

第三章 药物的分布

本章要求

1. 掌握药物体内的分布过程及其影响因素。
2. 熟悉表观分布容积的定义及其重要意义。
3. 熟悉药物从血液、组织间隙和消化道向淋巴系统的转运过程及其影响因素。
4. 熟悉药物向中枢神经系统的转运过程和提高脑内分布的策略。
5. 了解胎盘内转运、红细胞内分布和脂肪组织内分布的影响因素。
6. 了解微粒给药系统的体内分布特性及其影响因素对新剂型设计的指导意义。

第一节 概述

药物的分布(distribution)是指药物从给药部位吸收进入血液后,由循环系统运送至体内各组织器官(包括作用部位)的过程。由于物理化学性质及生理因素的差异,药物在体内的分布是不均匀的,不同的药物具有不同的分布特性。有些药物主要分布于肝、肾等消除器官,有些药物分布到脑、皮肤和肌肉组织,有些能通过胎盘进入胎儿体内,有些可通过乳腺分泌到乳汁中,有些能与血浆或组织蛋白高度结合,脂溶性药物可分布到脂肪组织再缓慢释放。

理想的制剂和给药方法应使药物能选择性地分布到欲发挥作用的靶器官(target organ)、靶组织(target tissue)或更理想的靶点(target site),在必要的时间内维持一定的药物浓度,充分发挥作用后迅速排出体外,保证高度的有效性;并且尽可能少地向其他非靶组织分布,使毒副作用降至最低程度,保证高度的安全性。所以药物的体内分布不仅与疗效密切相关,还关系到药物在组织中蓄积和毒副作用等安全性问题。

一、药物的化学结构与体内分布

药物在体内的分布主要和药物的溶解特性有关,化学结构类似的药物,往往由于某些功能基团略有改变而导致脂溶性变化,使其体内分布显著不同。例如戊巴比妥和硫喷妥仅仅因为2-碳上的“ $=C=O$ ”与“ $=C=S$ ”不同,产生了对脂肪组织亲和力的明显差异,而且药物的转运速度和作用时间长短也显著不同。硫喷妥对脂肪组织亲和力较大,易于透过血脑屏障,故麻醉效果迅速,但又很快转入脂肪组织中使脑内浓度降低,故作用短暂。

存在异构体的药物,由于异构体的构型不同也会显著影响药物的体内分布。风湿性关节炎患者口服消旋布洛芬片剂12 h后,血浆中 $S(+)$ -异构体与 $R(-)$ -异构体比例由最初的1.06上升到1.75;关节腔滑液中 $S(+)$ -异构体的浓度约为 $R(-)$ -异构体的2倍。布洛芬两种异构体的血浆蛋白结合能力不同,血浆与关节腔滑液中白蛋白比例不同都是造成其体内分布差异的原因。又如环己烯巴比妥具有 $(+)$ -异构体和 $(-)$ -异构体,两种异构体分别给药并测定它

们的血药浓度和脑内浓度,由于(+) - 异构体向脑内转运比(-) - 异构体高,故脑内浓度和药理作用均以(+) - 异构体高于(-) - 异构体。

二、药物的体内分布与药效

药物的体内分布和药效密切相关,药物分布到达作用部位的速度越快,起效就越迅速;药物和作用部位的亲和力越强,药效就越强且越持久。通常,药物的体内分布都很快,但也有一些药物不能瞬间分布到作用部位,而需要一定的时间。实际上药物从血液向组织器官分布的速度取决于组织器官的血液灌注速度和药物与组织器官的亲和力。药物在作用部位的浓度,除主要与进入作用部位和离开作用部位的相对速度有关外,尚与肝的代谢速度、肾或胆汁的排泄速度有关。药物在分布过程中,尽管受上述因素的影响,但在靶部位的有效药物浓度,主要与受体的结合有关。体内产生的药理效应,可看作是受体结合的最终结果(图 3-1)。

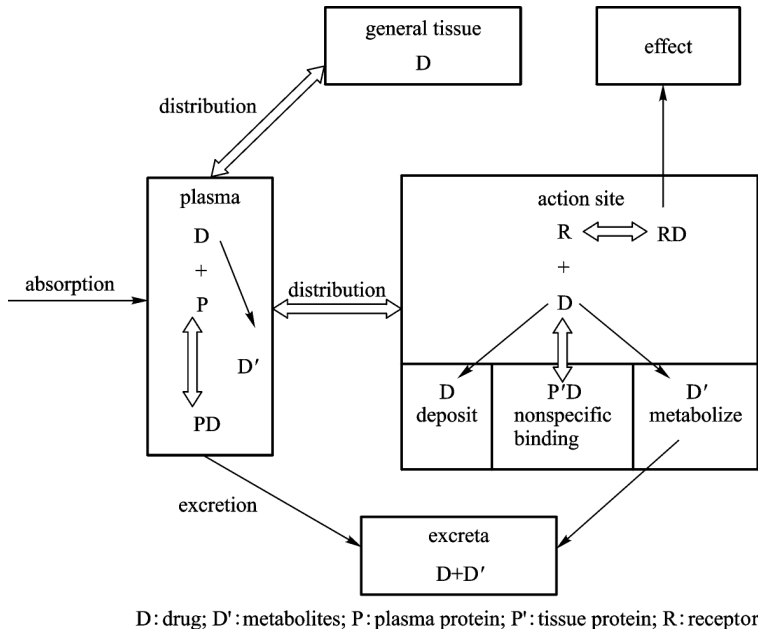


图 3-1 药物的分布与其药理效应的关系

Fig. 3-1 The relation of drug distribution and pharmacological effect

不少药物到达作用部位后,除了与靶组织结合外,还能与一些药理作用基本无关的细胞内高分子物质、细胞内颗粒、脂肪成分等产生非特异性结合,使之贮留于局部。通常呈现药理作用的组织内药物含量只是给药量中很有限的一部分。这部分药物通过药物-受体相互作用而产生药理效应。受体是大分子物质,每个受体有一个或几个与药物结合的特性部位。根据药物-受体相互作用的理论,在游离型药物与结合型药物之间,亦符合质量作用定律。由于动态平衡的结果,多数药物分子将存在于受体周围的水相中。

药物在体内分布后的血药浓度与药理作用有密切关系,其决定药效的起始时间、强弱和作用持续时间,故往往根据血药浓度来判断药效。但血药浓度与药效不一定都呈现正比关系。如单胺氧化酶抑制剂 *N*-异丙基异烟肼等,即使从体内完全消除,仍具有长时间的持续作用。已有一

些药物动力学-药效学公式阐明血药浓度与药效之间相互关系。

药效的起始时间和药效强度受给药剂量及药物在体内分布的影响。必须选择适宜的剂量与剂型,使药物达到足够高的血药浓度,并能以适宜的速度将需要量的药物分布到作用部位。药物作用的持续时间则主要取决于药物消除速度。

三、药物的体内分布与蓄积

长期连续用药时,机体某些组织中的药物浓度有逐渐升高的趋势,这种现象称为蓄积(accumulation)。产生蓄积的原因主要是药物对该组织有特殊的亲和性,此时常可看到药物从组织返回血液循环的速度比其进入组织的速度慢,该组织就可能成为药物的贮库,也可能导致蓄积中毒。O/W分配系数较高的药物具有较高的亲脂性,容易从水性血浆环境分布进入脂肪组织。这一分布过程是可逆的,但药物从脂肪组织中返回血液系统的速度相对较慢,以至于药物已从血液中消除,而组织中的药物仍可滞留很长时间。脂肪组织中血液流量极低,药物蓄积也较慢。但一旦药物在脂肪组织中蓄积,其移出速度也非常慢。有些药物能与蛋白质或其他大分子结合而在组织中蓄积。例如地高辛可与心脏组织的蛋白质结合;氯丙嗪能够与皮肤和眼睛中的黑色素结合,服用后可出现视网膜色素症;四环素可与钙生成不溶性的络合物,滞留在小儿新形成的牙齿和骨骼中,从而导致新生儿骨生长抑制以及牙齿变色和畸形。

细胞内存在的蛋白质、脂肪和酶等,能与药物产生非特异性结合,但一般是可逆的。由于结合物不能透过细胞膜,故使药物蓄积在组织中。在某些情况下,药物能够不可逆地与特殊组织结合,例如某些药物或代谢中间产物可与组织蛋白以共价键不可逆结合。

临床上有时有目的地利用药物的蓄积作用使药物在体内逐渐达到有效浓度,然后长期维持用药。但药物长时间滞留组织内的蓄积现象并不都是所期望的,当反复用药时,由于体内解毒或排泄功能的改变,使药物在体内蓄积过多而产生蓄积中毒。对于肝、肾功能不健全的患者,可能会造成严重后果。

四、表观分布容积

表观分布容积(apparent volume of distribution, V)是用来描述药物在体内分布状况的重要参数,是将全血或血浆中的药物浓度与体内药量联系起来的比例常数,也是药物动力学的一个重要参数,其单位为L或L/kg。通常用下式表示:

$$V = D/C \quad (3-1)$$

式中, D 表示体内药量, C 表示相应的血药浓度。它是指假设在药物充分分布的前提下,体内全部药物按血中同样浓度分布时所需的体液总容积。表观分布容积不是指体内药物分布的真实容积,也没有生理学意义。但可以利用这一参数来推测药物在体内的分布特点,如药物和蛋白结合的程度、药物在组织中分布的程度,还可根据 V 值和血药浓度的关系推算出机体内药物总量,或推算出期望达到某一血药浓度所需要的剂量。

人的体液是由细胞内液、细胞间液和血浆三部分组成。细胞间液处于细胞内液与血浆之间,它与血浆一起组成细胞外液。普通成人,总体液约占体重的58%,其中血浆只占体重的4%左右(故血浆只相当于体内水分的1/13),全血包括红细胞内液及其他有形成分,体积约为血浆的2倍。细胞间液约占体重的13%,细胞内液约占体重的41%。因此,体重60kg的成人约有总体

液 36 L,其中血浆约 2.5 L,细胞间液约 8 L,细胞内液约 25 L。血液以外的水分多达 33 L。

伊文思蓝或吲哚花青绿等高分子物质静脉注射给药后基本上仅分布在血浆中,故可用它们来估算血浆容积(在测出血细胞比容后尚可了解全血容积)。溴或氯等离子能很快分布到细胞外液但很难通过细胞膜,故可用它们来估算细胞外液。总液体容积则可以通过重水或安替比林之类物质来测求,因为这些物质很快分布到整个液体。

根据上述液体容量的分析和测定,认为药物在体内的分布容积和体重有关,并且应不超过总体液。上述物质由于它们基本上不与血浆蛋白或组织相结合,故它们的表现分布容积接近其真实的分布容积。但绝大多数药物并不符合这种情况,多数药物或者与血管内血浆蛋白,或者与血管外组织,或者与两者均有显著的结合。当药物主要与血浆蛋白结合时,其表现分布容积小于它们的实际分布容积;而当药物主要与血管外的组织结合时,其表现分布容积大于它们的实际分布容积。不同的药物,其表现分布容积的下限为 0.041 L/kg(相当于血浆容积),而其上限可以超过 20 L/kg,可见远远大于总体液的体积。

将某一药物的 V 值与人的血浆容量进行比较,可以了解药物的分布程度,亦可以用来推测该药在体液中的分布量和组织摄取量。假如药物分布限制在体液的某一部分,表现分布容积就等于那部分的容积,伊文思蓝染料只分布在血浆内,其表现分布容积等于 2.5 L。安替比林均匀分布在全身液体,其表现分布容积等于 36 L。大多数药物由于本身理化性质及其与机体组织的亲和力差别,在体内的分布大致分三种情况:

① 组织中的药物浓度与血液中的药物浓度几乎相等的药物,即具有在各组织内均匀分布特征的药物。安替比林是这一类药物的代表,具有这种分布特点的药物,可用于测定体液容积,也就是说该类药物的分布容积近似于总体液量。

② 组织中的药物浓度比血液中的药物浓度低,则 V 将比该药实际分布容积小。水溶性药物或与血浆蛋白结合率高的药物,例如水杨酸、青霉素、磺胺等有机酸类药物,主要存在于血液中,不易进入细胞内或脂肪组织中,故它们的 V 值通常较小,大约为 0.15 ~ 0.30 L/kg。

③ 组织中的药物浓度高于血液中的药物浓度,则 V 将比该药实际分布容积大。脂溶性药物易被细胞或脂肪组织摄取,血浆浓度较低, V 值常超过体液总量,如地高辛的表现分布容积为 600 L。当一种药物具有较大的表现分布容积时,此药物排出就慢,比那些不能分布到深部组织中去的药物药效要强且持久,毒性要大。

表 3-1 列出了一些常用药物的表现分布容积,可看出各种药物之间 V 的差异很大。

表 3-1 一些常用药物在正常人体内的表现分布容积

Tab. 3-1 The apparent volume of distribution of some drugs in healthy person

drug	V_d (L/kg)	drug	V_d (L/kg)
antipyrine	0.48 ~ 0.70	nalidixic acid	0.26 ~ 0.45
amobarbital	0.50 ~ 1.11	nortriptyline	22.5 ~ 56.90
diazepam	0.18 ~ 1.30	phenylbutazone	0.04 ~ 0.15
growth hormone	0.071 ~ 0.093	procainamide	1.74 ~ 2.22
heparin	0.055 ~ 0.059	theophylline	0.33 ~ 0.74
insulin	0.054 ~ 0.112	warfarin	0.09 ~ 0.24
lidocaine	0.58 ~ 1.91		

第二节 影响药物体内分布的因素

药物在向体内各组织分布时主要包括两个步骤,首先是从血液通过毛细血管壁向组织间液转运,然后再由组织间液通过细胞膜向细胞内转运。这两个步骤几乎是同时进行的。因此影响药物体内分布主要和毛细血管血流量、通透性以及组织细胞亲和力等生理学和解剖学因素有关,另外药物的理化性质如分子大小、化学结构和构型、 pK_a 、脂溶性以及微粒制剂的粒径等也是影响药物体内分布的重要因素。

一、血液循环与血管通透性对体内分布的影响

(一) 血液循环对分布的影响

药物是通过血液循环向体内各组织分布。除了中枢神经系统外,药物穿过毛细血管壁的速度快慢,主要取决于血液循环的速度,其次为毛细血管的通透性。通常血流量大,血液循环好的器官和组织,药物的转运速度和转运量相应较大;反之,药物的转运速度和转运量相应较小。如心脏每分钟输出的血液约 5.5 L,主动脉中血液流动的线速度为 300 mm/s。在这种流速下,血液与药物溶液混合十分迅速。各脏器组织的血流量有明显不同,按血液循环速度的不同,大致可将体内的器官组织分为循环速度较快、循环速度中等和循环速度较慢三大类(表 3-2)。若以单位重量的血流量来表示,脂肪组织的血液循环最差,所以药物分布至脂肪组织的速度也最慢。

表 3-2 人体各器官和组织的血流量

Tab. 3-2 The blood flow of various organs or tissues of human body

tissue	to occupy the body weight %	to occupy the stroke volume%	blood flow (ml/100g tissue · min)
rapid circulation organs			
brain	2	15	55
liver	2	45	165
kidney	0.4	24	450
moderate circulation tissues			
muscle	40	15	3
skin	7	5	5
slow circulation tissues			
adipose tissue	15	2	1
connective tissue	7	1	1

(二) 血管通透性对分布的影响

药物从循环系统向组织转移,必须先从毛细血管中渗出,毛细血管壁是具有微孔的类脂质屏障,管壁很薄,未和血浆蛋白结合的游离型药物及相对分子质量为 200 ~ 800 的小分子药物很容易透过毛细血管壁。随着药物相对分子质量增大,膜孔透过性变小,当分子半径增大至 3 nm 时,其透过速度变得极慢。表 3-3 为部分水溶性物质通过肌肉毛细血管的渗透性。

表 3-3 部分水溶性物质通过肌肉毛细血管的渗透性

Tab. 3-3 The permeability of water-soluble substances through muscular capillary vessel

substance	molecular weight	effective radius (nm)	diffusion coefficient (D)	permeation coefficient (P) [*]
			aqueous solution (cm^2/s) $\times 10^5$	capillary [*] (cm/s)
water	18		3.20	3.70
urea	60	0.16	1.95	1.83
glucose	180	0.36	0.81	0.64
sucrose	342	0.44	0.74	0.35
raffinose	594	0.56	0.56	0.24
inulin	5 500	1.52	0.21	0.036
myoglobin	17 000	1.9	0.15	0.005
hemoglobin	68 000	3.1	0.094	0.001
serum protein	69 000	—	0.085	<0.001

* calculated by Fick formulation; $dm/dt = (C_1 - C_2) \times P$.

大多数药物通过被动扩散透过毛细血管壁,小分子的水溶性药物主要从毛细血管的膜孔中透出,脂溶性药物主要通过血管的内皮细胞跨膜转运。组织内毛细动脉端与毛细静脉端之间存在流体静压差,水溶性药物可以顺压差进入血管内皮细胞间隙和淋巴液。毛细血管的透过性因脏器不同而存在差异,如肝中的肝窦分布着不连续性毛细血管,管壁上有许多缺口,即使相对分子质量较大的药物也比较容易通过;而脑和脊髓的毛细血管内壁结构致密,细胞间隙极少,水溶性药物和极性药物很难透入脑和脊髓;肠道和肾部位的毛细血管壁允许低相对分子质量的水溶性物质透过。

二、药物与血浆蛋白结合率对体内分布的影响

进入血液中的药物,一部分在血液中呈非结合的游离型状态存在,一部分与血浆蛋白成为结合型药物。药物的蛋白结合不仅影响药物的体内分布,同时也影响药物的代谢和排泄。药物在机体内最大的结合就是蛋白结合,且主要是血浆蛋白结合。大多数药物与蛋白质分子的结合是可逆过程,主要以氢键和范德华力相结合。

人血浆中含有 60 多种蛋白质,其中三种蛋白质与大多数药物结合有关:即白蛋白(albumin)、 α_1 -酸性糖蛋白(alpha acid glycoprotein, AAG)和脂蛋白(lipoproteins)。白蛋白占血浆蛋白总量的 60%,在药物-蛋白质结合中起主要作用,大多数酸性药物和一些碱性药物如青霉素类可与白蛋白结合。许多碱性和中性药物如普萘洛尔、奎尼丁等可与 α_1 -酸性糖蛋白或脂蛋白结合。其他蛋白质只与少数药物有特殊亲和性,如甾体化合物泼尼松龙和皮质激素与球蛋白结合。白蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白和脂蛋白的重要性质见表 3-4。

表 3-4 白蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白和脂蛋白的重要性质Tab. 3-4 The properties of albumin, α_1 -acid glycoprotein and lipoproteins

protein	molecular weight	normal concentration range	
		(g/L)	(mol/L)
albumin	65 000	50 ~ 55	$(5 \sim 7.5) \times 10^{-4}$
AAG	44 000	0.4 ~ 1.0	$(0.9 \sim 2.2) \times 10^{-5}$
lipoprotein	200 000 ~ 3 400 000	variable	

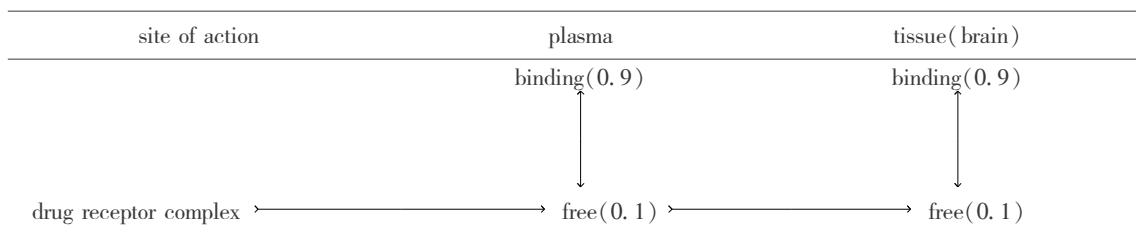
(一) 蛋白结合与体内分布

药物与蛋白质类高分子物质结合后,不能透过血管壁向组织转运,不能由肾小球滤过,也不能经肝代谢。只有药物的游离型分子才能从血液向组织转运,并在作用部位发挥药理作用,进而进行代谢和排泄。故药物转运至组织主要决定于血液中游离型药物的浓度,其次也与该药物和组织结合的程度有关。因为血管外体液中蛋白质浓度比血浆低,所以药物在血浆中的总浓度一般比淋巴液、脑脊液、关节腔液以及其他血管外体液的药物浓度高,血管外体液中的药物浓度与血浆中游离型浓度相似。例如蛋白结合很强的青霉素 G,其血中浓度远远高于淋巴液中的浓度,但血液和淋巴液中的游离型浓度几乎相同。又如磺胺噻唑的血浆蛋白结合率为 55% ~ 80%,进入脑脊液的浓度仅为血浆浓度的 30% 左右,而磺胺嘧啶的蛋白结合率较低(20% ~ 60%),其脑脊液浓度高达血浆浓度的 40% ~ 80%,故在治疗流行性脑膜炎时,磺胺嘧啶常作为首选药。

药物与血浆蛋白结合是一种可逆过程,有饱和现象,血浆中药物的游离型和结合型之间保持着动态平衡关系。当游离型药物随着转运和消除使其浓度降低时,一部分结合型药物就转变成游离型药物,使血浆及作用部位在一定时间内保持一定的浓度。从这个意义上说,药物与蛋白结合也是药物贮存的一种形式。表 3-5 表示氯丙嗪与蛋白结合的动态平衡关系。

表 3-5 氯丙嗪与血浆蛋白结合的动态平衡关系

Tab. 3-5 The relation of chlorpromazine binding with plasma protein in body



药物的蛋白结合与组织转移之间的关系, Martin 作了如下理论推导。假设与药物作用的蛋白质,其分子中的几个结合部位都具有同样亲和性,一个药物分子只与一个蛋白质作用部位结合,且相互间无作用时,则相互间的关系应为:



式中, D_f 为游离药物浓度, D_b 为与蛋白质结合的药物浓度, k_1 为结合速度常数, k_2 为解离速度常数。平衡时的结合常数 K 为:

$$K = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[D_b]}{[D_f](nP - [D_b])} \quad (3-3)$$

式中, $[D_f]$, $[D_b]$ 分别为游离药物和结合药物的摩尔浓度, P 为蛋白质总摩尔浓度, n 为每一分子蛋白质表面的结合部位数。从结合常数 K 可以了解药物蛋白质结合物生成的程度。 K 值取值范围一般在 $0 \sim 10^6$ 之间, K 值接近于零表示没有结合, 等于 10^6 , 表示完全结合。药物与蛋白质结合能力越强, K 值越大, 这时药物在血浆中大部分以结合物形式存在, 必须给予大剂量才能达到治疗所需的游离药物浓度。

与蛋白质结合的药物和血浆中全部药物的比值称血浆蛋白结合率 β 。

$$\beta = \frac{[D_b]}{([D_b] + [D_f])} = \frac{[nP]}{[nP] + K^{-1} + [D_f]} \quad (3-4)$$

式中, K^{-1} 为药物与蛋白质结合物的解离常数。又设游离药物浓度对总浓度之比值为 α , 则:

$$\alpha = \frac{[D_f]}{[D_b] + [D_f]} = \frac{K^{-1} + [D_f]}{[nP] + K^{-1} + [D_f]} \quad (3-5)$$

由式 3-4 可知, 血浆中游离药物浓度 D_f 和血浆蛋白总浓度 nP 是影响血浆蛋白结合率的重要因素。肝脏疾病或者由于体内蛋白质总浓度降低, 会导致药物蛋白结合率改变。血浆中贮存的药剂量与结合常数 K 值有关, K 值大的药物在血浆中贮存量大, K 值小的药物在血浆中贮存量也小。此外, 血浆蛋白结合率高的药物, 在血浆中的游离浓度小, 结合率低的在血浆中的游离药物浓度高。图 3-2 显示血浆中游离型药物对血浆中药物总浓度的比值, 当 K 值大时, 蛋白结合强的药物在低浓度时几乎都以结合型存在, 但当血浆中的药物浓度达到一定程度时, 游离型急剧增加, 此时蛋白结合出现饱和现象。图 3-3 显示体内药物总量中, 血浆药剂量与蛋白结合的关系。蛋白结合强的药物, 体内药剂量低时, 几乎大部存在于血浆中, 当体内药剂量增加至某种程度时, 血浆中药物所占比例急剧下降, 大量药物转移至组织中。因此, 当应用蛋白结合率高的药物时, 由于给药剂量增大

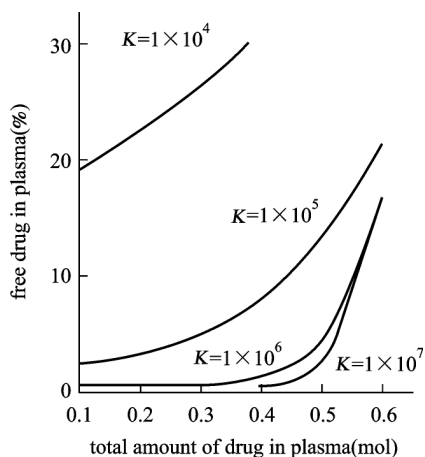


图 3-2 蛋白结合率对血浆游离药物百分率的影响

Fig. 3-2 The effect of protein binding ratio on percent of free drug in plasma

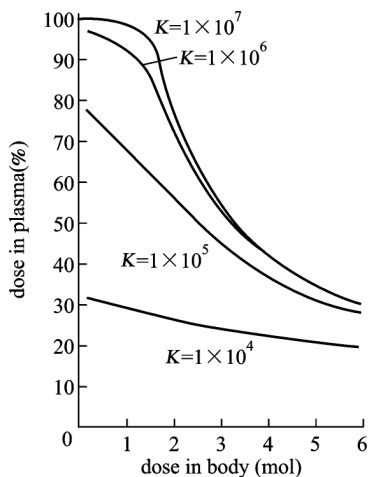


图 3-3 蛋白结合率对药物体内分布的影响

Fig. 3-3 The effect of protein binding ratio on distribution of drug in body

使蛋白出现饱和,或者同时服用另一种蛋白结合能力更强的药物后,由于竞争作用将其中一个蛋白结合能力较弱的药物置换下来,这样都能够随着蛋白结合率下降导致药物体内分布急剧改变,从而引起药理作用显著增强。对于毒副作用较强的药物,易发生用药安全问题。

(二) 蛋白结合与药效

药物与血浆蛋白可逆性结合,是药物在血浆中的一种贮存形式,能降低药物的分布与消除速度,使血浆中游离型药物保持一定的浓度和维持一定的时间,不致因很快消除而作用短暂。毒副作用较大的药物与血浆蛋白结合可起到减毒和保护机体的作用。若药物与血浆蛋白结合率很高,药理作用将受到显著影响,特别是临床要求迅速起效的磺胺类等抗生素,形成蛋白结合物后往往会降低抗菌效力。表3-6显示蛋白质对青霉素衍生物抑菌效力的影响。由表中数值可见双氯青霉素等蛋白结合较强的青霉素,当与蛋白质共存时抗菌效力显著降低。磺胺类药物的蛋白结合与脑脊液浓度的关系见表3-7,蛋白结合率越高,其脑脊液浓度与血药物浓度的比值越低。

表3-6 蛋白结合对青霉素衍生物抑菌效力的影响(体外)

Tab. 3-6 The effect of the protein binding on the minimal inhibitory concentration(MIC) *in vitro*

penicillin derivatives	(MIC) ($\mu\text{g/ml}$)		MIC serum/ MIC broth
	broth	serum	
penicillin G	0.01 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	4
penicillin V	0.02 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	3.5
ampicillin	0.02 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	2
nafcillin	0.07 \pm 0.01	0.75 \pm 0.25	10.7
oxacillin	0.09 \pm 0.01	1.25 \pm 0.25	13.9
cloxacillin	0.07 \pm 0.01	1.75 \pm 0.25	25
dicloxacillin	0.05 \pm 0.01	2.0 \pm 0.025	40

表3-7 磺胺类药物的蛋白结合与脑脊液浓度的关系

Tab. 3-7 The relations of protein binding efficiency with the levels of sulfonamide in cerebrospinal fluid

drug	protein binding efficiency (%)	CSF level/plasma level
sulfasulfonamide (SN)	5 ~ 20	1
sulfadiazine (SD)	20 ~ 60	0.4 ~ 0.8
sulfadimidine (SM ₂)	60 ~ 80	0.3 ~ 0.8
sulfisoxazole (SIZ)	60 ~ 80	0.3 ~ 0.5
sulfamethoxydiazine (SMD)	75	0.3
sulfamethoxazole (SMZ)	60 ~ 70	0.3 ~ 0.5

血浆药物浓度通常指血浆中的药物总浓度,即包括游离药物与结合药物。大多数文献报道的治疗有效浓度也指血浆中或血清中药物的总浓度。但对于蛋白结合率高的药物,血中药物总浓度与药理作用之间往往不存在相关性。已有一些研究证明药物的疗效取决于其游离型浓度。

在健康人和高血压患者体内进行的普萘洛尔药理实验表明,血浆药物总浓度与药理作用相关性不好($r=0.46$),游离药物浓度与效应的相关性较好($r=0.89$)。由此认为游离药物是发挥药效作用的主要形式。

如果蛋白结合在某药物分布过程中起重要作用时,任何血浆蛋白结合率的改变都会对药物的体内分布及治疗效果发生显著影响,因为血浆中游离药物与作用部位的药物处于平衡状态,血浆蛋白的结合程度稍有改变,例如蛋白结合率下降,则游离药物比例增加,组织分布增多,可引起临床疗效的增强,或者毒性反应增大。

(三) 影响药物与蛋白结合的因素

药物与蛋白结合除了受药物的理化性质、给药剂量、药物与蛋白质的亲和力及药物相互作用等因素影响外,还与下列因素有关:

1. 动物种属差异

药物的蛋白结合率因动物种属不同而差异较大,这是由于各种动物的血浆蛋白对药物的亲和性不同所致。故由大鼠、豚鼠、家兔等低等哺乳动物实验中得到的结果来预测对人体的作用时应注意这一因素。一般药物蛋白结合性研究时常采用牛血清蛋白,该结果往往也不能完全正确反映药物在人体血浆中的蛋白结合性。

2. 性别差异

关于动物性别差异影响蛋白结合的研究,以激素类药物报道为最多。此外,水杨酸的蛋白结合受白蛋白影响,而女性体内白蛋白的浓度高于男性,故水杨酸的蛋白结合率女性高于男性。相反,磺胺的蛋白结合率男性高于女性。

3. 生理和病理状态

年龄是影响蛋白结合的一个重要生理因素,因为血浆的容量及其组成随年龄而改变。如磺胺药的蛋白结合率随年龄增加而增加,由于新生儿的血浆白蛋白浓度比成人低,故新生儿的药物蛋白结合率亦较低,血浆中游离型药物的比例较高,这是小儿对药物较成人敏感的原因之一。

机体某些组织发生病变时,蛋白结合率可发生变化。如肝、肾功能不全时,血浆内蛋白质的含量降低,某些蛋白结合率高的药物如苯妥英钠血中游离型的比例明显增高,可能导致药理作用增强甚至出现毒性反应。

血浆中蛋白质的组分可能有较大差异,如 α_1 -酸性糖蛋白和脂蛋白的浓度因生理状态和病理状态不同,波动性很大,因此可能造成碱性药物的蛋白结合率改变。

三、药物的理化性质对体内分布的影响

药物的理化性质主要影响药物在体内分布的第二个步骤——从组织间液通过细胞膜进入细胞内,进一步还可能通过细胞内超微结构的生物膜,如线粒体、细胞核的外膜等。药物分布进入细胞内的过程属于跨膜转运,与胃肠道吸收相似,存在经细胞脂质双分子层扩散和经细胞膜微孔透入两种途径。水溶性的小分子和离子主要通过细胞膜微孔扩散,脂溶性分子主要穿过膜的类脂双分子层。

药物通过生物膜的转运机制大致可分为两类:① 被动转运,如简单扩散、滤过等;② 特殊转运,如促进扩散转运、主动转运(如肝、肾小管、脉络丛等组织)、胞饮作用与细胞吞噬作用(如肝、脾等单核吞噬细胞系统)。大多数药物以简单扩散方式透过细胞膜。这种被动转运方式直接与

药物的理化性质密切相关。除了药物的脂溶性、相对分子质量、解离度、异构体以及与蛋白质结合能力等理化性质外,采用现代制剂技术制备的络合物、乳剂、胶团以及脂质体、微球等微粒和毫微粒等也会明显地影响药物的分布。

药物以被动扩散方式转运,一般只有非离子型形式易于透过细胞膜,其透过速度取决于药物的 O/W 分配系数、解离度以及膜两侧药物的浓度差。弱酸、弱碱的穿透与细胞外液的 pH 有关,细胞外液的 pH 与血液相同。弱酸如对氨基水杨酸和水杨酸等,在此 pH 条件下大部分解离,因而不易进入组织;弱碱如阿的平、氯喹等,在此 pH 条件下甚少解离,故易进入组织。

狗体内实验表明,二氧化碳和碳酸氢钠引起的酸中毒和碱中毒,可以明显地改变弱酸性药物苯巴比妥的分布。吸入二氧化碳后血浆 pH 下降,血浆中的苯巴比妥分子型比例增加,大量扩散进入细胞内,血浆中药物浓度降低;相反,给予碳酸氢钠使血浆 pH 升高,苯巴比妥从细胞内向细胞外扩散增加,血浆中药物浓度增加。这种缓慢碱化可用来减少中枢神经系统中苯巴比妥的浓度而起解毒作用。

药物以滤过方式透过细胞膜时,其透过速度取决于相对分子质量大小,相对分子质量越小越易滤过。许多药物的相对分子质量为 200 ~ 700,可以透过生物膜,但只有脂溶性药物和水溶性小分子能够进入细胞内。某些非脂溶性大分子或大离子的分布,以及同一药物因旋光异构体不同而引起分布结果的不同等,尚不能用被动转运的机制说明,因为它们可能是通过其他特殊的转运方式进行。

主动转运系通过载体作用,使药物能够从低浓度向高浓度转运。胞饮作用与细胞吞噬作用机制相同,系借细胞膜的一部分产生凹陷,在细胞能量的作用下,把所需物质摄取到细胞中,例如肝、脾等单核 - 吞噬细胞系统多属于这种摄取方式。

采用现代制剂技术使药物产生络合,增溶、助悬、微粒化、胶体化以及乳化等各种处理后,可明显改变原型药物在体内的分布情况。如药物制成脂质体或复合乳剂等胶体微粒系统后,体内的吸收、分布和消除方式发生改变。氟尿嘧啶乳浊液对淋巴系统有选择性分布,故对于治疗已转移至淋巴的癌症较适宜。脂质体可通过肝的单核 - 吞噬细胞的胞饮作用进入细胞内,增加药物在单核 - 吞噬细胞系统的分布,可用于单核 - 吞噬细胞系统病变组织的靶向药物治疗。又如供注射用的右旋糖苷铁、山梨醇铁等,都是由氢氧化铁与稳定剂右旋糖苷、山梨醇等形成水溶性络合物,这种溶胶被肝、脾的单核 - 吞噬细胞系统吞噬后,变成贮存铁,故能缓缓发挥作用。

四环素类药物由于与 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 等形成难溶性金属离子络合物,而影响其吸收和分布。但当体内重金属离子(如 Cu^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Hg^{2+})过多引起中毒时,如用 EDTA 盐与其形成水溶性的重金属离子螯合物,则可使重金属离子易于从组织及血液中排出体外。

四、药物与组织亲和力对体内分布的影响

药物和组织的亲和力也是影响体内分布的重要因素之一。在体内与药物结合的物质,除血浆蛋白外,其他组织细胞内存在的蛋白质、脂肪、DNA、酶以及黏多糖类等高分子物质,亦能与药物发生非特异性结合,这种结合与药物和血浆蛋白结合的原理相同。一般组织结合是可逆的,药物在组织与血液间仍保持着动态平衡关系。由于结合物不容易渗出细胞膜,对于与组织成分高度结合的药物,其在组织中的浓度往往高于其在血浆中游离药物的浓度,故结合程度的大小,对于药物的体内分布有很大的影响。

在大多数情况下,药物的组织结合起着药物的贮存作用,假如贮存部位也是药理作用的部位,就可能延长作用时间。但许多药物在体内大量分布和蓄积的组织,往往不是药物发挥疗效的部位。由于一些药物向组织外转运的平衡速度很慢,在组织中的时间可以维持很长,这些药物与组织间的相互作用很难逆转。如吩噻嗪、氯喹及砷沉积在头发中,四环素沉积在骨骼和牙齿中,其半衰期可达数月之久;一些多环类芳香族化合物如氯喹及吩噻嗪能与黑色素作用,引起视网膜病变。

五、药物相互作用对体内分布的影响

药物与蛋白的结合绝大部分是非特异性的,在某些药物与蛋白质的结合点上,可能存在竞争作用。由于只有游离型药物才能发挥药理作用,因此对于一些结合率高的药物,当和另一种与其竞争蛋白结合的药物伍用时,则会使游离型的药物大量增加,引起该药的分布容积、半衰期、肾清除率、受体结合量等一系列体内过程的改变,最终导致药效的改变和不良反应的产生。药物与血浆蛋白结合的程度分高结合率(80%以上)、中度结合率(50%左右)及低度结合率(20%以下)。一般来讲,蛋白结合率高的药物对其他药物的置换作用敏感。如一个药物结合率从99%降到95%,其游离型分子浓度从1%增加到4%(即4倍),有时可能导致致命的并发症。但只有当药物大部分分布在血浆中(不在组织),这种置换作用才可能显著增加游离药物浓度,所以只有低分布容积高结合率的药物才可能受影响。这类药物主要有甲苯磺丁脲(结合率约为98%,表观分布容积 V 为10 L)、苯妥英钠(结合率约90%, V 为35 L)、口服抗凝药华法林(结合率约99%, V 为9 L)以及甲氨蝶呤等等。磺胺二甲嘧啶的正常结合率为30%,未结合型为70%,其结合率即使由30%降为15%,未结合型也仅增加15%,对其药效的影响不显著。

据报道,在500个使用华法林的住院患者中,有78人发生出血反应,其中20人与药物相互作用有关。现已发现有30多种药物可与华法林发生相互作用。如保泰松能置换与血浆蛋白结合的华法林,易引起出血,合用时应调整剂量。又如华法林治疗的患者给予水合氯醛时,由于水合氯醛代谢产物三氯乙醇大量置换华法林,而增加抗凝作用。但由于血流通过肝时游离的华法林分子被代谢,药物总量迅速减少,这种作用是短暂的,可观察到抗凝作用短暂和轻度增强,华法林需要量约可减少1/3。

与蛋白结合竞争剂磺胺苯吡唑合用可使甲磺丁脲的药效增强,产生强烈的血糖下降作用,甚至可引起低血糖性休克。甲氨蝶呤与阿司匹林或磺胺药合用,也可使血浆中游离的甲氨蝶呤浓度升高,显著增加对骨髓的抑制作用。苯妥英钠与蛋白结合竞争剂联合用药时也应该注意降低苯妥英钠的用量。

碱性或酸性药物可与血浆蛋白高度结合,但尚未见因联合用药造成重大影响的临床报道,其原因可能是酸性药物的结合部位不同(不是白蛋白,而是 α_1 -酸性糖蛋白),碱性药物的分布容积大,只有小部分在血浆中。

有些可以和组织中蛋白发生结合的药物,如阿的平能特异性结合于肝,服药后4 h肝内药物浓度比血浆中高3 000倍,4天后高达20 000倍,当与扑疟喹啉合用时,大量阿的平由于竞争结合而被游离出来,导致严重的胃肠道及血液学毒性反应。又如地高辛能特异性结合于心肌组织等,当与奎尼丁合用时,使游离地高辛增加,肾排泄减少,从而使其血浆浓度明显升高。

对于一些蛋白质缺乏症的患者,由于血中蛋白含量下降,应用蛋白结合率较高的药物时游离

药物浓度增加,易发生不良反应。如当白蛋白低于 2.5% (正常值约为 100 ml 血浆中含 4 g) 时,泼尼松的副作用发生率增加一倍。苯妥英钠试验中亦可观察到类似的结果。

体内一些内源性物质也和血浆蛋白有结合作用,应用蛋白结合率较高的药物时,可发生置换作用,如磺胺类能使蛋白胆红素游离出胆红素,引起婴儿及胎儿黄疸。

第三节 药物淋巴系统转运对体内分布的影响

体循环包括血液循环和淋巴循环,通常血流速度比淋巴流速快 200 ~ 500 倍,故药物主要通过血液循环转运。但药物的淋巴系统转运有时也是十分重要,如:① 某些特定物质如脂肪、蛋白质等大分子物质的转运必须依赖淋巴系统;② 当传染病、炎症、癌转移等使淋巴系统成为病灶时,必须使药物向淋巴系统转运;③ 淋巴循环可使药物不通过肝从而避免首过作用。

一、淋巴循环与淋巴管的构造

淋巴是静脉循环系统的辅助组成部分,主要由淋巴管、淋巴器官(淋巴结、脾、胸腺等)、淋巴液和淋巴组织组成。

毛细淋巴管存在于组织间隙中,其管径很不规则,管径粗细约为毛细血管的 2 ~ 5 倍,甚至 10 倍,为一层上皮细胞覆盖的薄壁细管。内皮细胞上有允许小分子通过的小孔,内皮细胞之间存在很多间隙,有些间隙大至数微米,因此毛细淋巴管的通透性非常大,能够透过血管的小分子通常也容易转运至淋巴液中,难以进入毛细血管的大分子则主要通过淋巴系统进行转运。

淋巴循环起始于毛细淋巴管,淋巴管中有瓣膜,能防止淋巴液倒流,并保证药物从组织间隙流向淋巴管,最后进入静脉的单向流动。许多毛细淋巴管汇合成小淋巴管,继而汇合成大淋巴管,全身的淋巴管最终汇合成两条总淋巴管,其中大者为胸导管,它收集膈肌以下各器官及膈肌以上左侧半身的淋巴而转运到左侧锁骨下静脉;另一条为右淋巴导管,在膈肌以上的右侧半身,收集右侧半身的淋巴液并转运到右侧锁骨下静脉。图 3-4 为哺乳动物的血液与淋巴液循环关系图。

在身体各部分淋巴回流的要道上有淋巴结,它是淋巴液的过滤器,且多集成成群,起着控制淋巴液流的作用。淋巴结内的吞噬细胞还能吞噬微生物和异物,在机体免疫力方面具有重要意义,癌细胞转移也主要通过淋巴结。

淋巴液是组织液的总汇,组织液过量时即透入淋巴管内成为淋巴液。人的淋巴液流速约为 $1.0 \sim 1.6 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,即每天约有 1 ~ 2 L 淋巴液流入血管系统。淋巴液的成分和组织液非常相似,因此可以从淋巴液的成分来推测组织液的成分,也可根据药物向淋巴液转运的性质来推测药物向组织液转运的特点。

淋巴管转运药物的方式,可随给药途径不同而有差异。静脉注射时药物全部进入血液,其后

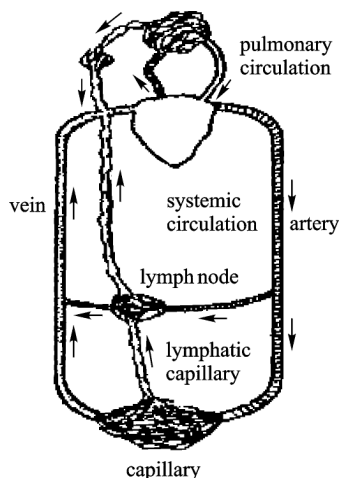


图 3-4 哺乳动物的血液与淋巴液循环关系图

Fig. 3-4 The relation of blood circulation and lymph circulation of mammal

可向末梢组织中的淋巴液转运;肌内注射、皮下注射以及其他组织间隙注射给药时,药物从组织液向该部位的血液或淋巴液转运;口服或直肠给药时,其吸收途径经过消化道,因此与胃肠道中血液循环和淋巴循环的分布情况有关。下面就血液、组织间隙及肠管的淋巴转运作简要叙述。

二、药物从血液向淋巴液的转运

药物由毛细血管向淋巴管转运时,需要经过血管壁和淋巴管壁两个屏障,由于毛细血管壁的孔径明显小于淋巴管,因此毛细血管壁的通透性是转运的限速因素。毛细血管壁的透过性按其构造特点及其功能状态而不同,肝的毛细血管壁上有缺口,肠道毛细血管壁上分布有较大膜孔,因此肝、肠等处的淋巴液中蛋白质含量较高;由于皮肤、肌肉等处毛细血管壁上的膜孔较小,故这些部位淋巴液中的蛋白质含量也较低。药物从毛细血管向末梢组织淋巴液的转运速度依次为:肝>肠>颈部>皮肤>肌肉。关于高分子化合物从血液向淋巴液的转运情况,可以用淋巴液药物浓度/血浆药物浓度的比值 R 来表示。

$$R = \frac{C_L}{C_P} = \frac{PS}{L + PS} \quad (3-6)$$

式中, C_L 为淋巴液中药物浓度, C_P 为血浆中药物浓度, L 为淋巴流量, PS 为血浆药物清除率(即透过性 \times 表面积)。

由式(3-6)可知,淋巴液中的药物浓度通常小于血浆浓度,当淋巴液流速较快时,则药物从血管向淋巴管的透过性更低。各组织中淋巴液转运药物的差异,是由于各组织中的血管与淋巴管的分布密度、构造以及孔径等不同所致。任何组织当药物相对分子质量从 20 000(半径为 3.2 nm)向 40 000(半径为 4.9 nm)过渡时,其 R 值急剧减小,从而可以推测血管壁上以半径 4 nm 左右的细孔最多,尚有少数能容许大分子透过的比上述半径大 4~19 倍的细孔存在。

药物从血液向淋巴液的转运,可理解为是一种物理的单纯扩散和滤过作用,故透过药物的浓度比值 R 即使是小分子药物也最多不会超过 1,蛋白结合是影响这种情况的一个因素。但偶尔亦有淋巴液浓度高于血浆浓度的情况,例如氨苄西林与血浆蛋白仅有 5% 的结合率,但其淋巴液中的最高浓度比血浆最高浓度高 1 倍;吠喃妥因在淋巴液中的最高浓度比其血浆浓度约高 2 倍。这些药物在体内均受到肾小管主动分泌方式的作用,分泌的药物重吸收后流入淋巴管,使淋巴液获得较高浓度。

三、药物从组织液向淋巴液的转运

当肌内注射或皮下注射给药时,存在于组织间液的药物可吸收进入毛细血管,也可通过组织液进入毛细淋巴管,究竟循何种途径主要由药物的性质如相对分子质量大小等决定。组织液内的蛋白质、脂蛋白等大分子物质难以进入血管,但容易进入毛细淋巴管;葡萄糖、尿素、肌酸、肌酐酸等小分子物质,因能迅速扩散与血液达平衡,故既能进入血管,也很容易进入毛细淋巴管和组织细胞内。

表 3-8 为肌内注射、皮下注射时的吸收途径与相对分子质量的关系。一般认为:相对分子质量在 5 000 以上的大分子物质,经淋巴管转运的选择性倾向很强;相对分子质量在 5 000 以下的低分子物质,都能进入血管和淋巴管,但由于血流量大大超过淋巴流量,故几乎全部由血管转运。当然,由淋巴转运的大分子物质,最后也汇集于血液中。

表 3-8 肌内注射、皮下注射时吸收途径与相对分子质量的关系

Tab. 3-8 The effect of molecular weight on absorption when injected with different routes

drugs	molecular weight	dose mode	absorption route
Na ²⁴ Cl	58		blood vessel
Fe ⁵⁹ Cl	270	i. m.	blood vessel
strychnine	> 334	i. h.	blood vessel
snake venom	2 500 > 4 000	i. h.	blood vessel
sorbitol-feric citrate composite	< 5 000	i. m.	lymphatic vessel 16% ; blood vessel 50% ~ 60%
black tiger Snake venom	> 20 000	i. h.	lymphatic vessel
russel Viper Snake venom	~ 30 000	i. h.	lymphatic vessel
diphtheria toxoid	~ 70 000	i. h.	lymphatic vessel
ferrum-polyosecomposite	10 000 ~ 20 000	i. m.	lymphatic vessel
neomgcin-PMA composite	high polymer	i. m.	lymphatic vessel

由于治疗等需要期望药物首先选择性地经过淋巴管,以使药物在淋巴液中有足够浓度时,可以通过改造药物的分子大小达到这一目的。方法之一是将药物修饰成保留原有生物活性的高分子化合物,如氢氧化铁与右旋糖苷形成右旋糖苷铁等;另一种方法是利用脂质体、微球、毫微粒、复合乳剂等载体制剂具有淋巴分布的倾向性,能够将所载药物带入淋巴液中发挥作用,这种方法在抗肿瘤药物研究中尤多。例如,将氟尿嘧啶的乳剂与溶液剂分别注入组织间隙后,在所属淋巴结内的药物浓度,乳剂要比水溶液高,并且 W/O/W 型乳剂 > W/O 型乳剂 > O/W 型乳剂 > 溶液剂。

四、药物从消化道向淋巴液的转运

当通过消化道途径给药时,消化道中的药物先通过上皮细胞吸收,然后通过毛细血管和淋巴管两条途径转运。由于血液和淋巴两种循环流速的显著差异,一般药物的 98% 以上直接进入血液循环转运,只有 2% 以下的药物进入淋巴管转运。但是,大分子物质通过肠管时则以淋巴管转运为主,例如蛋白质、酶、维生素 A、胆固醇以及长链(C₁₀以上)脂肪酸甘油酯等。特别是脂肪,摄入量的 60% 可在淋巴液中出现。部分脂肪在肠管经过水解变为甘油和含 10 个碳原子以下的脂肪酸,经血管吸收后经肝门静脉到肝;另一部分脂肪依赖胆汁中的胆酸高度乳化成极细小的脂肪颗粒(直径小于 0.5 μm),然后透过肠黏膜上皮细胞吸收入小肠淋巴管——乳糜管。在肠黏膜细胞中,脂类的这些消化产物又可重新合成为中性脂肪及磷脂,不论是新合成的或者是从食物中来的中性脂肪及磷脂,都是通过淋巴系统从胸导管进入血液循环。

第四节 药物的脑内分布

人体的中枢神经系统由脑和脊髓组成,本节以脑组织和脑脊液为中心,讨论药物从血液向中

中枢神经系统的转运,以及药物从中枢神经系统向血液的排出。

一、脑脊液

脑脊液由各个脑室内脉络丛分泌和滤出而产生,侧脑室内脉络丛较丰富,故产生脑脊液最多。脑脊液从左右两侧的侧脑室经室间孔流入第三脑室,经中脑导水管流入第四脑室,再经第四脑室正中孔(门氏孔)和两侧孔(路氏孔),进入蛛网膜下隙,分布于脑和脊髓表面,再通过蛛网膜绒毛上较大的孔隙(即蛛网膜颗粒)进入硬隙静脉窦,返回至血循环。脑室与蛛网膜下隙中一般均充满脑脊液,起着保护、缓冲与维持颅内压的作用,并与脑组织的新陈代谢有关。

成人的脑脊液总量约为 120 ml 左右。脑脊液中蛋白质含量比血浆少得多,其他成分差别不大,pH 比血浆偏酸 0.1。

二、脑屏障

脑屏障按中枢神经系统的构造,包括以下三种屏障:①从血液中直接转运至脑内时的血液-脑组织屏障;②从血液转运至脑脊液时的血液-脑脊液屏障;③通过脑脊液转运至脑组织内时的脑脊液-脑组织屏障,其中,血液-脑组织屏障(血脑屏障, blood-brain barrier, BBB)是影响药物向脑内转运的关键屏障。血脑屏障主要由脑毛细血管形成,其分三层,血管的最内层为内皮细胞,细胞膜致密,极少膜孔,细胞间存在紧密连接,形成了连续性无膜孔的毛细血管壁;其外为基膜,带负电荷;最外层为神经胶质细胞,富含髓磷脂(脑磷脂),其主要成分是脂质,脑血管的这种结构形成了一种天然的脂质机械屏障。此外,脑毛细血管中还存在一些特殊的酶系统,如多巴胺脱羧酶、 γ -氨基丁酸转化酶等,可使某些氨基酸降解而更加不易透过 BBB。近年来的研究还发现,脑毛细血管内皮细胞膜上存在一种 P-糖蛋白和有机阴离子转运多肽,能选择性地使脑内有害物质或过剩物质泵出脑外,因此使得已经进入脑内的药物又有可能重新回到血液循环,协同构成 BBB 的屏障功能。BBB 为脑组织提供了一种相对稳定的内环境,能使大脑免受血中有害物质的侵害,维持正常的生理功能,因此药物从血液向脑内的转运与向其他组织的转运具有明显不同的特点。

有研究者将色素注入动物体内,几乎所有组织均被染色,唯独包括脑脊液在内的脑组织例外。家兔静脉注射尿素后,向肌肉转运较迅速,但向脑内和脑脊液中的转运极缓慢(图 3-5)。蔗糖和菊粉从血液向肌肉等组织的转运也比较容易,但向脑内的转运很低,以致几乎测不出脑内浓度。而另一些物质如乙醚、氯仿、硫喷妥等脂溶性较高的麻醉剂,则能迅速地向脑内转运,血液中浓度与组织中的浓度瞬时达到平衡,这些药物向脑内的转运仅与进入脑内的血液流量有关。

在研究这些屏障的部位和特性时,只根据中枢神经系统的解剖学或组织学特征还远远不能解释所有物质的转运现象。若从物理化学或生理学的角度来阐明血脑屏障的转运机制,即从被转运物质的分子大小、O/W 分配系数、解离度以及有无“能量”参与等方面来研究脑内转运的关系,可以阐明血脑屏障的性质。

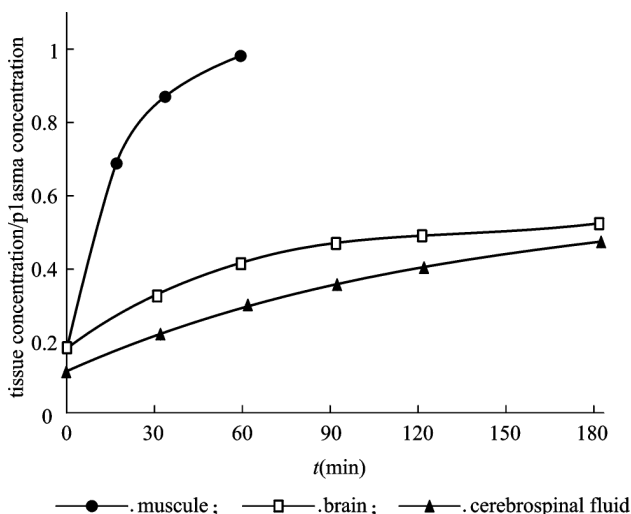


图 3-5 尿素向不同组织的转运情况

Fig. 3-5 The behaviour of urea when treansported into different tissues

三、药物由血液向中枢神经系统转运

药物从血液向中枢神经系统转运的机制与其他组织一样,主要是通过被动转运方式进行,药物的非解离型分子容易透过细胞类脂膜,离子型药物向中枢神经系统的转运极其困难。因此药物向中枢神经系统的转运,取决于该药物在 pH 7.4 时的分配系数大小,而分配系数又决定于解离度。亦即在 pH 7.4 的体液中,如该药物大部分以非解离型分子存在时,分配系数就大,药物转运至中枢神经系统的量也就高。表 3-9 为药物向脑脊液的透过速度与其非解离型的 O/W 分配系数关系,结果表明药物透入脑脊液的速度与其在 pH 7.4 时的 O/W 分配系数几乎成正比。分配系数高的硫喷妥、苯胺、氨基比林等容易透过血脑屏障,而分配系数低的 N-乙酰基-4-氨基安替比林和磺胺脒透过性极差。表 3-10 为在血浆 pH 7.4 时几乎全部解离的药物,其向脑脊液转运的速度与理化性质的关系,这些药物渗透系数均很低,透过率最高的奎宁,在 pH 7.4 时仅有 9% 为分子型。

表 3-9 非解离型药物的理化性质对其脑脊液透过速度的影响

Tab. 3-9 The effect of physicochemical properties on the transport rate of drugs in nonionic type through the CSF

drug	pK _a	plasma protein		partition coefficient		permeation coefficient (P*, cm/min)
		non-iron (%)	binding efficiency (%)	chloroform	heptane	
pentothal	7.6	61.3	75	102	0.95	0.50 ~ 0.69
amidobenzene	4.6	99.8	15	17	0.55	0.40 ~ 0.69

continued

drug	pK _a	non-iron (%)	plasma protein binding efficiency (%)	partition coefficient		permeation coefficient (P*, cm/min)
				chloroform	heptane	
amidazophen	5.1	99.6	12	73	0.15	0.25 ~ 0.69
4 - aminoantipyrine	4.1	99.9	15	15	0.03	0.69
pentobarbital	8.1	83.4	40		<0.05	0.17
antipyrine	1.4	>99.9	2	28	0.04	0.12 ~ 0.21
acetanilid	1.0	>99.9	2	3	0.01	0.039
barbital	7.8	55.7 ~ 71.5	<2	2	0.005	0.026 ~ 1.029
N - acetyl - 4 - amid	0.5	>99.9	<3	1.5	0.004	0.005 1 ~ 1.001 2
sulfaguanidine	>10	99.8	6		<0.001	0.003

$$* P = -\frac{1}{t} \ln \left| \frac{C_{P_1} - C_{CSF}}{C_{P_1}} \right|$$

C_{P₁}: drug concentration in plasma; C_{CSF}: drug concentration in CSF; t: time.

表 3-10 血浆中解离型药物的理化性质对其脑脊液透过速度的影响

Tab. 3-10 The effect of physicochemical properties on the transport rate of drugs in ionic type through the CSF

drug	pK _a	non-iron (%)	plasma protein binding efficiency (%)	permeation coefficient (P, cm/min)
5 - sulfosalicylic acid	very low	0	22	<0.000 1
N - methylnicotinamide	very low	0	<10	0.000 5
5 - nitrosalicylic acid	2.3	0.001	42	0.001
salicylic acid	3.0	0.004 ~ 0.01	40	0.002 6 ~ 0.006
sulfanilic acid	3.2	0.01	3	0.005
mecamylamine	11.2	0.06	20	0.021
quinine	8.4	9.09	76	0.078

在血浆 pH 7.4 时,弱酸性药物主要以解离型存在,而弱碱性药物主要以非解离型存在,因此,弱碱性药物更容易向脑脊液转运。除了药物在血液中的解离度和 O/W 分配系数外,药物与血浆蛋白结合程度也能在一定程度上影响血液 - 脑脊液间的药物分配,但只有药物的亲脂性才是药物能否透过血脑屏障的决定因素。吩噻嗪类安定药如氟丙嗪、异丁嗪、氯丙嗪、氟吩嗪以及丙嗪等,均有很高的脂溶性,故均能迅速向脑内转运,它们的脑内浓度与血浆浓度之比值均显著大于 1,很可能是由于与脑组织成分产生非特异性结合所致。

大多数水溶性的及在血浆 pH 7.4 时高度解离的抗生素不能进入中枢神经系统,但当脑内感染(如脑膜炎)发生时,膜通透性变大,使氨苄西林、青霉素 G、林可霉素和头孢噻吩钠等都能透入脑脊液,有利于脑膜炎的治疗。

BBB 膜中存在一些特异性的载体,如氨基酸系统、己糖载体和单羧酸载体等,葡萄糖、氨基酸或某些特定的离子可通过载体介导的主动转运机制进入脑内,维持脑组织的正常生理功能。当血液中某种氨基酸浓度升高时,则可能抑制其他氨基酸向脑内转运,如氨基酸代谢异常性疾病苯酮尿症,由于患者血液中苯丙氨酸的浓度显著提高,故往往造成脑内其他必需氨基酸慢性缺乏的病理症状。

脑毛细血管内皮细胞膜上存在一些特异性的受体,如转铁蛋白受体、胰岛素受体、低密度脂蛋白受体等。这些受体能够与其相应的配体或抗体特异性结合,通过受体介导的胞吞转运机制递送脑组织必需的物质入脑,维持其正常的生理功能。例如血中的铁可以通过转铁蛋白受体介导入脑,胰岛素可以通过胰岛素受体介导入脑。

四、提高药物脑内分布的策略

由于 BBB 的作用,限制了 98% 的化学药物以及近乎 100% 的蛋白多肽类药物的脑内递送,给许多脑部疾病的药物治疗带来很大困难。因此如何促进药物透过 BBB,提高药物在脑内的分布,具有非常重要的临床意义。围绕这个问题国内外进行了多方面的研究和探索,主要采取以下几种策略来提高药物向脑内的分布。

(1) 对药物结构进行改造,制成亲脂性的前药,增加 BBB 的透过性。该法的脑内分布效果不佳,原因主要是受化合物自身结构的限制,能够进行结构改造的药物不多;另一方面,脂溶性前药能够提高药物的脑内递送,也能增加其他组织器官的分布,组织选择性差;此外,血脑屏障的内皮细胞膜腔面侧富有 P-糖蛋白,对脂溶性药物具有较高的外排作用,使已经透过 BBB 的药物大多又被泵回到循环系统中。近年来构建了一种由二氢吡啶衍生的脂溶性前药——化学递释系统(chemical delivery system, CDS),其具有优良的脑内递送效果和组织选择性,能够提高脑部疾病的治疗效果,降低全身性的毒副作用。

(2) 利用 BBB 上受体与相应配体或抗体的亲和性,以配体或抗体修饰药物或纳米载药系统,即能通过受体介导的胞吞转运,递送药物透过 BBB。为避免纳米载药系统在体内被单核-巨噬系统的吞噬,系统的粒径最好小于 150 nm,并在系统的表面修饰亲水性的聚乙二醇(PEG),可明显延长纳米载药系统在体内的循环时间,提高脑内转运效率。

(3) 将药物或载药系统与氨基酸、己糖等营养物质结合,能够通过载体介导的主动转运机制递送药物入脑。

(4) 利用脑毛细血管的负电性,对药物或纳米载药系统修饰阳离子蛋白,利用正负电荷相互吸附能够诱导吸附介导胞吞转运的机制递送药物入脑。

(5) 通过颈动脉输注高渗甘露醇溶液,使 BBB 暂时性打开,增加药物通过细胞间隙入脑。该法虽然有效,但不安全,因为缺乏特异性,所以某些有毒、有害物质可能同时进入脑内,影响中枢神经系统的正常生理功能,故目前主要用于脑肿瘤的治疗。

(6) 通过鼻腔途径给药,可以使部分药物绕过血脑屏障,直接进入脑组织。研究表明,许多病毒、金属离子、染料、多肽、蛋白质以及小分子药物都可通过该途径进入脑内。药物从鼻腔入脑

主要有三条通路:嗅神经通路、嗅黏膜上皮通路、血液循环通路。

第五节 药物的胎儿内分布

据报道,有 92% 的孕妇至少用过一种药物,4% 的孕妇甚至用过 10 种以上药物;约 2% 的新生儿有各种各样的生理缺陷,其中最具有代表性的是 20 世纪新药“反应停”的致畸胎事件,这些都与妊娠期间滥用药物有关。在母体循环系统与胎儿循环系统之间,存在着胎盘屏障,其对母体与胎儿间的体内物质和药物交换起着十分重要的作用。

一、胎盘构造与胎儿的血液循环

胎盘为母体用以养育胎儿的圆盘状器官(图 3-6),也是胎儿的营养、呼吸及排泄器官。胎盘由丛密绒毛膜和底蜕膜等构成,直径约为 15~20 cm,厚约 2.5 cm,重约 450 g。

绒毛膜是一层胚胎性结缔组织,内含有的脐血管的分支。绒毛膜向子宫蜕膜的一面,覆盖着滋养层细胞,与绒毛的滋养层连接。从绒毛膜发出若干大小绒毛,它有很多分支,形如小树。多数绒毛悬浮于绒毛间隙的母体血液中,与母体血只隔一层很薄的细胞膜。

底蜕膜含有蜕膜细胞和子宫的血管。胎儿绒毛与底蜕膜之间的空隙称为绒毛间隙,充满着母血。胎儿的绒毛从间隙内的母血中吸收氧和营养物质,并将胎儿的代谢产物以及二氧化碳等输入母血中。

胎儿血循环的基本特点是没有肺循环,而有胎儿血循环通道,即卵圆孔动脉导管和静脉导管。从脐静脉来的富有营养物质和氧气的血液,其中一部分(约 1/9 左右)通过胎儿独特的途径——动脉导管进入下腔静脉,其余大部分血液经肝分支进入肝,与肝门静脉来的血液汇同进入下腔静脉,一部分下腔静脉血液进入右心房,与从脑、头部来的上腔静脉血液汇合,绕过肺循环,经过动脉导管直接流入主动脉。而大部分下腔静脉血液(约 3/5)通过心房间隔上的卵圆孔直接进入左心房和左心室,然后流入主动脉。由主动脉分出的血管供给全身器官和组织的营养。血液给出氧并摄取二氧化碳以后由胎儿的身体经脐动脉流入胎盘。

二、药物的胎盘转运

胎盘是母体血循环和胎儿之间的一道天然屏障(胎盘屏障),其作用类似于血脑屏障,进入母体循环系统的药物必须穿过胎盘和胎膜,才能到达胎儿。胎盘屏障的性质与其他生物膜相似,药物的胎盘转运机制包括被动转运和主动转运。大部分药物以被动转运通过胎盘,非解离型药物的脂溶性越大,越易透过胎盘屏障;相对分子质量 600 以下的药物,容易透过胎盘,而相对分子

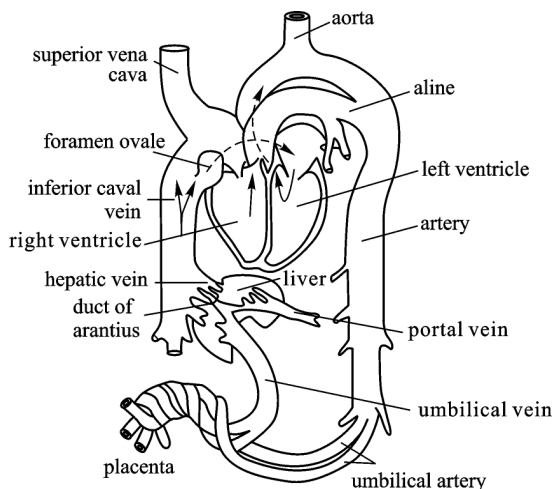


图 3-6 胎儿的血液循环示意图

Fig. 3-6 The blood circulation of fetus

质量 1 000 以上的水溶性药物难以透过,脂溶性低、高度离子化的物质如季铵盐类的胎盘转运极少。 γ -球蛋白容易从母体进入胎儿,但白蛋白难以透入。随着妊娠的进行,胎儿生长逐渐达到高峰时期,胎盘活动力亦相应增强,此时药物的转运作用亦加速。此外,药物的血浆蛋白结合率也能影响胎盘中药物透入,只有不与蛋白结合的游离型药物才能通过胎盘。糖类的转运系通过载体参与的促进扩散机制透入胎盘内, K^+ 、 Na^+ 、氨基酸和嘧啶等化合物通过主动转运机制进入胎儿体内。

影响药物通过胎盘的因素主要有药物的理化性质,诸如脂溶性、解离度、相对分子质量等以及药物的蛋白结合率;用药时胎盘的生理状况,如胎盘血流量、胎盘代谢、胎盘生长等情况;此外,药物在孕妇体内的分布特征也能影响其胎盘的递送。在妊娠后期,绝大多数药物可通过胎盘到达胎儿体内。

当孕妇患有严重感染、中毒或其他疾病时,胎盘的正常功能受到破坏,药物的透过性也发生改变,甚至可使正常情况下不能渗透到胎儿体内的许多微生物和其他物质进入胎盘内。

三、药物的胎儿内分布

透过胎盘的药物,由胎儿循环转运至胎儿体内各部分。胎儿与母体的药物分布不同,胎儿体内各部分的药物分布同样也有差异。这与药物的蛋白结合率、胎盘膜的透过性以及胎儿体内各组织屏障的成熟程度等均有关系。例如,将苯妥英钠连续注入母体达稳态后,发现胎儿血中的浓度仅为母体的一半左右,这与胎儿血浆的总蛋白含量较母血低有关。苯妥英钠注射 1 h 后,测得胎儿的脑/肝浓度比为 0.6,而母体的比值仅为 0.4,可见药物较易进入胎儿脑内。实验证明,许多药物易于透过胎儿以及幼小动物的血脑屏障,而较难通过成年动物的血脑屏障。这是因为胎儿的脑组织,不论在形态学或功能等方面,和其他组织相比均尚未成熟,血脑屏障同样也尚未成熟,因此药物易于透入。由于药物更易在胎儿中枢神经系统蓄积,因此,某些药物如吗啡、硫喷妥、利多卡因以及氯烷等孕妇应禁用或慎用。

第六节 药物的脂肪组织分布

一般情况下,成人的脂肪组织占体重的 10% ~ 30% 左右,女性通常比男性高。脂肪组织中血管较少,为血液循环最慢的组织之一,故药物向脂肪组织的转运较缓慢。脂肪组织内的药物分布,还会影响着体内其他组织内药物的分布和作用,尤其是农药、杀虫剂等毒物通过向脂肪组织的分布和蓄积,可以降低这些药物在血液中的浓度,起着保护机体减轻毒性的作用。

影响药物在脂肪组织中分布的因素主要有药物的解离度、脂溶性以及蛋白结合率等。药物的脂溶性越高,在脂肪中的分布和蓄积越多,脂肪组织起着药物的体内贮库作用,如同药物与蛋白结合一样,会影响药效的显现和作用的持续时间。例如硫喷妥是脂溶性很高的药物,狗静脉注射数分钟内血液和中枢神经系统的浓度达到峰值,很快出现催眠作用;另一方面,硫喷妥也容易向脂肪组织分布,给药 1 h 后脂肪中的药物浓度高于血浆浓度,约经 3 h 达到峰浓度。当给药剂量的小时,血药浓度迅速下降,组织中的浓度也相应降低,故作用时间很短,麻醉作用仅能维持 5 ~ 19 min 即消失;若使用较大剂量时,分布至脂肪组织的药物又能缓慢地从组织中释放出来,使血中和脑内药物浓度下降的速度减缓,作用时间可持续 4 ~ 5 h。

第七节 药物的体内分布与制剂设计

近年来,随着现代药物治疗学的发展,对药物治疗提出了更高的要求,各种缓控释制剂、靶向制剂以及定位和定时释放制剂逐渐进入临床应用。这些制剂经常设计成微粒给药系统用于临床,如应用各种微球、脂质体、乳剂等微粒技术制成的制剂。这些制剂大都采用高分子材料将药物包裹在微粒中,而微粒的粒径可以从数十纳米至数十微米不等。由于微粒粒径很小,加之所使用载体材料的特性,导致微粒给药系统在体内分布有其特殊性,或者说微粒给药系统改变了药物原有的体内分布特性。本节着重讨论微粒给药系统在体内的分布特点。

一、微粒给药系统在血液循环中的处置

微粒系统给药后,首先在血液中分布,此时可能与血液中的有关物质发生相互作用,如单核-巨噬细胞的吞噬、血浆蛋白的结合以及酶的降解等。然后,微粒根据其粒径的大小或给药方法进一步转运到特定的部位。如将载药微粒注射于癌变部位的小动脉,通过调节微粒的粒径大小,使其截留在癌体周围的毛细血管中,一方面由于栓塞作用可切断肿瘤的营养供应,另一方面载药微粒在肿瘤局部持续释放药物,可显著提高局部药物浓度,增强抗癌效果。这类微粒又称为栓塞性微粒,类似的方法还可应用于肺部疾病的治疗,如粒径大于 $7\ \mu\text{m}$ 的微粒通常被肺毛细血管机械性截留,并在截留部位缓慢释药,或被该部位的单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞或单核-巨噬细胞摄取进入肺组织及肺泡。当粒径小于 $7\ \mu\text{m}$ 时,大部分微粒被肝、脾单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞或单核的巨噬细胞摄取,浓集于肝脾组织。微粒被单核-吞噬细胞系统巨噬细胞或单核-巨噬细胞吞噬后,最终可到达溶酶体,进一步被溶酶体破坏并释放药物作用于释放部位,也可向外扩散作用于周围器官的其他细胞。近年来的研究发现,粒径小于 $0.2\ \mu\text{m}$ 的纳米载药微粒,被单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞或单核-巨噬细胞摄取的机会大大降低,或进入单核-吞噬细胞系统后通过毛细血管上的孔隙逃逸重新进入体循环的机会大大增加。这种粒径较小的纳米粒特别适合用于一些抗炎药物的制备。因为在炎症条件下,毛细血管内皮细胞间孔隙显著增大,通透性升高,可允许 $0.2\ \mu\text{m}$ 以下的粒子通过,有利于微粒携带药物进入炎症组织,进一步发挥治疗作用。

除了巨噬细胞的吞噬作用外,微粒还会和血液中的一些蛋白质发生相互作用。如脂质体静脉给药后至少可能与两种血浆蛋白发生作用,一种是所谓的调理素(opsonin),它可吸附到脂质体的表面,并在它的介导下进一步被单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞及体内的单核-巨噬细胞吞噬。另一种为高密度脂蛋白,它能够与脂质体双分子层上的磷脂分子相互作用,导致脂质体双分子层膜不同程度的破坏,一方面引起脂质体内包裹药物不同程度的释放,另一方面同时在调理素的介导下,被单核-吞噬细胞系统摄取。体外实验发现,血浆蛋白(包括白蛋白、 γ -球蛋白或纤维蛋白原)可使聚 L-丙交酯微囊的降解速率增大,并且降解产物随着蛋白质浓度的增大而增多。

利用载药微粒的上述特性,可改变药物原有的体内分布特性。如利用微粒和单核-吞噬细胞系统亲和力高的特点,将药物包封后,靶向分布于单核-吞噬细胞系统,用于治疗与该系统有关的疾病。如利什曼病和疟疾是某种寄生虫侵入单核-吞噬细胞引起的病变,治疗利什曼病需使用含锑和含砷的药物,但这些药物毒性很大,可引起心肌炎和肾炎,限制了使用。如果用脂质体将其包裹,不仅大大降低药物的毒性,而且更加有效。脂质体剂型的治疗指数是普通剂型的

30~40倍,剂量却降低到几分之一。

阿霉素是一个有效的化疗药物,但由于对心脏的毒性较大,常使临床应用受到限制。而用脂质体包裹后,改变了阿霉素的体内分布,使心脏中的浓度明显降低,毒性减小。有报道将阿霉素和阿霉素脂质体按4 mg/kg剂量给小鼠静脉注射,在给药后24 h,心脏中的药物浓度-时间曲线下面积分别为 $55.1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ 和 $7.8 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ 。

甾体和非甾体类抗炎药制成脂质体或微球后,既可以增加药物在炎症部位的聚集,便于单核-巨噬细胞的吞噬,又能避免游离药物和血浆蛋白的结合。一旦到达炎症部位,就可以内吞并融合后释药,在较低剂量情况下便能发挥疗效。

二、影响微粒给药系统体内分布的因素

目前研究表明,单核-吞噬细胞系统巨噬细胞以及体内各部位存在单核-巨噬细胞的摄取是影响微粒给药系统在体内命运的主要因素,另外微粒本身的理化性质如微粒的粒径、表面电性以及组成该微粒的高分子材料的性质等因素也有一定影响。

(一) 细胞对微粒的作用

细胞对微粒的作用及药物的摄取主要存在以下作用方式:

1. 膜间作用

膜间作用主要有两种形式。其一为膜间转运(inter-membrane transfer),系指微粒和相邻细胞膜间的脂质成分发生相互交换而导致药物的转运(图3-7a),这种作用通常不会破坏脂质体或损害膜的完整性。如包裹在脂质体双分子膜层内的脂溶性药物可与细胞膜间发生作用引起转运或释放,但包裹在脂质体内水相中药物则不受影响。另外血液中的脂蛋白,特别是高密度脂蛋白也可与脂质体发生类似的脂交换,引起药物的释放。脂质体与脂蛋白的作用很可能导致脂质体的破裂,破裂的程度取决于脂蛋白和脂质体的比例。

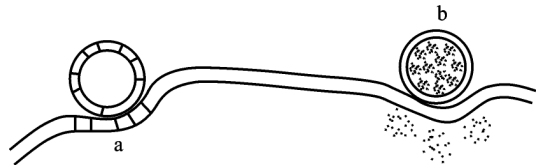


图3-7 脂质体的膜间转运和接触释放
a:膜间转运;b:接触释放

Fig. 3-7 The inter-membrane transfer and the contact release of the liposome
a:inter-membrane transfer;
b:contact release

接触释放(contact release,图3-7b)是膜间作用的另一种形式。它主要是由于脂质体和细胞接触后,使脂质体膜的渗透性发生改变,可引起包裹在脂质体内水相中药物的释放或向细胞内转运。脂质体膜成分中的胆固醇含量大于30%时,这种现象观察得就更明显。

膜间转运和接触释放是一种微粒不被破坏、不进入细胞内的作用方式。对于那些不具吞噬能力的细胞摄取药物具有重要意义。这类微粒系统的设计和应用时,常需考虑降低细胞周围介质的流动性或通过受体作用加强脂质体和细胞间的相互作用。脂质体膜的组成和药物本身的性质也可影响相互作用。

2. 吸附

吸附(adsorption,图3-8a)是指微粒吸附在细胞表面,是微粒和细胞相互作用的开始。属于普通的物理吸附,受粒子大小、密度和表面电荷等因素影响。吸附作用后,必然导致进一步的内

吞或融合。研究表明,吸附作用具有温度依赖性,在接近或低于脂质体膜相变温度时,吸附性最好。

3. 融合

融合(fusion,图3-8b)是由于脂质体膜中的磷脂与细胞膜的组成成分相似而产生完全混合作用。融合的结果导致脂质体内包裹的药物全部释放进入细胞浆。体外实验表明,利用脂质体和细胞的融合作用,可以将生物活性大分子如酶、DNA、mRNA、环磷酸腺苷(cAMP)或毒素转运入培养细胞内。因此对产生耐药的菌株或癌细胞群,用脂质体载药可显著提高抗菌或抗癌效果。在膜中加入融合因子如溶血磷脂、磷脂酰丝氨酸或表面活性剂等可促进融合。由于溶酶体膜的通透性有限,可阻止大分子药物释放至细胞内其他部位,而脂质体载大分子药物往往由于融合作用而不受限制。

4. 内吞

内吞(endocytosis,图3-9)是指微粒被单核-吞噬细胞系统细胞,特别是单核-巨噬细胞作为外来异物吞噬进入细胞内,并迅速被溶酶体消化、裂解释放药物。内吞认为是细胞对微粒作用的主要机制,内吞首先是微粒在调理素的介导下被识别,然后与细胞膜上的部分质膜结合,并进一步内陷成小囊,将微粒包在里面,随后从质膜上分离下来在细胞内部形成小泡。这个过程称为内吞作用,内吞作用又分为吞噬(phagocytosis,内吞物为固体)和胞饮(pinocytosis,内吞物为液体)。载药微粒经内吞作用进入细胞后,形成的小泡可进一步和细胞质的溶酶体融合,逐步发生酶解或水解而释放出药物。药物释放后可在溶酶体内作用,也可缓慢从溶酶体中渗出或进一步进入其他细胞发生作用。

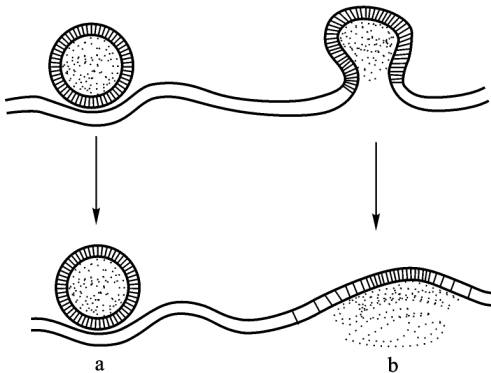


图3-8 脂质体的吸附和融合

a: 吸附; b: 融合

Fig. 3-8 The adsorption and fusion of the liposome

a: adsorption; b: fusion

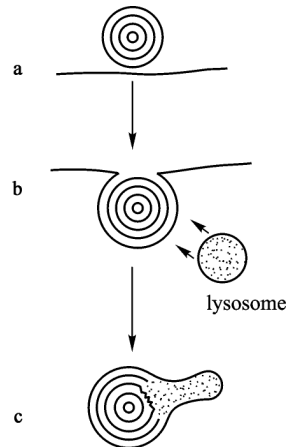


图3-9 脂质体的内吞

Fig. 3-9 The endocytosis of liposome

通过内吞作用,微粒系统能特异性地将药物集中于要作用的细胞房室内,也可使不能通过浆膜的药物到达溶酶体内,发挥理想的治疗作用。

(二) 微粒的理化性质对体内分布的影响

1. 粒径对分布的影响

微粒系统在体内的宏观分布主要受粒径的影响。前已述及,粒径较大的微粒,主要通过机械性栓塞作用分布到相应的部位,再进一步和该部位的细胞发生相互作用;粒径较小的微粒则主要聚集于单核-吞噬细胞系统,如肝和脾是小微粒主要分布的部位;粒径更小的微粒有可能避免巨噬细胞的摄取,分布到其他组织中,并可延长体内半衰期。有研究报道,12~44 μm 的白蛋白微粒静脉注射 10 min 后,95% 以上分布于肺;0.5~0.7 μm 的微粒约 85% 分布于肝,2% 分布于脾,如粒径为 0.2~0.4 μm 的硫化锑纳米粒迅速被肝清除;小于 0.1 μm 的纳米粒更容易透过血脑屏障,而小于 0.01 μm 的纳米粒则可缓慢聚集于骨髓。

2. 电荷对分布的影响

微粒表面的电荷对其体内的分布和降解影响显著。白细胞表面通常带负电荷,带正电的微粒很容易和白细胞发生吸附作用,而带负电的微粒则由于排斥作用不易被白细胞吞噬。

微粒的表面 ζ 电势还可影响其与血浆蛋白的结合。研究表明,血浆蛋白可使微粒表面 ζ 电势的绝对值降低,并且白蛋白还可通过表面疏水基团之间的作用吸附到微粒表面,使微粒表面电势分布发生改变,吸引溶液中 H^+ 的能力增强,水解能力也增强,加快微粒在体内的降解过程。

微粒在血液中有被血小板表面附着的倾向,微粒表面负电势的绝对值越高,血小板的附着能力就越强,并发现这种吸附是通过血浆中的成分实现的。进一步研究表明,这个成分可能就是在 Ca^{2+} 存在时的补体 C3b, C3b 是由微粒先吸附 γ 球蛋白并发生取向变化来激活的。

近年来研究表明,微粒表面的电荷对药物的细胞内转运具有重要意义。由于细胞膜表面通常带负电,用阳离子脂质体作为药物载体,可促进药物的细胞内转运,明显提高 DNA 的转染效率,提高基因药物的治疗效果。壳聚糖是一种天然高分子材料,带有正电荷,用壳聚糖作为载体材料,制备聚阳离子纳米粒,作为基因疫苗的载体,可明显提高基因的表达水平。聚乙烯亚胺是一种正电性较强的高分子材料,用聚乙烯亚胺制备带正电性的纳米粒,可以明显提高脑内分布。

(三) 微粒的生物降解对体内分布的影响

目前所用微粒给药系统的材料大都为高分子聚合物,如蛋白质类(明胶、白蛋白)、糖类(琼脂糖、淀粉、葡聚糖、壳聚糖)和合成聚酯类(聚乳酸、丙交酯乙交酯共聚物)。这些材料都具有体内生物可降解的特性,在各种体液环境下受各种酶催化作用可发生降解反应,如胰蛋白酶对蛋白微球具有降解作用;淀粉酶对淀粉微球具有降解作用等。通过调节高分子材料的性质可改变降解速率,进而控释药物的释放。

三、长循环微粒给药系统

由于常规设计的微粒给药系统在体内很快就被巨噬细胞吞噬,消除很快,体内的消除半衰期大都只有 1~10 min,临床应用存在作用时间太短的问题。因而研究者寻找各种方法,研制能降低巨噬细胞对微粒吞噬、延长体内半衰期的长循环微粒给药系统。

静脉给药后,微粒迅速被单核-吞噬细胞系统摄取并有效清除,主要包括两个过程。首先,微粒和血浆中成分(如调理素)作用使之能够被吞噬细胞识别(调理过程),然后黏附到吞噬细胞表面并随后被吞噬。因此研制长循环微粒给药系统主要围绕怎样减少和避免微粒被吞噬细胞识别以及随后的结合和吞噬而进行。

研究发现,如果改善微粒的亲水性、增加微粒的柔韧性及其空间位阻,则可明显延长微粒在血循环中的半衰期,这种新型微粒通常称为长循环微粒。目前最常用的方法就是采用表面修饰

技术,该技术系通过一定的化学反应,将非离子型聚合物如聚乙二醇(PEG)以共价结合的方式引入到微粒的表面,既提高了微粒的亲水性和柔韧性,又明显增加微粒的空间位阻,使微粒具有隐蔽性,以至不被单核-巨噬细胞识别和吞噬。如脂质体用 PEG 修饰,其表面被柔顺的而又亲水的 PEG 链部分覆盖,极性的 PEG 链增强了脂质体的亲水性,减少了血浆蛋白与脂质体膜的相互作用,降低了被巨噬细胞吞噬的可能性,延长了在循环系统的滞留时间。其他微球、微乳、纳米粒等微粒给药系统都可以采用上述方法进行修饰。

降低微粒的粒径也可避免识别,达到延长循环时间的作用。巨噬细胞对小于 200 nm 且经过表面修饰的粒子识别能力很低。理想的长循环微粒粒径应为 6~200 nm 的隐形微粒。此外,表面荷正电的微粒比荷负电的在体内清除要慢。

四、微粒靶向给药系统

理想的靶向给药系统要求能定向分布到靶器官、靶细胞甚至细胞内再释放药物,并能达到一定的浓度和保持相当的时间,而非靶组织的分布减少,这样不仅可以提高疗效,而且可以降低药物的毒副作用。目前研究的靶向给药系统主要有如下几种。

(一) 被动靶向

要使微粒成为成功的靶向给药系统,必须克服影响药物体内分布的各种生物屏障,如连续的血管内皮细胞层等。内皮细胞层存在 30~80 nm 的孔隙和 100~150 nm 的隙缝给微粒转运提供可能。这种基于粒径来控制体内分布,进而达到靶向的设计目的都属于被动靶向,其体内分布特性前已述及。利用巨噬细胞的吞噬作用使微粒载药系统浓集于单核-吞噬细胞系统丰富的组织,如肝、脾组织,也是一种重要的被动靶向策略。

(二) 主动靶向

1. 表面修饰的主动靶向

针对靶细胞的特异识别能力,对微粒表面进行修饰可达到靶向给药的目的。前面述及的长循环微粒在避免了巨噬细胞的吞噬作用后,就有利于靶向到巨噬细胞系统以外的组织或细胞。对经 PEG 修饰过的微粒,如果利用抗体或配基进一步结合到 PEG 长链的末端,则既能延长微粒的循环时间,又能使微粒对靶组织或细胞进行主动识别。

利用免疫反应原理,在微粒的表面接上某种抗体,具有对靶细胞分子水平上的识别功能,可提高微粒的专一靶向性。如 Nortrey 等在阿昔洛韦脂质体上连接抗细胞表面病毒糖蛋白抗体,得到阿昔洛韦免疫脂质体,可以识别并特异地和被感染细胞结合,靶向于眼部疱疹病毒结膜炎的病变部位并抑制病毒生长。又如胃癌细胞 M_{55} 为靶细胞,在丝裂霉素 C 脂质体上结合鼠胃癌细胞表面抗原的单克隆抗体 3G,结果免疫脂质体的抑制癌细胞活性比同剂量游离药物的活性高 4 倍。利用脑毛细血管内皮细胞表面具有转铁蛋白受体,将其抗体 OX-26 连接到用 PEG 稳定的柔红霉素脂质体上,则使后者具有特异的脑靶向性。

将不同的糖基结合到微粒的表面,根据糖基性质的不同,可使微粒系统在体内产生不同的分布。通常带有半乳糖残基的微粒,肝靶向性较好,主要分布于肝实质细胞;带有甘露糖残基的微粒主要被 K 细胞摄取;而带有氨基甘露糖的衍生物则主要集中分布于肺部。

2. 物理化学方法的主动靶向

(1) 磁性微粒 磁性微粒是将磁粉和药物同时包裹入设计的微粒载药系统中,在应用时通

过外加磁场,在磁力的作用下将微粒导向分布到病灶部位。研究表明,磁靶向过程是血管内血流对微粒的作用力和磁铁产生的磁力相互间竞争的过程。当磁力大于动脉(10 cm/s)或毛细血管(0.05 cm/s)的线性血流速率时,磁性载体($<1\ \mu\text{m}$)就会被截留在靶部位,并可能被靶组织的内皮细胞吞噬。已经证明,在血流速度为0.1~0.55 cm/s的血管处,在0.8 T(8 000 Gs, 1 T = 10^4 Gs)的外磁场下,就足以使含有20% (g/g)的磁性微粒全部截留。

磁性微粒给药系统为药物靶向提供了一个可选择的途径,尤其对于治疗离表皮较近的癌症如乳腺癌、食管癌、膀胱癌、皮肤癌等显示出特有的优越性。影响磁性微粒在靶部位滞留的因素很多,如磁性载体的大小、释药速率、磁场强度、磁场梯度、磁场使用时间以及病灶部位的血管分布、透过性、离磁场的距离等。

常见磁性微粒给药系统有磁性微球、磁性微囊、磁性脂质体、磁性毫微粒、磁性微乳等。磁性物质多为10~30 nm的超细磁流体,如 $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ 或 Fe_2O_3 。

(2) 热敏靶向 在相变温度时,脂质体中的磷脂产生从胶态过渡到液晶态的物理转变,从而大大增加脂质体膜的通透性,此时药物的释放最多。利用脂质体的这种性质,选择不同的磷脂在一定的比例下构成脂质体的膜,使该膜的相变温度略高于体温,制成温度敏感脂质体。静脉注射这种脂质体随血循环到达靶部位时,再配合将靶部位局部加热至 42°C ,则可造成脂质体在靶区释放药物,使局部药物浓度提高,发挥疗效,同时减少药物的全身性不良反应。热敏脂质体的特点是在受热时可将包封药物释放至无内吞作用的靶细胞,这种热释放取决于脂质体的相变温度。低于相变温度时,双层膜呈溶胶状,不能通过水溶质,当温度达到相变温度时,溶胶与真溶液共存,一旦与靶细胞表面结合,就可引起脂质体泄露,将较高浓度的药物释放到局部靶细胞表面。

(3) pH 敏感靶向 利用肿瘤间质液的pH比周围正常组织显著低的特点,可制备pH敏感脂质体,这种脂质体在低pH范围内可释放药物。通常采用对pH敏感的一类脂材料构成脂质体的膜,如二棕榈酸磷脂、十七烷酸磷脂等。这些材料在pH降低时,可导致脂肪酸羧基的质子化形成六方晶相的非相层结构而使膜融合加速释药。如Yatvin等使用二棕榈酸磷脂、十七烷酸磷脂等制成pH敏感脂质体,采用羧甲基荧光素证明,在pH 6.5和pH 6.0时的药物释放量分别为pH 7.4时释放量的3倍和5倍。又如利用二油酰磷脂酰乙醇胺:胆固醇:油酸以4:4:3的比例制成pH敏感脂质体,将荧光染料导入 NIH_3T_3 细胞及人胚肺成纤维细胞。结果发现脂质体进入细胞后,在微酸性环境中破裂将荧光物质均匀分布到细胞质中。

3. 药物的细胞内靶向

药物的治疗不仅要求药物能够转运进入靶细胞,而且有时还要求进一步进入细胞核,许多基因工程药物如DNA疫苗等均需要转运进入细胞核才能进行表达,以至发挥作用。微粒给药系统细胞内靶向过程如图3-10所示。

载药微粒在体内首先在调理素的介导

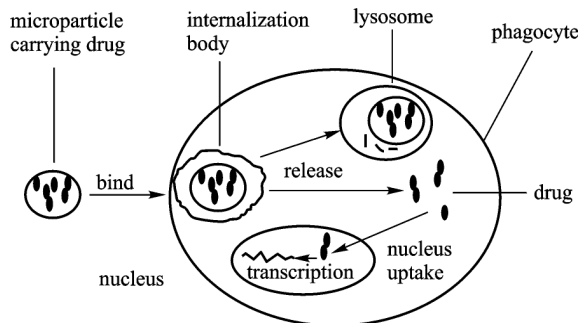


图3-10 微粒给药系统的细胞内靶向过程

Fig. 3-10 The process of entry cell of microsphere delivery system

下,被吞噬细胞识别并结合到细胞膜上。然后通过细胞的吞噬作用,进入细胞内形成内吞体。该内吞体在细胞浆中有两种可能去向,一是进入溶酶体,在溶酶体酶的作用下释放药物。但生物大分子药物在溶酶体内很容易被降解,不利于疗效的发挥,因此微粒进入细胞后,应尽量减少溶酶体对微粒的摄取。另一方面是被包裹的药物直接从内吞体中释放进入细胞浆,有些药物可在细胞内发挥治疗作用,有些药物则进一步通过和细胞核孔内特定蛋白结合而被细胞核摄取进入核内。如基因治疗的 DNA 片段被微粒载体携带进入细胞质,在细胞质中可释放出 DNA 片段, DNA 片段再通过细胞核膜上的孔径进入核内。

因此微粒给药系统的细胞内转运大致可分为 5 个步骤:① 微粒结合到细胞膜上;② 进入细胞形成内吞体;③ 向细胞质中释放药物;④ 通过核膜孔被细胞核摄取;⑤ 和核内特定成分作用产生疗效。以上第三步可以是生物大分子药物细胞内靶向的中间过程,也可以是在细胞内发生作用的靶部位。而影响生物大分子药物细胞内转运的主要因素有细胞膜、核膜、溶酶体膜的摄取以及溶酶体对生物大分子药物的降解作用。

ABSTRACT

Drug distribution means that the drug was absorbed from its site of administration into bloodstream and then was transported by the blood recirculates into different tissues or organs of the body including the site of action. Once absorbed, the distribution of drugs was evenly not throughout the body due to the different physicochemical properties of drugs and physiologic factors of body, so different drugs have different distribution characters. Body distribution of drugs not only are related closely to therapeutic effect but also cause the issue of safety, such as the drug accumulation in the tissue, toxicity and side effect.

Apparent volume of distribution (V), an important parameter of the drug distribution *in vivo*, is the volume of fluid in which total drug in body was distributed at the concentration measured in the plasma if the drug was distributed well through that volume. This parameter can reflect the distribution character of drugs such as the extent of protein binding and tissue distribution with drugs.

The influence factors of drug distribution *in vivo* were mainly the capillary blood flow and permeability, plasma protein binding, tissue and cellular affinity, as well as the physicochemical property of drugs, such as molecular size, chemical constitution and configuration, pK_a and liposolubility art also contributed to *in vivo* drug delivery, and the particle size of microparticle delivery system. It is plasma protein binding that influence both the drug transport and the drug metabolism and excretion. Drugs in blood exist in the form of free and bound respectively, but only the free molecule can leave the bloodstream and enter other tissues to exert pharmacological effect at the action site.

The transport of drug in lymphatic system depends on the molecular weight and physicochemical properties of drugs mainly. Usually, macromolecule and liposolubility drug can more easily transport into lymphatic capillary. It is hard for drugs to transport into the brain and the placenta because of the obstruction of the blood-brain barrier and placental barrier.

The body distribution character of drugs could be changed to meet the special need of drug treat-

ment, if using advanced drug delivery technology, especially for microsphere, liposome, emulsion and nanoparticle and so on, to design various kinds of sustained and controlled and targeted drug delivery system.

思 考 题

1. 什么叫药物的“表观分布容积”? 有何实际意义?
2. 药物的蛋白结合对药物的体内过程有哪些影响? 有什么临床意义?
3. 影响药物蛋白结合的因素有哪些?
4. 药物和血浆蛋白结合的特点有哪些?
5. 药物的淋巴转运有什么特点? 如何通过药剂学途径增加药物的淋巴转运?
6. 为什么药物难以转运进入大脑, 有哪些办法可以提高药物脑内分布?
7. 微粒给药系统体内分布有何特点? 影响分布的因素有哪些?
8. 为什么微粒在体内的半衰期很短, 如何延长微粒在血液中循环时间?

(高 申)

参 考 文 献

- [1] Shargel L, Andrew B C Y. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1993: 77 - 110.
- [2] Bai S A, Lankford S M, Johnson L M. Pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil in the dog. Chirality, 1993, 5(6): 436 - 442.
- [3] Cox S R, Gall E P, Forbes K K, et al. Pharmacokinetics of the *R* (-) and *S* (+) enantiomers of ibuprofen in the serum and synovial fluid of arthritis patients. J Clin Pharmacol, 1991, 31(1): 88 - 94.
- [4] 奚念朱. 药物制剂的体内处置与合理用药. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 36 - 39.
- [5] 郭宾, 李川. 药物与血浆蛋白结合的药理学基础及其研究进展. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 3(10): 241 - 253.
- [6] Gibaldi M, Prescott L. Handbook of clinical pharmacokinetics. New York: Adis Health Sciencepress, 1983. 70 - 80.
- [7] Welling P G. Pharmacokinetics: processes, mathematics and applications. 2nd. ed. Washington D C: American Chemical Society, 1997: 135 - 139.
- [8] 高科攀, 蒋新国. 载药纳米粒的脑内递药系统. 中国新药与临床杂志, 2004, 23: 246 - 250.
- [9] 栗津庄司, 小泉保. 最新生物药剂学. 南江堂, 1991: 111 - 117.
- [10] Liu H, Farrell, Uhrich K. Drug release characteristics of unimolecular polymeric micelles. Journal of Controlled Release, 2000, 68: 167 - 174.

- [11] 平其能. 现代药剂学. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 614 - 615.
- [12] Mansouri S. Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, 57: 1 - 8.
- [13] 王杰, 张强. 长循环纳米粒. *国外医学·药学分册*, 1999, 26: 350 - 354.
- [14] Liu F, Huang L. Development of non-viral vectors for systemic gene delivery. *J Control Release*, 2002, 78: 259 - 266.