

药代动力学：排泄-1

Lily Qtof 2019-07-05

药物排泄

体内药物以原形或代谢物的形式通过排泄器官排出体外的过程，称为药物的排泄。机体对药物的排泄与内源性物质的排泄方式基本相同。人体主要的排泄途径有肾排泄、胆汁排泄，以及唾液、乳汁和呼吸道排泄等。

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，从而严重影响到药物的药理效应。按正常剂量给与某些药物时，肾衰病人可出现中毒等现象。

01 肾的结构与基本功能

肾的结构

肾位于后腹腔内，左右各一，总重约300g，不足体重的1%，但肾血流量达心输出量的20%~25%。肾的最小功能单位是肾单位。两侧肾中约有200万个肾单位。肾单位由肾小体和连接肾小体的肾小管组成。肾小体直径约100 μ m，由肾小球和鲍曼囊构成。肾小管由鲍曼囊发出，经近曲小管、髓袢、远曲小管和集合管四部分，汇集于乳头，再经肾盂、输尿管汇入膀胱。

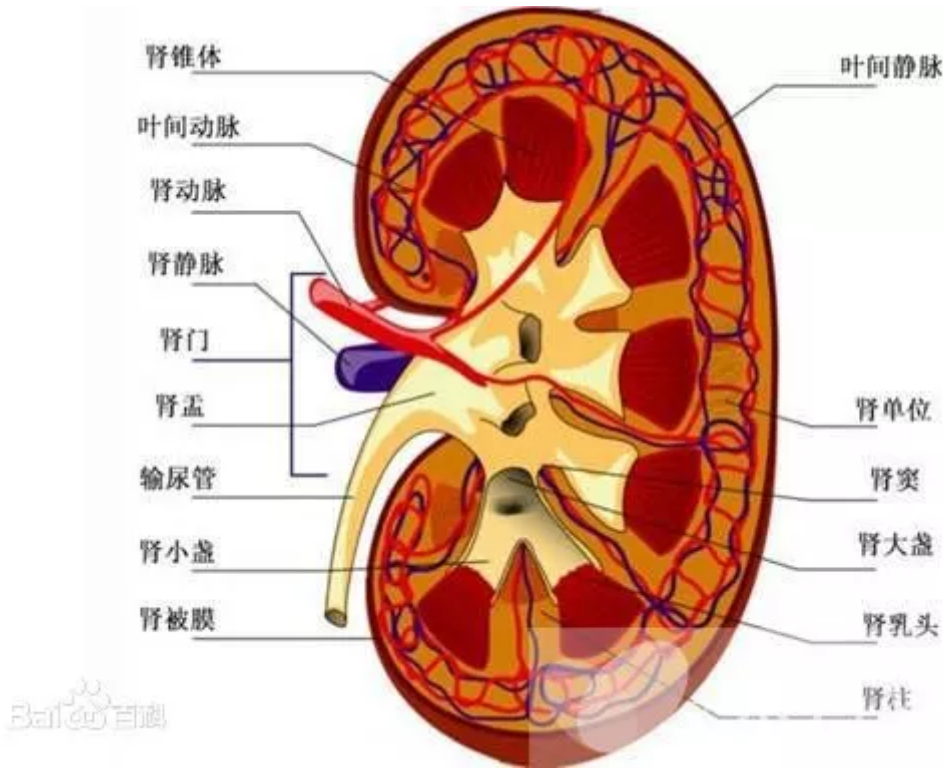


图1：人体肾切面图。（来源：百度百科）

肾单位的基本功能

肾小球是动静脉交汇的毛细血管团。这部分毛细血管内的血压较身体其他部位高，又有较大的微孔（直径7~10nm），因此除血细胞和蛋白质等高分子外，一般物质都可不经选择地滤过毛细血管，进入鲍曼囊，再输入肾小管。研究还表明，由于毛细血管基底膜和上皮膜富含唾液酸糖蛋白而带有负电，故带负电的物质也难以滤过。血浆中18%~20%的成分可在肾小球中滤过而进入肾小管。正常人的肾每天有1700~1800L的血液供应，其中肾小球滤过170~180L，即肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）为120~130mL/min。由于肾小管的重吸收（否则人体会立即陷入脱水状态），一般人每天的排尿量在1.5L左右。

近曲小管上皮细胞与小肠上皮细胞类似，在管腔侧具有刷状缘结构，有利于吸收。各种成分的重吸收或分泌要经过刷状缘膜和侧底膜两步过程。体内必需物质的重吸收主要在近曲小管进行，这是一个主动转运的过程。如葡萄糖、氨基酸和磷酸等在刷状缘上分别于 Na^+ 偶合，二肽与 H^+ 偶合，通过继发主动输送而吸收。在近曲小管中各种离子型药物或内源性有机离子可通过有机阴、阳离子输送系统主动分泌到尿中。近曲小管后的髓袢下行支对水的透过性很高，对 Na^+ 、 Cl^- 的透过性低，而上行支则相反，这种透过性差异构成了逆流系统，在尿的浓缩过程中起重要作用。髓袢后的远曲小管有输送离子的各种通道。

图2：肾单位的构造。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

肾的生理功能

- 肾可将废物或毒性的代谢产物等排出体外，如使血浆中的非蛋白氮（如尿素、肌酐和氨）保持相对稳定的水平；
- 肾可以调节体内电解质和水的排泄，使体液的量和组成保持一致，同时还可平衡渗透压。
- 肾在排泄的同时可以保持体内的必须物质，是维持体内恒定的重要调节器官。

进入人体的大部分药物要在肾经滤过、重吸收或分泌等过程，最终从尿中排出，因此肾排泄对药物的体内过程、有效性与安全性有着十分重要的作用。

02 药物的肾排泄机理

药物从肾的排泄，是肾单位的滤过、重吸收和分泌等的综合结果，即肾排泄率 = 滤过率 + 分泌率 - 重吸收率。

如图3所示，药物经肾动脉进入肾脏后，部分进入肾静脉，部分进入尿液。尿排泄④是肾小球滤过未结合药物①和肾小管分泌②以及肾小管重吸收③的净作用。

图3：药物肾排泄示意图。（来源：Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: concepts and Applications.）

1. 肾小球滤过 (Glomerular filtration)

肾小球毛细血管内血压高，管壁上微孔较大，故除血细胞和蛋白质外的一般物质均可无选择地滤过。药物以膜孔扩散方式滤过，滤过率较高。但药物如与血浆蛋白结合，则不能滤过。因此药物血浆蛋白结合率会在很大程度上影响到肾排泄为主的药物的排泄速度。

菊粉为外源性植物多糖，在体内不参加代谢，能自由通过肾小球，全部经肾小球滤过，肾小管不分泌也不重吸收，它是测定肾小球滤过功能理想的外源性物质。菊粉清除率（Cin）可准确反映肾小球滤过率（Glomerular filtration rate,GFR）。此试验已成为临床检查肾小球滤过功能的标准方法。

2. 肾小管分泌 (Renal tubular secretion)

肾小管的分泌过程是指药物由血管一侧通过上皮细胞侧底膜摄入细胞，再从细胞内通过刷状缘膜向管腔一侧流出。近曲小管中分别具备有机阴离子和有机阳离子输送系统。因此有机酸类药物如氨基马尿酸、磺酸类、噻嗪类、青霉素类以及有机碱如妥拉唑啉、组胺、普鲁卡因、四乙基铵等都在肾小管内有分泌。这一过程是主动转运过程，是逆浓度梯度转运，需要载体和能量，有饱和与竞争抑制现象。主动分泌较多的药物如氨基青霉素和头孢菌素IV，其主动分泌率明显大于肾小球滤过率。

3. 肾小管重吸收 (Renal tubular re-absorption)

肾小管毛细血管膜具有类脂膜的特性。大多数情况下，药物从肾小管远曲小管的重吸收与消化道时一样，按被动扩散方式进行，并符合PH-分配假说。因此脂溶性药物、未解离型药物吸收更多。尿液的PH值和尿量等因素也有影响。另外，还发现了某些药物在近曲小管通过与体内必需物质相同的转运途径而重吸收，如头孢菌素IV等具有氨基和羟基的两性离子型 β -内酰胺类抗生素，是通过二肽输送系统（管腔侧PH值低的 H^+ 梯度）而重吸收的。重吸收较多的药物其重吸收率也可大于肾小球滤过率。

对于不同的药物，上述三种途径所占比例是不一样的。例如对磺胺甲基异噁唑、磺酰胺和磺胺异噁唑而言，其肾小球滤过率分别为16%、100%和76%；肾小管主动分泌率分别为84%、0和24%；而肾小管重吸收率分别为15%、53%和72%。故三种药物的肾排泄率分别为85%、47%和28%。

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.



仅仅活着是不够的，还需要有阳光、自由和一点花的芬芳。