

药代动力学：分布-1

Lily Qtof 2019-06-23

药物分布

- ▶ 药物从给药部位吸收进入血液循环后，随血流分布到全身各个组织器官，这种药物在血液和组织之间的转运现象称为分布。分布过程通常很快完成，即达到可逆的平衡。
- ▶ 如果药物分布的主要组织正是药物的作用部位（靶组织），则药物分布与药效之间有密切联系。如果药物分布于非作用部位，则往往与药物在体内的蓄积和毒性有密切关联。

01 组织分布过程

在血液中存在大量的细胞和血浆蛋白等成分。一些药物进入血液后，会与这些血浆成分发生不同程度的结合，称为结合型药物。而只有未结合部分的药物（游离型药物）才能向各组织器官分布。

游离型药物必须首先通过毛细血管的内皮细胞层（血管壁）。很多组织中毛细血管内皮细胞间有许多大小不同的膜孔（大小因组织异）。脂溶性药物同时还可经细胞通路透过血管上皮细胞膜。

药物穿过毛细血管壁后，进入组织外液中，再进一步通过组织细胞膜（脂质膜通道或/和微孔通道）进入组织细胞内，有时还与细胞内成分结合，最后完成分布过程。上述的各个步骤都是可逆的。

图1：药物组织分布过程。

02 影响药物组织分布的因素

影响因素

- 组织血流量
- 细胞膜的通透性
- 药物-血浆蛋白结合率
- 药物与红细胞的结合
- 药物与组织成分的结合
- 其他因素

1. 组织血流量 (Blood flux in tissue)

进入血液循环的药物必须随左心室输出的血流转运至不同的组织器官中，在血流量丰富的组织器官中药物的分布就迅速而且数量更多，所以流经各组织器官的动脉血流量是影响分布的一个重要因素。

如下表所示：不同组织之间，单位重量组织的血流量相差十分明显。

表1：体重70kg健康成年人各组织重量、血流量及灌注速率。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

2. 细胞膜的通透性 (Permeability of cell membrane)

药物要进入组织器官中，必须先通过血管壁（上皮细胞膜），最后还要投入组织细胞膜。细胞膜为含蛋白质的磷脂双分子层，药物透过细胞的机制与前述吸收机理一致。药物一般是以被动扩散的方式通过细胞膜，因此根据PH分配假说，未解离型药物和脂溶性药更易通过，即药物的pKa和油/水分配系数可影响到药物对细胞膜的通透性。

如图2所示，当药物的膜通透性非常好，药物跨膜运动非常容易时，那么药物的整个分布过程的限速步骤可能是组织血流灌注速率，即灌注限速（Perfusion-Rate Limitatin）。

图2：药物跨膜(从血液到组织或相反过程)运动的限速步骤：灌注限速。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

如下图B1所示，当药物的膜通透性较差（细箭头），药物跨膜运动困难时，那么药物的整个分布过程的限速因素就是膜的通透性，即渗透限速（Permeability-Rate Limitatin）。

如下图B2所示，对于有些组织（如中枢神经系统和睾丸等），细胞膜及毛细血管膜的通透性均较差，药物很难分布到这些组织。

图3：药物跨膜(从血液到组织或相反过程)运动的限速步骤：渗透限速。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

3. 药物-血浆蛋白结合率 (Drug-plasma protein binding ratio)

血浆中存在着6%~8%的各种蛋白质。其中白蛋白（占血浆总蛋白的50%~60%）和 α 1-酸性糖蛋白是与药物结合的主要蛋白质种类。人体的某些内源性物质和某些化合物（如固醇类、甲状腺激素等）与球蛋白也有较强的亲和性。当药物-血浆蛋白结合率较高时，意味着能自由向体内各组织器官转运的游离型药物会大大下降。另外药物与血浆蛋白的结合一般是可逆的，当合并用药或其他原因使这种结合过程受到抑制时，游离型药物的浓度就会加大增加。因此药物-血浆蛋白结合率对药物的组织分布有极大的影响，并可进一步影响到药物在作用部位的疗效、药物的代谢和排泄过程。

对于蛋白结合率大的药物，在药物浓度较低时，药物几乎都以结合型存在（几乎都存在于血浆中），当体内药量增至某种程度时，蛋白结合可能出现饱和现象，使游离型药物急增。或者其他药物合用时竞争蛋白质的结合位点，也会使大量药物转移至组织中。可能引起中毒或其他副作用。

如表2所示，药物可与血浆中各种蛋白质结合：

- 酸性药物通常与白蛋白结合，白蛋白是含量最丰富的血浆蛋白；
- 碱性药物通常与 α 1-酸性糖蛋白结合；
- 中性亲脂化合物与脂蛋白结合；
- γ -globulin, transcortin, fibrinogen, sex hormone-binding globulin, thyroid-binding globulin等蛋白具有特异性，会与特定药物结合。许多蛋白药物也有特定的蛋白载体。通常，会涉及到一个以上的血浆蛋白。

表2：药物在血浆中普遍或特异性结合的具有代表性的蛋白质。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

药物与血浆蛋白结合后，即失去活性，尽管血中能维持较高的浓度和较长的半衰期，但与药效之间已不存在比例关系。

另一方面，血浆蛋白又是体内一种有效的转运系统。许多难溶于水的药物，只有与蛋白质结合后才能在血液中转运，并通过结合与游离的动态平衡，使游离型药物不断地透过生物膜转运至各组织器官。另外，药物与血浆蛋白结合后还具备了储备功能。

影响蛋白结合率的因素较多：

- 如很多疾病可以使白蛋白合成减少，或者降解增加；
- 疾病引起的电解质平衡失调可能改变蛋白质的空间结构，从而影响结合强度和结合率；
- 内源性物质（如游离脂肪酸等）以及某些药物可以竞争性地与血浆蛋白结合；
- 种属、性别和年龄不同时，蛋白结合率也有较大差异；
- 药物的结构和理化特性也有重要影响，如四环素类药物随脂溶性增加而蛋白结合率增加。

表3：不同疾病引起白蛋白、 α 1-酸性糖蛋白（药物结合的两种主要血浆蛋白）的浓度发生改变的例子。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

如下图所示在78名病人（黑球：肾病；红圈：关节炎；红三角：克罗恩氏病；黑方块：肝硬化）

及健康志愿者（红色菱形：健康）中，普萘洛尔的游离血浆浓度随 α 1-酸性糖蛋白浓度的增加而降低（在所有情况下， α 1-酸性糖蛋白均未达到饱和状态）。

图4：普萘洛尔的游离血浆浓度随 α 1-酸性糖蛋白浓度的增加而降低。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

4. 药物与红细胞的结合 (Drug binding with erythrocytes)

在血液中的药物，有时也能与红细胞发生作用，或与红细胞膜上的磷脂结合，或者进入红细胞内与血红蛋白等结合。常见的此类药物有水杨酸、苯巴比妥、苯妥英钠、奎尼丁、双丙吡胺、乙酰唑胺和某些麻醉药等。

药物通过红细胞膜的机制同样有被动扩散、主动转运和促进扩散等，也是以被动扩散为主。因此影响这些转运过程的因素同样地影响药物与红细胞的结合。药物与血红蛋白的结合由于受到红细胞膜的阻碍，平衡过程比较慢。药物与红细胞结合对药物分布的影响，与药物和血浆蛋白结合的情况类似。

5. 药物与组织成分的结合 (Drug binding with tissue components)

药物还可以与各种组织中的某些成分发生作用。如：

- 肌肉的供血量按单位重量算是比较低的，但肌肉约占体重的40%，故其中的分布总量不能忽视。研究发现，骨骼肌中的某种蛋白质对保泰松、呋塞米和磺胺间二甲氧嘧啶等药物结合力很强；
- 在肝细胞、肾小管细胞和小肠粘膜细胞中存在一种配体蛋白 (ligandin) ,可与一些有机阴离子物质（如磺溴酞钠）发生可逆性反应；
- 阿霉素在体内的分布，受各组织细胞核中DNA含量的影响，含量高的分布多，表明阿霉素与细胞核DNA有较强的结合；
- 另外长春新碱可与组织中的微管蛋白结合，微管蛋白浓度高的组织往往药物含量高；
- 弱碱性药物可与酸性磷脂结合，从而在酸性磷脂含量高的组织中分布更多等等。

如下图所示随着大鼠不同组织中酸性磷脂含量的增高，美托洛尔的组织/血浆分配系数增大，表明组织中酸性磷脂的含量是影响美托洛尔分布的重要因素。

图5：美托洛尔组织浓度与血浆浓度的比值随着大鼠组织中酸性磷脂含量的增加而增高（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

6. 其他因素 (other factors)

药物在体内的分布还受到肝首过作用的影响。药物从消化道吸收经门静脉进入肝，或受到酶的代谢，或与肝组织结合，或被胆汁排泄，使药物活性部分丧失，组织分布量相应减少。首过作用常有饱和现象，增加剂量时，可增加分布和排泄。

药物的各种理化特性如脂溶性、解离常数、分子量、立体结构和稳定性等也可通过影响类脂膜的通透性，以及与血浆蛋白、红细胞和各种组织成分的结合等影响药物的体内分布特征。

参考文献：

[1]魏树礼, 张强.《生物药剂学与药物动力学》，2007, 第二版。

[2]Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.2011, Fourth edition.



一个人感到害羞的事越多，
就越值得尊敬。