

血生化和尿异常。Strano 单用氟桂嗪或与别药合用2894例的嗜睡者为7%，有虚弱感者为1.8%，其它头痛、失眠等均少于1%。吴正礼报道治疗量氟桂嗪对心、肝、肾及造血系统均无损害，一般副作用有嗜睡、乏力，个别患者有口干、头晕等，其发生率为31%，脑嗝嗪有相似的副作用，其发生率为44%。二者相比差异显著 ($P < 0.05$)。

用量：一般口服量5—80mg/d,大多为10mg/d,因半衰期较长，为避免副作用嗜睡，一般每晚服1次即可。

主要参考文献

- 董家歧 医药工业 1978, (2) : 45
- 项曼文等 南京药学院学报 1984, 15(2) : 50
- 江毓瑞等 医药工业 1985, 16(8) : 34
- 迟传金等 上海医科大学学报 1987, 14(4) : 314
- 王维思等 庆祝中国药学会建会80周年学术会议资料汇编, 河南药学会 1987, 11 : 167
- 王高峰等 河南药讯 1989, (4) 待发表
- R. Woestenborghs et al J. chromatogr. 1982, 232 : 85
- Fiorenzo Albani et al J. chromatogr. 1986, 374 : 196
- M. Nieder et al J. Chromatogr. 1986, 380 : 443
- Akira Yamaji et al J. Chromatogr. 1987, 421 : 372
- Holmes B et al Drugs 1984, 27 : 6
- Van Neaten et al Biochem pharmacol. 1980, 29 : 479
- 吴正礼等 新药与临床 1988, 7(3) : 143

药物的分布与结合

Svein Qie (美国加州大学药学院)

姜红译 曲跃厚校 张紫洞审

摘要：药物在人体内的分布取决于它们的脂溶性及其蛋白结合力。低血浆结合或高组织结合或高脂溶性通常表明一种广泛的组织分布。在药物动力学中，这种分布是由参数V，即表观分布容积描述的。这一参数可测定药物在组织和血浆间的相关分布，并取决于药物的血浆和组织中间结合及其脂溶性。如果药物通过全身的分布很慢，那么终端相中的V还取决于该药物的清除率。当药物分布均衡时，一个70kg重的人体中，V的理论值不低于7L，但没有上限值。一种药物分布的程度影响该药物的半衰期及其多剂量稳态浓度的波动，但不影响它的平均稳态浓度。

分布容积的定义

当一种药物被注射或吸收到血流中时，它将迅速扩散到细胞外液中去。药物在血管外分布的程度取决于它的脂溶性及其如何在体内与蛋白的结合。高脂溶性通常表明药

物在脂肪组织中的高度蓄积。它与血管外大分子的高度结合利于药物向血管外移动，而与血浆中的大分子结合，则将使药物留在血浆中。为了测定药物进入组织后的分布程度，已经引用了“表观分布容积(V)”这个名词。这个名词是和药物在体内的总量

(Ab) 及血浆浓度 (C) 有关的, 可用方程式表示: $V = Ab/C$ 。如果该药物对血浆蛋白具有高的亲和力, 则它在血浆中的浓度就相对的大, 那末就导致一种低表观分布容积。另一方面, 如果该药物对组织蛋白具有大的亲和力, 或进入类脂中达到高度分配, 药物就从血浆移入组织, 导致一种低血浆浓度和高表观 V。因此, V 值可用来评定药物在血管外的分布程度。表观分布容积是用容积单位测定的, 但由于其大小更多地取决于结合与分配, 而不是药物分布实际的物理容积, 所以 V 被认为是一种“表观的”容积。

影响表观分布容积大小的因素

尽管 V 是一种表观容积, 故不应被视为一种物理空间, 但它仍具有一个取决于各种生理因素的最小值。很明显, 药物至少必须通过血浆而分布。因此在一个 70kg 重的健康人身中, V 的最小值至少应该是 3 L。然而, 限定一种药物进入血浆的唯一理由是因为药物与血浆蛋白高度结合, 而且与组织的结合和分配都不明显。在这方面必须认识到血浆蛋白也可扩散到血管系统以外。这种血管外的血浆蛋白将通过淋巴系统回到血管内。因此与血浆蛋白高度结合的药物, 最终也将分布到血浆以外, 即便很慢。因为大约有 55% 的血浆蛋白是处在血浆之外, 如果药物的分布允许经过足够时间的话, 理论上一种药物的最小 V 值应是 7 L。值得注意的是, 在这称情况下应该认识到 7 L 的值等于白蛋白的 V 值。如果在药物全部分布到血浆蛋白空间之前来进行评价, 会仅仅出现较低的 V_s 值。

如果血浆蛋白结合不出现, V 的最小值将为 14L——等于体内血管外液的空间。而且在药物到达全部血管外液空间之前, 必须经过一定的时间。

另一方面, V 在理论上没有上限。组织的亲和力越高, 血浆中的药物部分就越低。理论上当无穷大的高组织亲和力和 V 趋近于无穷大值时, 血浆浓度就接近 0 值。据报道

药物最高值是阿的平的 620L/kg (表 1)。

表 1 少数精选药物的表现分布容积 (V)

药 物	V(L/Kg)
华法令	0.11
头孢唑啉	0.12
水杨酸	0.17
庆大霉素	0.25
氨基青霉素	0.28
洋地黄毒甙	0.51
氨基心安	0.70
甲硫丙脯酸	0.70
硝苯吡啶	0.80
安定	1.1
醋丁酰心安	1.2
四环素	1.3
甲氧咪胍	2.1
心得安	3.9
异搏定	4.1
美多心安	4.2
度冷丁	4.2
地高辛	8
丙咪唑	1.5
去甲替林	18
去甲丙咪唑	34
氯 喹	235
阿的平	620

然而对一种给定药物的 V 不能认为对所有人都是一个固定值。它随体内可以结合部位的多少及类脂空间的大小而变化。病人的体格和疾病状态及各种生理状况都能改变药物的结合。表 2 列出了能够改变药物结合从而改变 V 的某些情况。如果在组织和血浆中出现饱和的结合, V 也将随该药物的血浆浓度而改变。

分布容积对动力学的效应

同上述讨论的企望相反, V 仅仅在一定限度内影响血浆浓度。在药物治疗中最重要的浓度即平均稳态浓度, 无论其大或小是不受 V 影响的。这是因为平均血浆浓度仅仅取决于清除率和用药的平均速率这一事实。V 对动力学的主要效应是通过一个剂量间隔期

表2 改变血浆蛋白浓度以及与白蛋白、 α_1 -酸、脂蛋白结合的情况

白蛋白	α_1 -酸	脂蛋白
浓度降低		
年令 (胎儿、老年)	年令 (胎儿)	甲状腺机能亢进
烧 伤	抗炎药	损 伤
胆囊纤维化	肾病综合症?	肝 病
发热感染	口服避孕药	创 伤
胃肠道疾病	怀孕期	
固定术		
肝 病		
肿 瘤		
营养不良 (严重)		
肾病综合症		
怀 孕		
肾衰竭		
外科手术		
创 伤		
浓度增加		
运 动	细菌感染	糖尿病
甲状腺功能减退	克罗思氏病	甲状腺功能减退
各种神经病	梗 塞	肾病综合症
	炎 症	肝 病
	肿 瘤	
	肾衰竭	
	类风湿性关节炎	
	吸 烟	
	外科手术	
	创 伤	
	溃疡性结肠炎	
	各种药物	
改变结合的其他因素		
麻 醉	游离脂肪酸增加	某些酸性药物的取代
白蛋白的遗传差异	胆红素增加	某些药物的取代
肝 病	内源性取代基的蓄积	许多药物的取代
肾 衰		

内的稳态,所观察到的波动,并通过它对体内药物半衰期的影响。在一个剂量间隔期内,通过服用剂量使浓度从最低浓度 (Cmin)达

到最高浓度 (Cmax)。差值大致可由下式表示: $C_{max} - C_{min} = F \times D/V$, 式中F为生物利用度, D为剂量。因此V越大,波动越

小,反之亦然。由于V代表分布的程度并因此决定药物在血管系统中分布的量,V对体内药物的半衰期来说非常重要。只有 $3/V$ ($3V$ 为血浆容积)的量分布在血浆中。因为只有血液中的药物才能进入用于消除的清除器官中,于是V值越大,能清除的经时药物量就越小(部分清除速率常数),而半衰期越长。部分清除速率常数K由下式决定: $K = CL/V$, 其中CL为清除率或清除器官从血管系统中除去药物的能力。相反,一种药物在体内的半衰期是和部分清除速率常数呈相反关系,如下式: $t_{1/2} = \ln 2/K$ 或 $t_{1/2} = 0.693/K = 0.693V/CL$, 式中0.693为 $\ln 2$, V值越大,体内的 $t_{1/2}$ 就越长,反之亦然。然而应该注意的是:不能由于一种药物有着较小的V值,就假定它也有一个较短的 $t_{1/2}$ 。药物的缓慢清除即较小的CL可以产生一个很大的 $t_{1/2}$ 值,尽管V值是小的。

多室模型和分布容积

通过对V定义的回忆,清楚地看出,在药物服用后立即分布到全身时,V值并不固定,而随时间延长而增加。这种情况的出现是因为分布的结果而降低了血浆浓度,体内药物的总量并没有任何显著的变化。只有当存在着一种瞬间分布时,V才不取决于时间。瞬间分布在理论上不会出现,但实际上是可以接近的。如果分布很快,且只能在服药后最初几分钟内可以区别,则这种分布阶段一般说可以忽略。那末要说一种瞬间分布已经出现,则该药物可认为是单室模型药物。就临床目的而言,大多数药物属于这种类型。尽管如此,仍必须考虑许多药物的分布相,并试图用多室(分布的)特性去处理。尤其是当这种分布出现在大部分剂量间隔期,且整个剂量间隔期有一种可见到的半衰期变化($\log C \sim t$ 中的斜率的变化)更是如此。此外,如果毒性与分布相以及后分布相(如利多卡因)中的血浆浓度有关,或理想作用只在分布进入组织后才获得,那么在治疗

中考虑药物的分布就非常重要。有两个因素可以引起这种延长分布:(1)缓慢扩散或(2)对药物具有较高亲和力的器官的缓慢渗透。

就V而言可用三个不同名词来表示延长药物分布相:(1) V_1 ,即最初分布容积或中心室的表观分布容积;(2) V_{ss} ,即稳态浓度时的表观分布容积;(3) V_B ,即终端清除相中的表观分布容积。

当用药物快速静脉注射后立即得到的血浆浓度(实际是通过外推浓度回到O时得到的)来测定V时,同时也就测定了 V_1 。因此 V_1 的值可由下式算出, $V_1 = O/\text{最初浓度}$ (回到O时的外推浓度)。当药物完成其分布且全身达到动力学平衡时,即当药物向每一个器官进出的流量为常量时,便出现稳态状态。在这种状况下得到的V值就称为 V_{ss} 。由于体内药物的量在稳态时不易测定,便设计了几种间接方法。最常用的方法就是比较瞬时曲线下的面积(AUMC)和血浆浓度~时间曲线下的面积(AUC)。其关系如下式: $V_{ss} = D \times AUMC/AUC^2$ 。AUMC的意义在于这一事实,即分数 $AUMC/AUC$ 等于药物在体内滞留的平均时间。这个值一般称为中值滞留时间(MRT)。

在终端清除相中,药物只能从血浆中通过清除而排出。这种清除的结果,在组织和血浆间便产生了浓度差,从而引起药物从组织向血浆的再分配。该相中组织的活性浓度因此也将滞后于血浆浓度。从组织向血浆中的扩散或转移越慢,且血浆中的清除越快,组织中的活性浓度也将越滞后于血浆浓度。因此,在这些条件下,当体内药物量与血浆浓度相关时, V_B 将较高于使用平衡状态时的 V_{ss} 。 V_B 值可由下式得到: $V_B = CL/\lambda$, 式中 λ 为终端清除速率常数。与 V_{ss} 和 V_1 相比, V_B 取决于CL。因为活性组织的浓度在较高的CL条件下将更加滞后于组织浓度,高CL比低CL将给 V_B 以更大值。在评价动力学数

据时,应当认识到 V_b 取决于CL。

结 论

由表观分布容积表示的分布在药代动力学中是一个基本参数,这一参数对体内药物的滞留和多剂量血浆浓度的波动度而言是十分重要的。

这一参数对蛋白质的结合是很敏感的,因此这种结合改变时,预期疾病状态也有所变化。

[J Clin Pharmacol 《临床药理学杂志》, 26: 583~586, 1986 (英文)]

香蕉粉的抗溃疡作用及其对粘膜抵抗力的影响

R. K. Goel et al (印度Banaras Hindu 大学医学研究所药理室)

朱友平译 郑钦岳校

据报香蕉粉或成熟香蕉对保泰松、组胺等诱发的豚鼠、大鼠和小鼠胃溃疡有抗溃疡作用。香蕉治疗可以逆转阿司匹林(ASP)、保泰松(PBZ)、消炎痛(INDO)和强的松龙(PRED)引起的胃液中碳水化合物/蛋白的比例(C:P比)降低,C:P比是粘膜抵抗力的可靠指标。本文报道香蕉粉对各种实验性胃和十二指肠溃疡的抗溃疡作用及其可能机制。

材料和方法

动物 Ficher 株近交系大白鼠,雌雄兼用,体重120~150g。雄性豚鼠,体重400~500g。

香蕉粉 将粉蕉(Musa sapientum var. paradisiaca)果肉切成薄片,26~32℃阴干后粉碎,所得香蕉粉用水配成混悬液,灌胃(P.O.)0.5g/kg(相当于5ml/kg),每天二次(BD)。

溃疡模型 用ASP(0.2/kg)、PBZ(0.1g/kg)、INDO(0.01g/kg)和PRED(0.05g/kg)诱发大鼠胃溃疡。禁食过夜的大鼠皮下注射(S.C.)半胱胺30mg/kg造成大鼠十二指肠溃疡。禁食18小时的豚鼠腿部肌注(i.m.)0.25mg/kg磷酸组胺8次,注射间隔半小时,造成豚鼠十二指肠溃疡。

组织学研究 胃粘膜经alcian 蓝或

Feulgen 染色后观察下列内容:(1)溃疡程度级数;(2)用测微计测量粘膜厚度(mm);(3)用alcian 蓝染色的胃粘膜中糖蛋白的含量变化;(4)用Feulgen 染色的胃切片中胃粘膜的DNA含量。

生化研究 测定大鼠胃腺粘膜中DNA、RNA和蛋白质的含量(Lowry法),用液闪仪测定 ^3H -胸苷掺入DNA量。结果以每mg蛋白质中DNA和RNA的 μg 数表示, ^3H -胸苷掺入量每mg DNA的CPm(每分钟计数)表示。

结 果

抗溃疡作用 香蕉粉灌胃治疗显著降低本研究用全部胃和十二指肠模型的溃疡发生率(表1和表2)。

组织学研究 (1)香蕉粉治疗后胃粘膜厚度显著增加(表3)。(2)Alcian 蓝染色在对照组中基本上被胃腺粘膜的顶端细胞吸收。ASP处理3天,与对照组比较胃粘膜几乎不吸收染料。而未处理组和ASP处理组经香蕉粉治疗后,不但被alcian 蓝深染,而且染料被粘液腺深层吸收。(3)胃粘膜切片经Feulgen 染色后,香蕉粉治疗组比对照组有更多的红斑聚集,但未观察到有丝分裂。

生物化学 胃粘膜RNA含量没有变化。