

药代动力学：分布-3

Lily Qtof 2019-06-30

脑内及胎内转运

01 脑内转运

许多药物注射给药后，可迅速进入全身各个器官但常常难以向脑内转运。如尿素、蔗糖和菊粉等从血液向肌肉的转运是比较容易的，但向脑内的转运很少，几乎测不出来；

又如将色素注入动物体内，几乎所有体内组织均被染色，只有脑脊液、脑组织例外；但某些成分如脂溶性极高的麻醉剂却可以迅速进入脑内。这表明，血液与脑组织之间存在着某种屏障，这被称为血-脑屏障（blood-brain barrier, BBB）。

血脑屏障的功能在于保护中枢神经系统，使其具有更加稳定的化学环境。有些药物（如镇静、催眠、抗抑郁和抗感染药）需要进入脑内中枢神经系统（CNS）方能发挥药效，因此研究血脑屏障。对了解药物在脑内的分布具有重要意义。

中枢神经系统的毛细血管壁内皮细胞结构非常牢实，使血管壁的构造十分致密，不像是一般组织如肌肉中那样的多孔性毛细血管壁。药物要从血液向脑内转运，必须通过紧密的毛细血管壁内皮细胞和基底膜（这构成血-脑屏障）；而从血液向脑脊液转运，则必须穿过贴在毛细血管内皮细胞上的基底膜和脉络膜上皮细胞（这构成血-脑脊液屏障）。

血脑屏障的形成与年龄有关，一般新生动物的血脑屏障尚未完全形成，这时药物向脑内的转运十分迅速，容易造成蓄积和中毒。

中枢神经系统构造十分复杂，不同部位的通透性相差较大，如苯巴比妥向大脑灰质（主要由神经细胞组成）的转运比向大脑白质（主要由神经髓鞘组成）的转运慢得多。

Thiebaut和Cordon-cardo等发现，P-糖蛋白在脑毛细血管上皮细胞顶端表面高度表达，由于这一重要发现，现在清楚了血-脑屏障对于脂溶性药物的透过率低主要是由于P-糖蛋白的外排功能所致。

药物向脑内的转运仍以被动扩散为主，即膜扩散速度为限速因素，而膜扩散速度是由药物的油/水分配系数和解离常数所决定的。

如图1所示药物在血液与脑之间的转运方式有被动扩散（虚线箭头）和促进扩散（开放箭头），以及外排转运体的存在（实线箭头）。如左图所示如果被动扩散比外排作用快的多，则脑内与血浆内游离药物浓度的比值接近于1，相反的若药物外排比被动扩散强，则脑内与血浆内游离药物浓度的比值有可能接近于0。

图1：药物脑内转运。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

图2为8例HIV I型感染无症状成人，口服800 mg茚地那韦后，平均稳态游离药物浓度曲线（给药间隔：8小时，长期服用；黑色：游离血浆药物浓度曲线，红色：游离脑脊液药物浓度曲线）。

由图2可见脑脊液中茚地那韦的平均游离药物浓度远低于血浆，游离脑脊液的 T_{max} 比血浆的要晚得多，且波动大大降低。这是药物向脑内缓慢被动扩散和有效外排的结果，导致了药物缓慢且不完全进入脑脊液。

图2：口服茚地那韦后，脑脊液及血浆平均稳态游离药物浓度曲线。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

如图3所示，在体液PH7.4环境下，解离度小的药物（如巴比妥、氨基比林等）从血液向脑内的转运极快，并在脑脊液、脑内和血液之间迅速达到平衡。相反，油/水分配系数接近，在体液PH7.4环境下，解离度大的药物（如水杨酸等），则极难进入脑脊液和脑内，转运速度也很慢，而且浓度远远低于它在血液中的水平。

图3：不同药物在犬体内脑脊液和血浆中的平衡。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

另外，一些机体必需物质（如葡萄糖，氨基酸和 Mg^{2+} 、 K^{+} 等金属离子）向脑内的转运则被认为是通过主动转运机制进行的，如氨基酸代谢异常的苯丙酮尿症，由于病人血中存在高浓度苯丙氨酸，使其他必需氨基酸向脑内的转运受到抑制，并影响大脑的发育。

02 胎内转运

药物从母体向胎儿的转运受到胎盘的屏障作用。研究药物向胎内的转运，研究胎盘屏障，对于了解母体与胎儿之间营养物质、生理物质和药物的交换，防止药物等对胎儿的致畸等副作用，有着十分重要的意义。

在胎儿毛细血管与母体之间，存在着屏障层，厚约 $2.5\mu m$ ，它由滋养上皮层、绒毛结缔组织和毛细血管内层所构成，这就是组织学上的胎盘屏障。

大部分药透过胎盘的机制仍是被动扩散，但葡萄糖等可按促进扩散的方式转运，一些金属离子如钠、钾，内源性物质（如氨基酸等），维生素类及代谢抑制剂可按主动转运的方式通过胎盘。免疫抗体和红细胞则分别以吞噬作用和绒毛破损等方式进入胎盘。

影响药物通过胎盘屏障的因素较多：

- 一般 $pka > 4.3$ 的弱酸性药物、 $pka > 8.5$ 的弱碱性药物易于通过，脂溶性大的药易通过；
- 相对分子质量 $600Da$ 以下的药物易通过，而相对分子质量 $1000Da$ 以上时则通过困难；
- 给药量大时，由于蛋白结合率降低，游离药的浓度增多，脂溶性低的一些药也能通过胎盘；随着妊娠时间延长，绒毛表面积增加，膜厚度下降，药的通透性也可增加；
- 另外，妊娠中毒、血型不合、糖尿病、缺氧、低血压、脱水以及出血等也可使胎盘的屏障功能降低；
- 如果胎盘中母体部分的组织对药物进行摄取或代谢，可使药物进入胎盘的机会减少；

- 进入胎儿体内的药，大部分要经过肝脏的首过作用，也会有较多的代谢损失（主要代谢酶细胞色素P450在胎儿肝中的浓度已达成人的30%~50%）。

进入胎儿静脉中的药，在流动到胎儿各组织器官时，会进一步被末梢血液所稀释，因此浓度与脐静脉相比要低很多。

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.



心太软的人是不容易快乐的，
别人伤害她或者她伤害别人，
都让她在心里病一场。