

药物的吸收、分布、代谢和排泄（药代动力学）

药代动力学（pharmacokinetics, PK），又称药物动力学，是研究药物体内过程的一门学科，包括药物及其代谢物的吸收、分布、代谢和排泄的随时间的变化过程，应用动力学原理和数学处理方法对这一过程的定量描述。

药代动力学是发源于西方的一门学科，许多文献将 pharmacokinetics 直译为“药物动力学”。全国科学技术名词审定委员会公布的药学术语中将 pharmacokinetics 译作“药动学”，又称“药物代谢动力学”或“药代动力学”。国内出版物中“药物动力学”、“药物代谢动力学”和“药代动力学”至今还在同时使用。Smith DA 等认为“pharmacokinetics”是一门研究药物（包括外来物）在生物体内吸收（absorption, A）、分布（distribution, D）、代谢（metabolism, M）和排泄（excretion, E）时间规律的学科。需要注意的是 ADME 研究与药代动力学研究有关联但不等同，一般情况下将 ADME 研究包含在 PK 研究之中。

药物由给药部位进入机体产生药效，然后再由机体排出，其间经历了吸收、分布、代谢和排泄四个相互作用的基本过程，称为药物的体内过程。此过程对药物起效时间、效应强度和持续时间等有很大影响。药物代谢和排泄都是药物在体内逐渐消失的过程，统称为消除（elimination）；药物的分布和消除又统称为处置（disposition）。吸收、分布、排泄如果仅是药物发生空间位置上的迁移，统称为转运（transportation），如果在此过程中药物的结构和性质上发生了变化则称为生物转化（biotransformation），其产物称为代谢物（metabolite）。

一、药物的吸收

吸收是指药物从给药部位进入血液循环的过程。除直接静脉给药外，药物吸收的快慢和多少与药物的给药途径、理化性质、吸收环境等有关。

（一）药物的跨膜转运

生物膜是细胞外表的质膜和细胞内的各种细胞器膜（如核膜、线粒体膜、内质网膜和溶酶体膜等）的总称。药物的吸收、分布、排泄及代谢与物质的跨膜转运密切相关。药物跨膜转运的方式主要有：被动转运、主动转运和膜动转运三种，它们各具特点，而且与药物的药代动力学特点关系密切。

被动转运是药物跨膜转运的最重要方式，药物根据膜两侧的浓度差从浓度高的一侧向浓度低的对侧仅此那个扩散性转运，又称为顺浓度转运。药物跨膜转运的扩散率主要取决于药物分子量大小、脂溶性及生物膜的通透性。被动转运的转运速度与膜两侧药物的浓度差（浓度梯度）成正比，浓度梯度越大，扩散越容易。以被动转运方式转运的各药物之间无竞争性抑制现象，当膜两侧的药物浓度达到平衡时转运即停止。

主动转运是指药物靠生物膜中特异性蛋白载体（转运蛋白），由低浓度或低电位的一侧向较高侧转运的过程，又称逆流转运。转运蛋白的转运能力有一定的限度，即转运过程有饱和现象；由同一个载体转运的两个药物可出现竞争性抑制作用。某些转运蛋白

可以将进入细胞的物质外排到肠腔中，降低了细胞内物质的浓度，呈现出流出泵(efflux pump)现象。这种转运蛋白主要为 P-糖蛋白，抑制 P-糖蛋白的功能可以减少进入细胞内物质的流出。在临床上，P-糖蛋白的功能受到抑制时有引起药物相互作用的可能。大分子物质的转运都伴有膜的运动，称作膜动转运。膜动转运又分为胞饮和胞吐两种情况。胞饮，又称入胞，是指某些液态蛋白质或大分子物质可通过由生物膜内陷形成的小胞吞噬而进入细胞内。如垂体后叶素粉剂，可从鼻黏膜给药吸收。胞吐又名出胞，是指某些液态大分子物质可从细胞内转运到细胞外，如腺体分泌物及递质的释放等。

（二）药物的消化道吸收

口服药物后，药物主要通过被动转运从胃肠道黏膜上皮细胞吸收。因胃内吸收表面积较小，且药物的胃内滞留时间较短，所以许多药物在胃内的吸收量很少。而小肠表面有绒毛，吸收面积大，肠蠕动快，血流量大，因此药物口服吸收的主要部位是小肠。吸收方式除简单扩散外，还有主动转运等。药物从胃肠道吸收后，都要经过门静脉进入肝，再进入血液循环。

舌下给药或直肠给药，药物分别通过口腔、直肠和结肠黏膜吸收。虽然吸收表面积小，但这些部位的血液供应丰富，药物可迅速吸收进入血液循环，而不必首先通过肝。在胃肠道易被破坏或在肝中可被迅速代谢的药物，可以用这两种途径给药。如治疗心绞痛的硝酸甘油、控制支气管哮喘急性发作的异丙肾上腺素，可用舌下给药。影响药物在胃肠道吸收的因素较多，如药物溶解释放速率、胃肠道 pH、吸收面积、胃肠分泌与蠕动情况、局部血流量和饮食等都可能影响药物吸收速率和程度。pH 高有利于弱碱性药物吸收，pH 低有利于弱酸性药吸收；胃液的 pH 为 0.9~1.5，弱酸性药物可以在胃中被吸收；肠腔内 pH 为 4.8~8.2，肠段愈向下 pH 愈高，对弱酸及弱碱药均易溶解吸收。胃肠道表面积越大、血流量越丰富，药物吸收越快。胃肠道蠕动速度可改变药物在胃肠道中的停留时间及吸收环境的 pH 而影响药物的吸收。食物对药物吸收可能会产生明显影响，如食物中的脂溶性成分可与药物形成复合物从而影响药物的吸收。

（三）药物的消化道外吸收

注射给药包括肌肉注射、皮下注射和静脉注射给药等方式。注射给药吸收速度一般较口服快，生物利用度较高。给药后，药物首先向周围含水丰富的组织扩散，然后通过毛细血管进入血液循环。药物的水溶性和注射部位的血流量影响药物注射给药时的吸收速率。水溶性高的药物易于在注射部位扩散，增加吸收面积，有利于吸收；混悬剂吸收慢而持久。一些药物注射吸收不比口服吸收快，如氨苄西林、四环素、地西泮、苯妥英等。在血流丰富的注射部位如骨骼肌，药物吸收速度快。

静脉注射给药没有吸收过程，可使药物 100% 进入人体循环，因此药物剂量准确，起效迅速，适用于药物容积大、不易吸收或刺激性强的药物，用于急症、重症和麻醉等情况。

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)包括贴剂、软膏剂、硬膏剂、涂剂、气雾剂等。经皮肤敷贴、涂抹、喷洒等方式给药后, 药物主要透过角质层和表皮进入真皮, 扩散进入毛细血管, 再进入人体循环。角质层细胞间是类脂质分子形成的多层脂质双分子层, 药物主要通过皮肤表面的药物浓度与皮肤深层中的药物浓度之差以被动扩散的方式进行转运。此外, 少量药物通过毛囊、皮脂腺和汗腺等附属器官吸收。经皮给药可避免药物首关效应和胃肠灭活, 维持较为恒定的吸收速度, 血药浓度平稳。经皮给药后, 皮肤中含有类脂质的角质层是限制药物吸收的最大生理障碍, 即使采用了促透技术, 大多数药物的吸收速度依然很小。脂溶性高的药物易于通过皮肤吸收。

鼻腔黏膜有众多的细微绒毛, 可显著增加药物吸收的有效表面积, 鼻上皮细胞下有大而多的毛细血管, 能使体液迅速通过血管壁进入人体循环, 所以药物吸收迅速、吸收程度高, 某些药物的吸收速率甚至可与注射剂相比。此外, 研究发现鼻腔黏膜是化合物进入中枢神经系统及外周循环系统的理想途径, 但此途径的转运机制尚不明确。药物由鼻腔吸收, 不经门静脉进入体循环, 可避免肝首关效应。

鼻腔黏膜为类脂质结构, 药物在鼻黏膜的吸收主要为被动扩散过程, 因此脂溶性药物易于吸收, 水溶性药物吸收差些。由于鼻黏膜的屏障功能较低而血管十分丰富, 故对于一些解离型的药物也能够吸收。鼻黏膜吸收与分子量大小密切相关, 分子量越大吸收越差。环状的蛋白质和多肽比线状的易于吸收。鼻黏膜带负电荷, 故带正电荷的药物易于透过。pH 影响药物的解离, 未解离型吸收最好, 部分解离型也有吸收, 完全解离型则吸收差。鼻腔中黏液纤毛将药物从鼻甲部向鼻咽部清除, 这样大大缩短了药物与吸附表面的接触时间, 影响药物的吸收及生物利用度。

吸入给药后, 药物在肺部的吸收在肺泡中进行。估计肺泡的数目为 3~4 亿个, 肺泡的总表面积达 200 m², 与小肠的有效吸收表面很接近。肺泡壁由单层上皮细胞组成, 并与毛细血管紧密相连, 从吸收表面到毛细血管壁的厚度只有 0.5~1 μm(小肠为 40 μm, 皮肤为 150 μm), 这些毛细血管的总表面积达到 90 m², 血流十分丰富。肺泡表面分布有表面活性物质(主要为磷脂)。肺的解剖结构决定了药物在肺部的吸收十分迅速, 药物可直接进入全身循环, 不受肝首关效应的影响。

肺泡上皮细胞为类脂膜, 药物在肺部的吸收为被动扩散过程。影响吸收的最大因素是药物的脂溶性, 但肺泡对水溶性药物的屏障作用比其他部位低得多。另一个影响因素是药物的分子量, 小分子物质吸收快, 大分子物质相对难吸收。药物在呼吸道各处的沉着和损失, 导致达到肺泡的百分率不够高。

二、药物的分布

药物从血液转运到各组织器官的过程称为分布。大多数药物在体内的分布是不均匀的, 这主要取决于药物与血浆蛋白的结合率、各器官的血流量、药物与组织的亲和力、体液 pH 和药物的理化性质以及血脑屏障等因素。药物的体内分布不仅影响药物

的贮存及消除速率，也影响药效和毒性。

药物进入血液后，会与血浆成分发生不同程度的结合，成为结合型药物。未结合的游离型药物，以不同途径通过毛细血管的内皮细胞层进入组织外液，再进一步通过组织细胞膜进入组织细胞内，有时可与细胞内成分结合，完成分布过程。上述各步骤均为可逆过程。

药物的分布有明显的规律性。药物首先向血流量大的组织器官分布，然后向血流量小的组织器官转移，这种现象称为再分布(redistribution)。药物在体内的分布具有选择性，多数呈不均匀分布。给药后经过一段时间，血液和组织器官中的药物浓度达到相对平衡，此时血浆中的药物浓度水平可以间接反映靶器官的药物浓度水平。

（一）药物在淋巴系统的转运

体循环包括血液循环和淋巴循环。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。有些药物必须依赖淋巴系统的输送，有些疾病(免疫系统疾病、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脏的代谢破坏。药物的淋巴系统转运随给药方法的不同而异，包括药物自血液、组织间隙和消化道向淋巴系统的转运。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；而消化道、鼻黏膜或皮肤给药后，药物透过给药部位的上皮细胞，分别进入血液和淋巴系统。

血液中的药物要进入淋巴系统必须通过毛细血管壁和毛细淋巴管。由于毛细血管壁的微孔径较小，故成为主要的屏障。此外，各组织中血管与淋巴管的分布密度、构造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，因此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，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影响。

当进行组织间隙给药如肌内、皮下注射或器官内、肿瘤内注射时，药物具有毛细血管和淋巴毛细管两种转运途径。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药物的转运途径。分子量小于 5kDa 的药物分子，两种途径都可进入，但由于血流量远比淋巴液流量大得多，故表现上几乎全由血液转运。相反，分子量大于 5 kDa 的大分子药物，随分子量增加，向淋巴系统的趋向性也在增加。为了增加药物对淋巴的趋向性，可将药物分子形成各种高分子复合物，或者做成油包水(W/O)型乳剂、脂质体、微球等。

经口、消化道、直肠、口腔、鼻腔以及皮肤等部位给药后，药物均通过黏膜上皮细胞、角质层以及扁平上皮细胞等屏障，然后转运到血管、淋巴管内。因此，药物的淋巴管转运原则上与从组织间隙给药的情况基本相同。但是由于吸收时有屏障，与注射

相比药物向淋巴管系统的转运受到了限制，非脂溶性药物或高分子药物几乎不能自由通过屏障。在各种途径的给药中研究得最多的是药物在消化道的吸收，尤其是药物在小肠的吸收。

（二）影响药物体内分布的因素

1. 血浆蛋白结合率

血浆中存在着 6%~8% 的各种蛋白质，其中白蛋白和 α_1 -酸性糖蛋白是与药物结合的主要蛋白质。药物与血浆蛋白结合率是决定药物在体内分布的重要因素之一。部分药物与血浆蛋白呈可逆性结合，结合型药物由于相对分子量增大，不能跨膜转运，暂无生物效应，在血液中暂时贮存，只有游离型药物才能被转运到作用部位产生生物效应。当血液游离型药物被转运、代谢造成浓度降低时，结合型药物又可转变成游离型，两者处于动态平衡之中。各种药物的血浆蛋白结合率不同，当血药浓度过高、血浆蛋白结合达饱和时，血浆内游离型药物突然增多，可引起药效加强，甚至出现毒性反应。

2. 组织血流量

人体各组织脏器血流量分布以肝最多，肾、脑、心次之。这些器官血管丰富，血流量大，药物吸收后在这些器官内可迅速达到较高浓度，继而可能向血流量小的组织发生再分布。

3. 细胞与毛细血管膜通透性

药物要进入组织器官中，必须先通过血管壁(上皮细胞膜)，最后还要透入组织细胞膜。细胞膜为含蛋白质的磷脂双分子层，药物透过细胞的机制与跨膜转运机制一致。药物一般是以被动扩散的方式通过细胞膜，未解离型和脂溶性药物更易通过，即药物的 pKa 和油/水分配系数可影响其对细胞膜的通透性。

4. 与组织细胞成分结合

除血浆蛋白结合对药物体内分布产生影响外，组织细胞中也有多种成分可与药物结合而影响药物分布，如蛋白质、脂肪、酶以及黏多糖等高分子物质。由于结合物不容易渗出细胞膜，故与组织成分高度结合的药物，在组织中的浓度要比血浆中游离药物浓度高。如碘主要集中在甲状腺；钙沉积于骨骼中；汞、砷、锑等重金属和类金属在肝、肾中分布较多，中毒时可损害这些器官。有时药物分布到的一些组织，不是它们发挥疗效的部位，如硫喷妥钠重分布到脂肪组织；铅沉积在骨组织。

5. 体液 pH 和药物的理化性质

在生理情况下细胞内液 pH 约为 7.0，细胞外液 pH 约为 7.4。弱酸性药物在较碱的细胞外液中解离增多，易自细胞内向细胞外转运；弱碱性药物则相反，在细胞内浓度高。

当药物的血浆蛋白结合率较高时，意味着能自由向体内各组织器官转运的游离药物就会大大减少。另外，当合并用药或其他原因使这种蛋白结合过程受到抑制时，游离药物的浓度可能会迅速增加。因此，药物与蛋白质的结合会明显影响药物分布与消除的动力学过程，并降低药物在靶部位的作用强度、改变药物的代谢和排泄过程。

在新药开发过程中，进行动物与人血浆蛋白结合率的比较试验，对于预测和解释动物与人在药效和毒性反应方面的相关性具有重要作用。通常，对于蛋白结合率高于 90% 的药物，需要开展体外药物竞争结合试验，即选择临床上有可能合并使用的高蛋白结合率药物，考察对所研究药物蛋白结合率的影响，为后续临床开发和临床应用提供参考。

三、药物的代谢

药物在体内吸收、分布的同时，在药物代谢酶的作用下进行着化学结构的改变，称为生物转化(biotransformation)。多数药物经生物转化后失去药理活性，称为灭活；少数由无活性药物转化为有活性药物或者由活性弱的药物变为活性强的药物，称为活化。某些水溶性药物可在体内不转化，以原型经肾排出。但大多数脂溶性药物在体内转化成为解离型或水溶性高的代谢物，降低肾小管对它们的重吸收，然后经肾排出。转化的最终目的是有利于药物排出体外。

（一）药物代谢部位

体内药物代谢部位主要与药物代谢酶的分布以及局部组织血流量有关。肝由于血流量高以及含有大部分代谢酶，因而是多数药物的主要代谢器官。代谢酶主要存在于肝细胞微粒体中，这些微粒体是由内质网形成的细胞状结构。药物除在肝脏代谢外，有的可在消化道、肾、肺、皮肤、脑、鼻黏膜等部位进行代谢或被肠内细菌代谢。消化道是最常见的肝外代谢部位。某些药物可与肠上皮细胞中存在的酶大量结合，导致生物利用度降低。如水杨酰胺口服给药时的血药浓度比同样剂量静脉给药时要小得多，原因是有 60% 以上的药物在消化道黏膜中进行了结合反应。

肠道内菌丛对在肠道中停留时间较长或经胆汁排泄的药物的代谢可能会产生明显影响。肠道内菌丛能使药物发生还原、水解、乙酰化、脱烷基、脱 CO₂、形成亚硝胺和硫酸结合物等反应。有些药物的代谢物随胆汁进入肠道，在菌丛的作用下转化为原型药后被重吸收，使药物的作用时间延长。柳氮磺胺吡啶是一个前体药物，口服后在胃与肠道上部有小部分吸收，大部分进入肠道下部，在肠道微生物的作用下重氮键断裂分解为 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶。

肾分布着细胞色素 P450 的单氧化酶和前列腺素过氧化物合成酶。大鼠肾脏谷胱甘肽

S-转移酶的活性较高，为肝脏活性的 60%；豚鼠的为 30%，家兔的为 26%。

在肺中与药物代谢相关的酶浓度很低，但由于肺的血流量大，对药物代谢起着不可忽视的作用，不过仍然显著弱于肝脏。细胞色素 P450 单氧化酶主要存在于支气管上皮细胞中。

（二）首关效应

口服药物在胃肠道吸收后，经门静脉到达肝。有些药物在通过肠黏膜及肝时极易代谢灭活，在第一次通过肝时，即有一部分被破坏，使进入血液循环的有效量减少，药效降低，这种现象称为首关效应。硝酸甘油通过首关效应可灭活约 90%，故口服疗效差，需要舌下给药。有明显首关效应的药物还有氯丙嗪、阿司匹林、哌替啶、普萘洛尔、可乐定、利多卡因等。改变给药途径时，药物的吸收、分布和排泄也将会改变，应注意不同给药途径时给药剂量的差别。

（三）体内代谢过程

药物在体内的代谢过程可分为两相。

I 相反应即氧化、还原或水解反应，是药物在一些酶的作用下，结构上引入或暴露出极性基团，如产生羰基、羧基、巯基、氨基等。该反应使大部分药物的药理活性灭活，但也有少数药物被活化而作用增强，甚至形成毒性的代谢物。氧化的类型有硫氧化、氮氧化、环氧化、胺氧化、烯氧化、醇氧化、醛氧化、嘌呤氧化、羟基化、去烷基、去硫、去卤、去胺等。还原的类型有硝基还原、羰基还原、偶氮还原、醛类还原等。水解的类型有酯键水解、酰胺键水解、糖苷水解等。

II 相反应即结合反应，是原型药或其代谢物的极性基团，在酶的作用下与内源性物质如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等以共价键结合，生成水溶性高且极性强的代谢物，易于排出体外。结合的类型有与葡萄糖醛酸、甘氨酸、牛磺酸、谷氨酰胺、谷胱甘肽、硫酸、甲基、乙酰基等的结合。

（四）药物代谢酶

药物代谢酶分为两类，即特异性酶与非特异性酶。特异性酶具有专一性，如胆碱酯酶、单胺氧化酶，分别转化乙酰胆碱和单胺类药物。非特异性酶主要指存在于肝细胞微粒体的混合功能氧化酶(mixed function oxidase, MFO)，简称肝药酶。该酶系统由三部分组成：①血红蛋白类，包括细胞色素 P450、b5；②黄素蛋白类，包括还原型辅酶 II-细胞色素 P450 还原酶、还原型辅酶细胞色素 b5-还原酶；③磷脂类，主要是磷脂酰胆碱。在小肠黏膜、肾、肾上腺皮质细胞等内也存在类似的微粒体代谢酶系。

肝药酶具有以下特性：①选择性低，它能催化多种药物反应；②变异性较大，受遗传、年龄、营养状态、机体状态、疾病的影响，个体差异较大；③活性易受多种因素的影响，活性可能会增强或减弱。能增强肝药酶活性的药物称为酶诱导剂；能降低肝药酶活性的药物称为酶抑制剂。依赖于肝药酶代谢的药物，其代谢速度和程度可能会

受到肝药酶诱导或抑制的明显影响。如诱导剂导致酶活性增加而可能使药物自身或其他药物代谢加快。

细胞色素 P450 是药物 I 相代谢过程中最关键的酶。研究发现，在动物和人体中至少有 8 个细胞色素同工酶族，如 CYP1、CYP2A、CYP2B、CYP2C、CYP2D、CYP2E、CYP3、CYP4 等，其中 CYP3A 亚族是人类含量最丰富的细胞色素酶。不同药物的代谢可能由不同的同工酶负责。由于遗传与环境因素，个体之间 P450 同工酶的水平 and 活性不同。研究发现 CYP2D6、CYP2A2、CYP2C9、CYP2C19 等同工酶具有遗传多态性，与人的快、慢代谢有关，且有种族差异，如 CYP2C19 多态性使人群中慢代谢者出现的频率为：白种人 3%，亚裔人 15%-25%，黑人 4%-7%。

（五）影响药物代谢的因素

影响药物代谢的因素较多，但均可表现为代谢的加快或减慢。如果药物代谢加快，可能会达不到有效的治疗作用；代谢减慢可能会导致药物的体内浓度升高。多次用药可能导致蓄积，引起毒性。了解影响药物代谢的因素，对于如何根据患者的病理、生理、药物特点等具体情况，充分发挥药物疗效、降低或抑制药物毒副作用，具有重要意义。

不同年龄段的人对药物的代谢可能有明显差异，如儿童的代谢功能可能尚未发育完全，而老年人的代谢功能逐渐降低。胎儿及新生儿的药物代谢酶活性低，甚至缺乏活性，所以胎儿、新生儿用药时，多数情况下不仅药效高，而且容易产生毒性。如新生儿肝脏的肝药酶系统未发育完全，致使氯霉素的代谢明显减慢，半衰期显著延长，可能导致灰婴综合征。研究发现，新生儿肝脏中的羟基化反应、N-脱甲基反应、O-脱烷基反应及硝基还原反应等相关酶功能不完善。

在老年人中，有些代谢酶活性降低或者是内源性辅助因子减少，使得有些药物的代谢减慢，如使地西洋半衰期明显延长。老年人的肝血流量减少和功能性肝细胞减少也是造成药物代谢减慢的重要原因之一。

有些药物的代谢出现性别差异。如在大鼠体内，一些药物的肝药酶活性有性别差异，如雄性大鼠对苯巴比妥、烟酰胺等的代谢快，因而这些药物对雄性大鼠的药效和毒性较小；大鼠体内的葡萄糖醛酸结合、乙酰化、水解反应等也发现有性别的差异。在少数临床研究中也发现了人体有类似与性别有关的代谢差异。

不同动物种属对同一药物的代谢可能存在较大差异，不仅表现在代谢速率上，更重要的是出现代谢物种类的不同。因此，在使用动物数据外推至人时，应充分考虑药物在

所用实验动物和人体中代谢的差异。如果药物在实验动物与人体中代谢相似，则采用动物数据预测人体药效与毒性反应相对把握性大。相反，如果药物在实验动物与人体中代谢差别很大，特别是代谢物种类差异大，则使用动物数据预测人体反应的可靠性就较小。因此，从新药的开发规律看，应尽早安排动物与人体药代动力学研究，对结果进行比较，确定相关动物，进行有效性、安全性的非临床研究，提高非临床研究在临床研究预测中的可靠性。目前美国 FDA 已经鼓励并要求研发企业尽早获得动物与人体的代谢研究资料，以提高非临床研究的目的性和可靠性。

已知人群中药物代谢存在明显的个体差异，造成这种差异的原因有遗传学差异和非遗传学差异。遗传学差异主要是由种族或家族遗传特性所引起的，研究显示肝药酶的性质或活性强度是由遗传因子决定的。而非遗传学差异主要由年龄、性别、肝功能、药物代谢的时间周期节律、体温、营养状态以及环境因素(如接触药酶诱导剂或抑制剂)等引起的。由于引起非遗传学代谢差异的因素比较复杂，因此非遗传学差异性有时很大，甚至可超过种族差异性。如将地昔帕明用于同一人群时，不同个体稳态血药浓度可相差 30 倍以上。

疾病可能会影响代谢器官的功能。肝脏是主要的代谢器官，肝功能发生障碍可能会导致药物代谢能力降低，使血药浓度升高、半衰期延长。因此，有些药物在肝功能低下的患者中需要进行剂量调整。

饮食对药物代谢的影响主要取决于饮食中的糖、蛋白质、脂肪、微量元素和维生素等营养成分。如食物中缺少亚油酸或胆碱类，可能会影响微粒体中磷脂的产生，使肝药酶不能适应性增强；蛋白质缺乏时，可使肝细胞分化减慢，肝药酶活性降低。

四、药物的排泄

排泄是指药物以原型或代谢物的形式通过排泄器官或分泌器官排出体外的过程。大多数药物及其代谢物的排泄为被动转运，少数以主动转运方式排泄，如青霉素。机体的排泄或分泌器官主要是肾，其次是胆管、肠道、唾液腺、乳腺、汗腺、肺等。

(一) 肾排泄

肾是主要的排泄器官，大多数游离药物及其代谢物能通过肾小球滤过，进入肾小管而排泄；少数药物从近球小管主动分泌到肾小管而排泄。肾脏有 3 种排泄方式：肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收。

1. 肾小球滤过

肾小球毛细血管网的基底膜通透性较大，滤过压较高，分子量小于 20 kDa 的物质可以

通过。因此，除了血细胞成分、较大分子的物质以及与血浆蛋白结合的药物外，绝大多数游离型药物和代谢物均可滤过，然后进入肾小管腔内。脂溶性高、极性小、非解离型的药物及代谢物可经肾小管上皮细胞重吸收入血。如果改变尿液的 pH，可以改变弱酸性或弱碱性药物的解离度，从而改变药物的重吸收程度。如服用碱性药物碱化尿液，使苯巴比妥、水杨酸等解离度增大，重吸收减少，增加排泄速度，利于解毒。

2. 肾小管分泌

肾小管分泌为主动转运过程，药物沿可逆浓度梯度从毛细血管穿过肾小管膜到达肾小管。肾小管上皮细胞有两类转运系统，有机酸与有机碱转运系统，分别转运弱酸性药物和弱碱性药物。分泌机制相同的两类药物合用时，经同一载体转运而发生竞争性抑制，使得药物排泄速度减慢。丙磺舒为有机弱酸，可竞争抑制青霉素 G 和其他青霉素药物的肾小管分泌，使药物在体内的存留时间延长。

3. 肾小管重吸收

游离药物从肾小球滤过后，经肾小管分泌和重吸收。大多数药物的肾小管重吸收为被动转运，但含锂和氟的化合物以及尿酸是通过主动转运被重吸收的。肾小管膜有利于脂溶性药物通过，脂溶性低的药物或离子型药物重吸收较为困难，弱酸或弱碱性药物的重吸收依赖于肾小管液的 pH。

（二）胆管排泄

有些药物可经肝排入胆汁，由胆汁流入肠腔，然后随粪便排出。药物从胆汁中消除有三种形式：原型药、葡糖醛酸结合物以及谷胱甘肽结合物。胆汁排泄过程包括被动转运和主动转运两个过程。血液中小分子药物向胆汁被动转运是通过细胞膜的细孔进行扩散，随着药物分子的增大，胆汁中浓度下降。

有些药物或其代谢物在胆汁中的浓度显著高于在血液中的浓度，可进行主动转运排泄。目前已知肝细胞中至少存在 5 种主动转运系统，包括有机酸、有机碱、中性化合物(如强心苷、甾体类药物)、胆酸及胆汁酸盐和重金属转运体系。主动转运过程具有饱和现象，采用同一转运体系的药物可产生竞争性抑制。

有些药物随胆汁分泌进入肠道，可经肠黏膜上皮细胞吸收，经门静脉重新进入人体循环。这种在小肠、肝、胆汁间的循环过程称为肠肝循环。如药物在肝细胞内与葡糖醛酸结合后分泌到胆汁中，再排入肠道，水解后产生的游离型药物经重吸收进入体循环，从而使药物的半衰期延长，如洋地黄毒苷、地高辛、地西泮等。

（三）肠道排泄

药物口服后肠道中未吸收部分、随胆汁排泄进入肠道的部分、由肠黏膜分泌进入肠道

的部分，可经肠道随粪便排出体外。

（四）其他途径

有些药物可从乳汁、唾液、泪液或汗液中排泄。由于乳汁偏酸性，又富含脂质，因此脂溶性强的药物以及弱碱性药物易由乳汁排泄而影响乳儿，如吗啡、氯霉素等。某些药物可自唾液排出，且排出量与血药浓度有相关性，目前有的药物可通过唾液浓度进行检测。挥发性药物主要从肺排出，如吸入麻醉药。某些药物还可从汗腺排泄，如利福平可使衣服染红。微量金属元素可从头发排出，具有一定诊断价值。通过上述途径排泄的药物，如果为非解离药物，则其排泄程度依赖于腺上皮细胞扩散进入分泌液中的量，而解离型药物的排泄程度依赖于 pH。