度增加时，其血浆浓度也将增加。

快速静脉注射可看作是吸收的一种极限情况，其吸收随注射过程而同时完成，因此从血浆曲线图上不能显示出吸收相。从图 1 可见仅仅反映出一个消除相，其始点为药物的剂量所可能产生的最高 C_p 值。若以相同药物口服给药，其曲线的形状则会相似于图 3 所示。口服的 C_{pmax} 不等于静注剂量的 C_{pmax} 。这也表明口服给药后的最大血浆浓度值出现于稍后的时间，因为静注的最大值时间是在零时间，据此，可以得出两条通则：药物摄入血中的速度愈快，其血药浓度愈高，而 t_{max} 就短，这里的 t_{max} 是指达到最大血浓度 C_{pmax} 所需要的时间。因为血药浓度是正比于剂量，因而口服曲线也反映了吸收药量的大小。假如所有速度常数保持恒定不变，那末以各种剂量口服给药后的血浆曲线的形状就会相似，每个时间点的数据将与剂量成正比。

假如生物药剂学相保持恒定不变，但“药物和病人相”改变，我们也可从血浆时间图中预测其变化。这些变化从定性观点上是容易预测的。药物的代谢或排泄的速度增加从而增加了排药速度，这样就产生一个较低的血浆浓度，实际情况也是这样。反之，若病人的肾或肝有病，降低了药物的排泄或代谢，这样，该病人的血浆浓度就会高于正常人。分布的影响也是明显的，正如从方程式 3 所见，对于病人体内的一个固定药量，分布容积越大，其血浆浓度值则越低。如果其他所有过程都保持恒定，两种分布容积不同的药物给予病人后，那末分布容积大的药物，其血浆浓度值则低。因此，一个药物口服给药后的血浆时间曲线能够受到药物动力学范畴内的任一或所有过程的影响，即受吸收、分布、代谢和排泄等影响。这是一个非常重要的概念，必须记住。在药物原料的推荐选择和药物的临床评价和应用两方面，血药浓度曲线的比较越来越普遍了。人们必须认识到，在生物药剂学相与药物和病人相中，存在着影响这些曲线形状的因素。许多错误的造成正是由于对这种区别缺乏正确的评价。文献中最常见的错误是对各种同类抗生素口服给药后血药浓度曲线的比较。人们见到大量文章评价了青霉素衍生物、头孢菌素衍生物、氨基糖甙类衍生物以及四环素衍生物口服后药物的经时过程与其化学结构的比较，对于此类药物之间的相对吸收往往作出错误的结论。在这些研究中，由于采用健康人和交叉试验，故病人相的因素可以保持不变（这在后节中讨论），由于各种衍生物的化学结构不同，药物相的因素则不能保持恒定，这就能影响代谢、排泄和分布的速度。重要的是，药物在血中的经时过程是可以被吸收、分布和消除所改变。同时，除非有一个信服的药物动力学评价能证实这一事实，否则人们不能假定三个重要过程中的哪一个过程是占支配地位。简单地重述一下，评价吸收时，分布和排泄必须保持（下转第 57 页）

测。老年病人锂治疗中预防神经毒性所致的严重后遗症，最好的办法是：仔细、经常地监护病人出现这类疾患的征候和症状。但必须清楚地理解，老年病人对锂的耐受性较差。

苯恶布洛芬(Benoxaprofen)的毒性

临床医生开方时对20多种非甾体抗炎药的选择是难以捉摸的；因此，选择任何一种药物，都要依靠这些药物之间的副作用范围的比较。在英国，关于苯恶布洛芬已有大量的副作用的扰人报道。主要发生在老年病人。根据所报道的副作用，从安全出发，英国有关部门已于1982年8月3日决定暂时吊销苯恶布洛芬的产品许可证。三个月内产品质量不能改进则不许供应。

英国药品安全委员会已收到3,500多份有关此药的不良反应报告；其中有61例死亡，主要是老年人。此药对各种器官系统具有严重毒性作用，特别是胃肠道、肝及骨髓，此外还有已知的皮肤、眼及指甲不良反应。

英国药品安全委员会已通告在英国的医生，不许对新病人使用苯恶布洛芬开始治疗，如无充分理由也不许再开此药。

继英国这一行动之后，礼莱药厂向美国市场发出了该药的撤销通知。美国食品药品监督管理局已收到有关苯恶布洛芬的550份不良反应和12例死亡的报告。

本文引出的教训

写这篇评述的目的是想对老年病人药物治疗的原理和实践补充新的内容。业已证实，药物治疗的反应和相互作用是所有药物内在的有益——有害尺度的消极方面。这一尺度偏向于老年病人的危险方面，已由前述研究结果所证明。显然，药物治疗中不良反应的危险是随年龄而增加的，并且采用多种药物合用方案时，危险性进一步增加。在英国很关心此事，因为几乎1/6的人口都处于领养老金的年龄。西方所有国家的这种比例很可能是相似的。无疑，老年病人是处方药物服用者中的一个最大的组，可能也是非处方药物服用者的最大一组。

作者曾讲述，每一事件都应得到一种教益，如有可能，应获致一个恰当的结局。我们对老年病人用药问题所作的说明，现在对读者的教益是明显的；简言之，全体医药护专业人员对老年病人进行药物治疗时，必须极端谨慎。本报道是否能获得良好的结局，大部份取决于这个概念能否得到普遍的认识。

(参考文献27篇，略)

Drug Intelligence and clinical Pharmacy 《药物知识和临床药学》，16 (12):925~929 (英文)]

陆晓和译 张紫洞校



(上接第73页)

恒定不变，或者将分布和排泄也作出评价，以便鉴定它们对经时过程的影响。

根据生物药剂学的这一导论，吸收及利用血药浓度数据对吸收所作的评价都集中于生物药剂学相，不过读者应该认识到药物和病人相通过更先进的研究使其保持不变或者规范化是必要的。关于影响生物药剂学相的特殊因素将在后节中作详细的探讨。

[Gilbert S. Banker and Robert K. Chalmers : pharmaceuticals and pharmacy practice 《药剂学与药学实践》：94~101, 1982 (英文)]

孙其荣译 张紫洞校