

## 水杨酸盐药物动力学的临床意义（连载之四）

L.N.Sansom (南澳大利亚技术学院药学系主任讲师)

药物动力学可阐述为检验药物在体内经时变化的过程。它涉及到摄取（吸收）、分布（蛋白与组织结合）以及消除（肝、肾）诸因素间的关系。

任何药物在任一给定时间，血液或血浆中的药物浓度都是这三种因素（吸收、分布及消除）相互作用的结果。研究药物浓度与效应间的关系称为药效学，而药物浓度与效应相互关系的理论知识是药物动力学研究的前提。

药物应用到人体时，能从给药部位转运至作用部位。但同时药物也分布至那些将其从体内消除的所有其它组织包括肝和肾器官。

一种药物应用后，其摄入率大于它的消除率时，药物在血中和组织中的浓度就升高，有时足够引起治疗效应或毒性反应。最后消除速率大于摄入速率，药物浓度下降，多数情况下（可逆性作用的药物）效应减低。因而，为了最佳给药，不仅需要掌握有关药物吸收、分布和消除机理的知识，而且同样需要了解这些过程的药理学知识。

对于那些在生物相效应为药物浓度的函数关系的药物来说，有两个原因导致治疗失败——不是药物浓度太低就是太高。

在这两种限度之间存在一个治疗成功的区域，称为“治疗橱窗”（therapeutic Window）。由于难以测得药物在生物相的浓

度，故用测定药物在方便的部位如血液或血浆中的浓度来代替。于是，一种最佳的给药方案即定义为在“治疗橱窗”之内可以维持药物的血浆浓度。

阿司匹林用于三种主要目的：即抑制血小板机能、镇痛和抗炎作用。镇痛和抗炎效应与水杨酸盐浓度有关，而对于选择性血小板抑制作用所需的剂量也已作了研究。

通常认为，用于镇痛的水杨酸盐治疗浓度大致在 25~100mg/L，而用于抗炎作用的浓度在 150~300mg/L（见图 1）。当血浆浓度超过 500mg/L 时，通常可发生水杨酸盐严重中毒，因此在治疗风湿热中，阿司匹林被认为是一种治疗指数相当狭窄的药物。

一种药物应用后有许多因素可影响其血浆浓度：即剂量大小、给药次数、吸收速率、吸收程度、药物在组织内和体液中的分布状况以及消除速率。

由于这些因素决定了药物在体液和组织中的浓度，因此也决定了药物开始发挥作用的时间、作用的强度和持续时间。虽然阿司匹林具有镇痛和抗炎活性，而它的重要代谢产物水杨酸盐，在定量地解释效应机理中显得更为重要，而在本文中提到的水杨酸盐通常指的是水杨酸。阿司匹林抗血小板活性需要完整的分子，因此作用的强弱与阿司匹林的浓度相关。水杨酸则对血小板机能无明显影响。

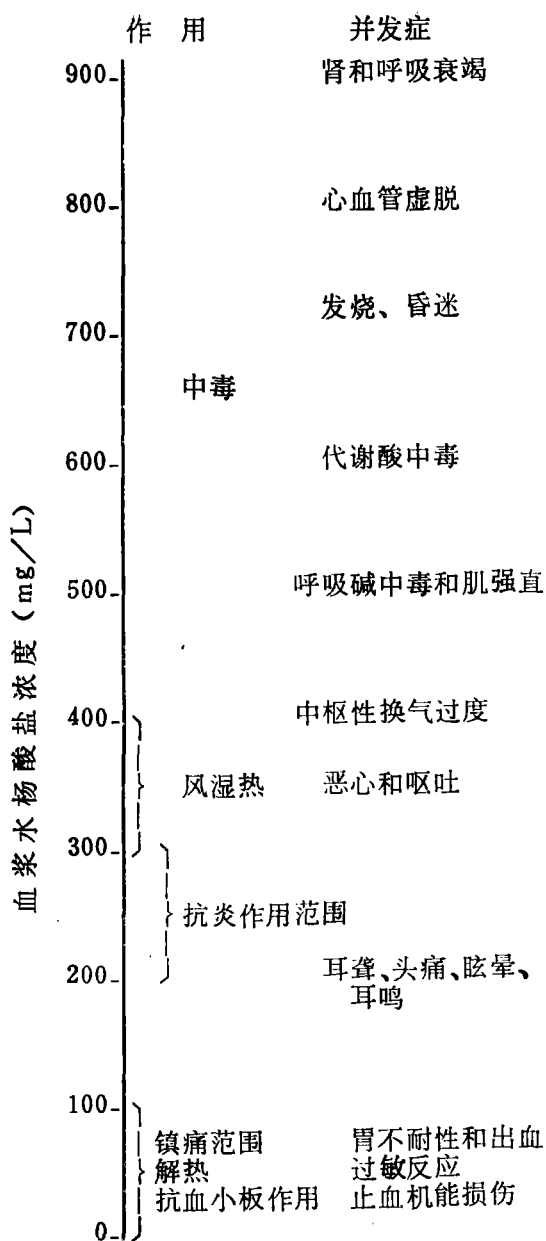


图1 血浆水杨酸盐浓度与作用和并发症的关系

### 吸收

药物吸收越快，峰血药浓度出现的越高和越早。因此在那些需迅速产生作用的情况，快速吸收是有益的，如用于镇痛。然而，长期用药则吸收速度就不太重要。

阿司匹林通常在胃肠道的吸收良好，由于小肠的表面积比胃大，故为吸收的主要部

位。延缓胃排空时间的因素例如食物、情绪、偏头痛发作等均能降低吸收率。因为本品在肠壁和肝脏迅速水解为水杨酸，所以在迅速吸收后即获得较高的阿司匹林血液浓度（图2）。

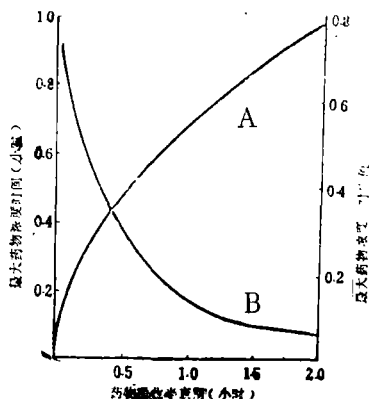


图2 吸收速率对浓度出现时间的影响(曲线A)及阿司匹林在机体中的浓度大小(曲线B)

在吸收之前，药物首先必须溶解于胃肠液中，而且这种溶出过程的速度通常是限速步骤。因而配方设计的类型能显著改变药物吸收的速度（图3）。

阿司匹林的溶液剂吸收最快。而含缓冲剂的配方峰浓度上升比溶液剂较为缓慢，但比常用的阿司匹林片要快得多。少量的缓冲剂可以增加小环境的pH值，以致能较迅速地溶解。

肠溶衣配方剂型的使用就是由于抑制阿司匹林在胃内释放而尽量减少胃的不舒适。此类产品开始吸收受到胃排空时间的影响，因此吸收差异很大。故此类产品仅适用于长期治疗。

缓释制剂能使阿司匹林持续释放数小时，且可使胃血液的损失减到最低，又可减少服药次数，故可提高长期服用阿司匹林病人的遵从性。

必须认识到，肠溶衣片及缓释制剂引起水杨酸中毒，在病人治疗中又出现一些新的问题。最近报道了一例大量应用肠溶衣片而引起死亡的病例，该病人在出院时其血中水

杨酸盐的浓度是适当的，但由于留在胃中的片剂随后释放出药物，从而导致心血管衰竭。应告诫医生们在某些病例中存在着这种可能性。

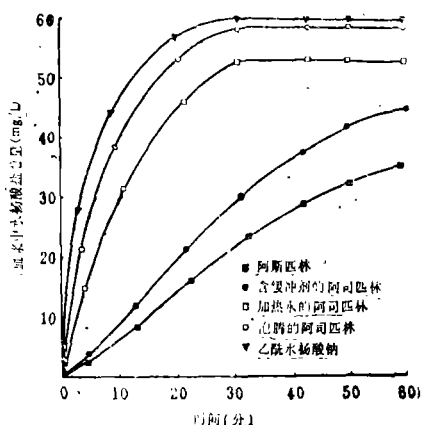


图3 口服阿司匹林不同制剂吸收后的血浆水杨酸盐总浓度。各种情况的总剂量相当于640mg阿司匹林。

### 代谢

阿司匹林在肠壁、肝脏和红血球中迅速水解为水杨酸。阿司匹林口服后经过首过效应的代谢作用，是一个摄取率为中等的药物，约有60%的吸收剂量以原型到达体循环。迅速吸收的配方制剂即能获致较高的阿司匹林浓度。

阿司匹林在体内的半衰期为15~20分钟，服用后约90分钟，就检测不到其浓度（图4）。阿司匹林的水解产物水杨酸是通过肾排泄和肝脏生物转化而消除（图5）。

水杨酸在体内的消除速率是所有相平途径消除速率的总和。水杨酸和水杨酚基葡萄糖醛酸的形能力有限，以致在较高的水杨酸浓度时即呈饱和，即这两种化合物的形成到达极限速率，表现出零级过程（与浓度无关）。

水杨酸在尿中的消除速率，水杨酰基葡萄糖醛酸和龙胆酸的增加与水杨酸盐浓度的增加呈线性关系，基本是一级过程。

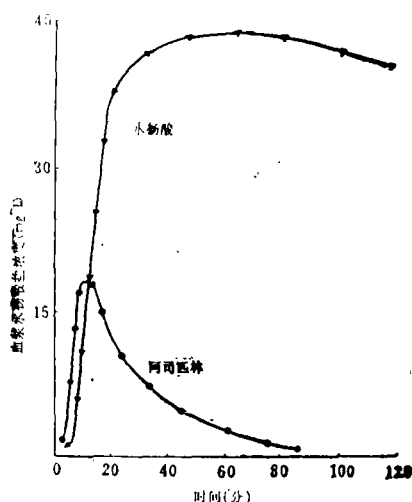


图4 口服650mg阿司匹林溶液后阿司匹林(·)和水杨酸(▽)的血浆浓度

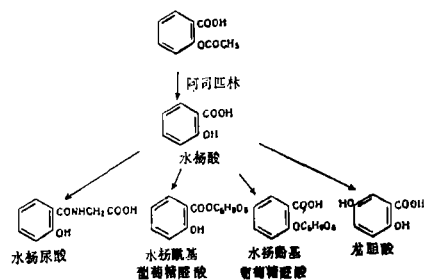


图5 阿司匹林在人体中的生物转化

在低剂量（300~400mg）时，约90%的水杨酸盐主要形成水杨酸和水杨酚基葡萄糖醛酸化合物而消除，这是主要的消除方式。然而，在大剂量时上述消除途径达到饱和，而线性途径显得更为重要。

因此水杨酸盐的消除率是与剂量有关的动力学，当增加阿司匹林的剂量时，其血药浓度并非成比例增加，例如，当剂量从65mg/Kg增加至100mg/Kg时，其水杨酸盐浓度增加3倍。因而，消除半衰期也随剂量的增加而延长。

当应用小剂量时，无任一消除途径饱和，而半衰期约为3小时。当剂量增大时，其半衰期增加至15~30小时（图6）。

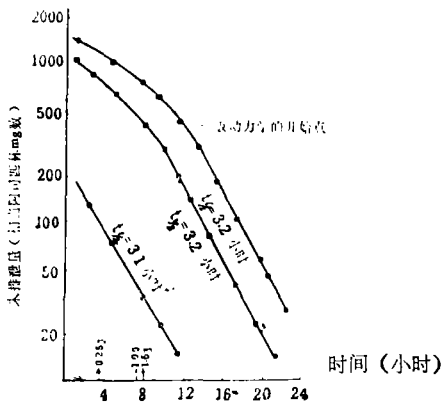


图6 一名22岁男性正常成人水杨酸盐的消除与剂量呈函数关系。服用阿司匹林的剂量分别为0.25、1.0和1.5g。时间横坐标上的箭头表示消除50%的剂量所需要的时间。

鉴于随着剂量加大而半衰期延长的原因故对于缓慢长期用药的病人，开始治疗后5~7天仍不能获致稳态水杨酸盐浓度。近来研究表明，对于长期用药的病人，水杨酸盐可诱发其本身代谢为水杨尿酸，随后其血浆浓度降低。

水杨酸的肾排泄包括肾小球滤过、近曲小管主动分泌、肾小管被动分泌和肾小管的被动重吸收。因为水杨酸为一种弱有机酸，其重吸收的机制对尿的pH改变很敏感(图7)。

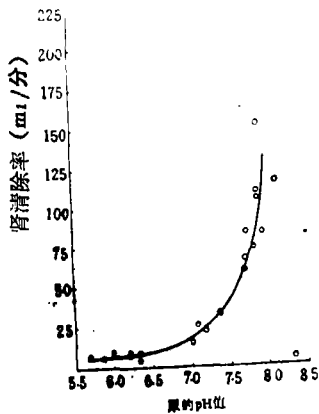


图7 尿pH与游离水杨酸肾清除率的关系

尿pH升高结果使水杨酸盐肾清除率增加，从而导致水杨酸盐机体的总清除率增加。以本品血清浓度大约为200mg/L计，当

尿pH从5增至8时，结果使游离水杨酸在尿中水杨酸盐总量的百分率从5%增加至80%。

制酸剂与阿司匹林合并应用足可使尿pH值升高而增加了水杨酸盐的清除率，并使血清水杨酸盐浓度降低30~70%。

## 分布

水杨酸盐在体内的分布取决于其与血浆蛋白结合(主要为白蛋白)和组织结合的程度。

通常用表观分布容积(V<sub>d</sub>)来描述一种药物血管外分布的程度，其关系可用下式表示：

$$V_d = V_p + V_T$$

此处V<sub>p</sub> = 血浆容积

V<sub>T</sub> = 细胞外液容积

$\alpha_p$  = 血浆中游离部份

$\alpha_T$  = 组织中游离部份

因此改变 $\alpha_p$ 和/或 $\alpha_T$ 会引起V<sub>d</sub>的改变，从而药物在血浆中的总浓度随之改变。

多数药物超过治疗浓度范围时，血浆蛋白和组织蛋白结合的程度保持恒定。因为只有游离的、不结合的药物才能分布到组织中，血浆蛋白结合程度的任何减少将导致分布容积的增加。但是，水杨酸盐的血浆蛋白结合则随血浓度增加而减少。结果使得其分布容积随剂量的加大而增加。在低蛋白血症的病人(急性类风湿性关节炎病人常伴此症)中也发现类似效应。

这种分布容积的变化意味着一定的血浆水杨酸盐浓度当应用大剂量后(如中毒剂量)或病人蛋白结合已发生改变时，药物在体内的量要比应用较小剂量另一个体的同样浓度或白蛋白浓度正常的人大得多。

当本品超过剂量时，尽管此时血浆水杨酸盐浓度相当低，但病人可出现临床不适症状。

水杨酸盐可以透过胎盘，同时已观察到产妇在分娩前服用水杨酸盐可导致新生儿出

血机能障碍的现象。

## 小 结

### 药物相互作用的临床意义

(a) 抗凝剂——大剂量阿司匹林 (> 2 g/天), 可能导致抗凝作用丧失。

(b) 尿液碱化剂——水杨酸盐的肾清除率的增加, 可导致血清水杨酸盐浓度减低。

(c) 氨甲喋呤——可减少氨甲喋呤的清除率。

(d) 丙戊酸——增加游离的(活性的)丙戊酸盐浓度。

(e) 丙磺舒、丙磺唑酮——大剂量水杨酸盐可抑制促尿酸尿排泄药的活性。

(f) 皮质类固醇——可增加水杨酸盐的代谢清除率, 以致水杨酸盐浓度减低。

(g) 口服降血糖药——阿司匹林可增加其降血糖效应。

有关水杨酸盐的蛋白结合置换的相互作用常有报道, 但其临床意义不大。

1、在急需给药时, 应用吸收迅速的配方制剂可获得较高的阿司匹林和水杨酸浓度。肠溶衣片和缓释制剂较适合用于风湿性病证的长期疗法。

2、由于复杂的药物动力学和大量的个体间差异, 因而监测水杨酸盐血浆浓度将有助于临床评价药物的功效和毒性。

3、在超剂量的情况下, 由于血浆较高水杨酸盐浓度造成的分布容积增加将使血浆水杨酸盐发生错误。

4、对于长期应用的病人, 由于代谢诱导可使水杨酸盐的稳态血浆浓度显著减低。

5、缓慢治疗的病人, 用药5~7天后可达稳态血浆水杨酸盐浓度。

6、药师应监督使用大剂量的病人的中毒指症。听觉症状如耳鸣和/或耳聋通常是毒性症状的先兆。然而, 局部听觉丧失的病人可能未注意到耳鸣。

[AJP《澳大利亚药学杂志》64,(757): 295~299, 1983 (英文)]

苏开仲译 张紫洞校

## 硝苯吡啶：两个新用途

Christoper SC (美国, 落基山药物谘询中心副教授)

硝苯吡啶(Nifedipine 心痛定)是一种钙通道阻断剂, 常用于治疗血管痉挛型和慢性稳定型心绞痛。与异搏停不同, 本药具有较强的外周血管扩张作用而对心肌收缩力影响极小, 因此已试用于治疗高血压、肺动脉高血压、肺水肿、充血性心力衰竭。最新研究表明硝苯吡啶治疗高血压急症和雷诺氏现象也取得较好疗效, 本文介绍这两者新用途。

硝苯吡啶口服或舌下给药, 每次10~20mg可迅速而平稳地降低高血压危象患者

的血压。一组25例患者观察结果表明, 给药后10分钟即出现明显降压作用, 30~40分钟达到最大效果, 并可维持至少90分钟。用氩-133示踪测定, 5人中的4人在用药后脑血流量增加, 而测定5名静注可乐宁患者的脑血流量却下降28%。另一组18例高血压危象患者用硝苯吡啶治疗也得到类似的结果, 一次口服20mg后1~5分钟起效, 20~30分钟达到高峰, 平均舒张压从122mmHg下降到86mmHg, 平均收缩压从220mmHg下降到150mmHg。