

药代动力学：分布-2

Lily Qtof 2019-06-29

淋巴系统转运

淋巴系统转运

体内除了血液循环之外还存在着淋巴系统的循环。由于血流速度比淋巴液流速快200~500倍，故药物在体内的分布主要由血液系统来完成。但淋巴系统中药物的转运也具有重大意义，因为有些药物必须依赖淋巴系统的输送。有些疾病情况下（如免疫疾病、炎症和癌转移）需要将药物送至淋巴系统。淋巴系统还可使药物免受肝的代谢而被破坏。

淋巴系统的构造

淋巴系统由淋巴细胞和淋巴器官组成。在外周的末梢组织中有大量的与毛细血管共存的淋巴毛细管，它们延伸并汇集于淋巴结，然后经小淋巴管汇集于更大的淋巴结，再经大淋巴结汇合成两条总淋巴管，大的为胸导管，小的为右淋巴导管，分别由左、右锁骨下静脉进入血液循环。

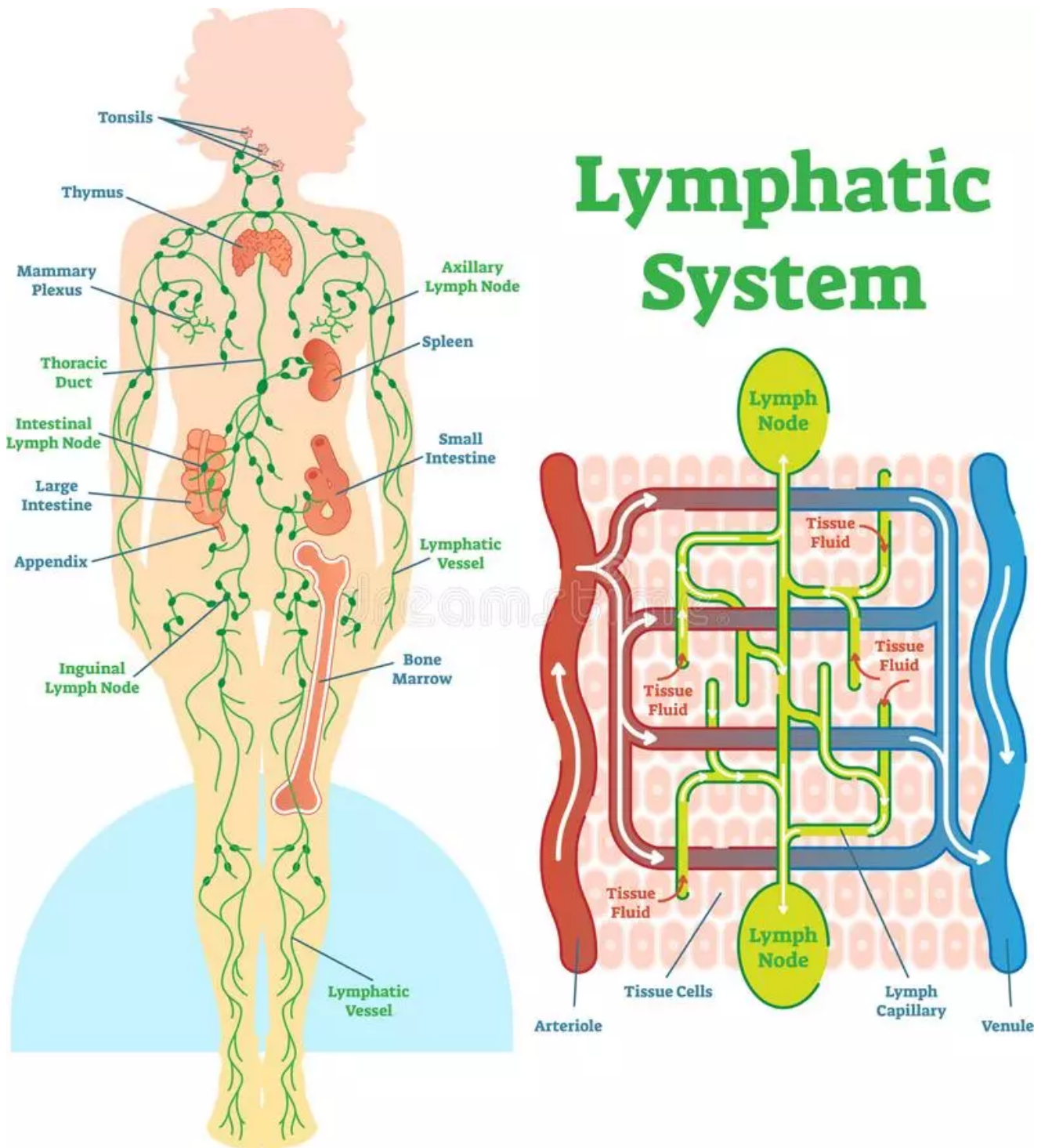


图1：淋巴循环示意图

淋巴毛细管存在于组织器官的较深部，大多比毛细血管粗2~10倍，由单层内皮细胞组成，内皮细胞中有小分子可自由通过的微孔。由于内皮细胞之间间隙很大，淋巴毛细管的通透性比毛细血管高很多，较大的分子也可通过。

药物向淋巴系统的转运途径随给药方法的不同而异：

- 药物血管内给药时，药物需经组织间隙液扩散进入淋巴毛细管；
- 在淋巴管内给药则药物全部进入淋巴系统；

- 在组织间隙给药，则药物分别向血管和淋巴管转运；
- 消化道、鼻粘膜或皮肤给药后，药物透过给药部位的上皮细胞后，也分别进入血液和淋巴系统。

01 药物从血液向淋巴系统转运

淋巴系统与血液系统的交换大多处于淋巴毛细管与毛细血管共存的末梢组织中，通过组织间隙液进行。组织液透入淋巴毛细管内形成淋巴液。

血液中的药物要进入淋巴系统必须通过毛细血管壁和淋巴毛细管。由于毛细血管壁的微孔径较小，故成为主要的屏障。毛细血管壁的通透性因组织器官不同而具有较大的差异。有实验证明，稳定状态下毛细血管通透性的大小顺序为：肝>肺>肠道>脚部。相应的这些部位淋巴液中各种试验药物的浓度也有相同的大小顺序，表明血管壁通透性是主要的限制因素，血管通透性高的部位，淋巴液中药物浓度也较高。

除此之外，各组织中血管与淋巴管的分布密度、构造和孔径的不同也会造成淋巴系统转运药物的差异。药物从血液向淋巴的转运几乎都是被动扩散过程，故淋巴液中的药物浓度不会高于血药浓度。药物血浆蛋白结合率也会影响转运过程。另外，毛细血管的血压、组织液的静压、血浆和组织液的胶体渗透压也有一定的作用。

02 药物从组织间隙向淋巴系统转运

当进行组织间隙给药时，如肌肉、皮下注射，或器官内、肿瘤内注射时，药物面临着毛细血管和淋巴毛细管两条转运途径。这时药物的性质特别是分子量的大小以及管壁的通透性决定了药物的转运途径。

分子量小于50000Da的药物分子，如氯化钠、葡萄糖、尿素、肌酸和肌酸苷等，两种途径都可进入，但由于血流量远比淋巴液流量大得多，故表观上几乎全由血液转运。

相反，大分子药物，如分子量在50000Da以上的蛇毒、白喉类毒素、右旋糖酐和蛋白质等，随分子量增加，向淋巴系统的趋向性也在增加。就如同分子筛一样，大分子药物不能通过毛细血管壁的屏障。

为了增加药物对淋巴的趋向性，可使药物分子形成各种高分子复合物，或者做成W/O型乳剂、脂质体、微球或毫微球等。

03 药物从消化道向淋巴系统转运

药物从各种管腔（如消化道、口腔、鼻腔等）和皮肤给药时，药物必须通过粘膜上皮细胞或扁平上皮细胞，或角质层等屏障之后，才能进入组织间隙，继而进入血液系统或淋巴系统。由于受到吸收屏障的限制，与注射相比药物向血管或淋巴管的转运更加困难。水溶性药物或大分子药物不能或只能部分通过吸收屏障。

由于血液和淋巴液的流速相差极大，消化道给药后，绝大多数药物进入血液系统并转运至全身，只有1%~2%的药物进入淋巴系统。

小肠具有将某些大分子脂溶性物质（如C10以上高级脂肪酸、脂肪酸甘油酸、维生素A和胆固醇等）选择性转运至淋巴系统的功能。相比之下，这些物质更难进入血液。特别是高级脂肪酸，摄入量的60%可出现在淋巴液中。在小肠中脂肪酸甘油酯水解生成脂肪酸和单甘油酯，被胆汁乳化后进入上皮细胞，重新合成甘油三酯，再被脂蛋白、胆固醇和磷脂覆盖表面，形成乳糜颗粒（直径 $<0.5\mu\text{m}$ ），释放到上皮细胞外，这种大小的颗粒不易进入血液，而选择性进入淋巴系统中。

低。中级脂肪酸没有这种机制。故一般进入血液循环。脂溶性药物进入淋巴系统的程度取决于与乳糜颗粒的亲合力。水溶性药物则无此转运系统，故只能由分子大小决定淋巴系统的趋向性，分子量大者易趋向于淋巴系统，但大分子难以通过粘膜上皮细胞，吸收太少。这时如采用适当的吸收促进剂，不仅可增加粘膜透过性，还可增加淋巴系统的药物转运。

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.



梦想是什么, 也没必要说的那么夸张。
比如拿了工资去买个什么,
有了假期就去哪走走,
或者为了谁而工作。