

· 综 述 ·

航天微重力条件下药物的药动学变化研究进展

陈彩凤^{1,2}, 顾 明^{2,3}, 薛 瑞², 张 杨², 李 硕², 李劲草², 张有志², 李 迎^{1,2}

(1. 云南中医药大学中药学院, 云南 昆明 650500; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850; 3. 贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: 航天微重力对药物的药动学特性产生重要影响, 可能导致不可预知的药效和安全性变化。迄今, 人类对空间药动学的研究几近于零, 空间上的用药仍然以地面用药规律为指导, 药物体内过程的研究主要采用地面模拟实验来实现。本文主要综述目前国内外航天微重力环境中药物的药动学变化研究进展, 如微重力条件下药物吸收、分布、代谢和排泄的变化及影响药动学性质的生理变化等, 为航天医学及航天合理用药提供数据支撑和理论指导。

关键词: 航天; 微重力; 药动学; 生理变化

中图分类号: R969.1, R859

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)05-0393-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.05.010

“神州十二号”载人飞船成功发射, 显示了中国载人空间站的研究进入了新时代。航天微重力影响人体生理机能的相关研究越来越重要。微重力、强辐射、禁闭、隔离、极端温度和座舱压力等高危的宇宙环境对人身健康可能产生多维影响, 最常见的有睡眠障碍、太空运动病、疼痛、过敏和鼻窦充血等^[1]。为保障宇航员的身心健康及航天任务的正常进行, 宇航员往往需必要的药物治疗。在空间站期间, 航天员经常服用的药物包括助眠剂、止痛药物、抗过敏药物和抗晕动病药物等^[1-2], 但以地面用药规律指导航天用药不能保证其安全性及有效性。为此, 必须更详细地了解微重力下药物的药动学和药效学特征。本文综述微重力下药物吸收、分布、代谢、排泄的变化及影响药动学性质的机体生理变化, 为航天员合理、安全、有效用药提供参考和指导。

1 微重力条件下药物药动学的变化

1.1 吸收的变化

吸收是药物进入血液循环的关键环节, 在微重

力作用下, 药物在航天员体内的吸收可能受到多重因素影响, 如太空环境因素、航天员生理因素和药物因素等。目前, 空间用药主要以口服为主, 在强辐射、低(缺)氧和失重等太空高危环境中, 由于重力与黏滞力的无量纲比率显著降低, 药物颗粒大小和密度对空间微重力的影响非常微弱, 导致口服药物在胃肠道的传输速率增加, 从而使药物在胃肠道的吸收过程产生变化^[2]。此外, 微重力条件下, 药物稳定性和生命机体的生理状态将受到不同程度的影响, 航天员生理因素变化是影响药物体内吸收的非常重要的因素, 如胃肠道的生理状态及肠道微生物状态等。地面模拟和飞行研究表明, 重力缺失会导致胃肠道蠕动减慢, 使胃排空随机性增加; 此外, 空间运动病可通过抑制胃运动来改变胃排空^[3]。胃排空的延迟导致药物胃内滞留, 影响药物在胃及肠道内的吸收。刘倩等^[4]采用 Morey-Holton 尾吊大鼠研究微重力条件下阿莫西汀(ammoxetine)体内药动学过程。对比正常重力条件与微重力条件下口服阿莫西汀的药动学参数发现, 相对于常压条件, 微重力组阿莫西汀峰浓度(peak concentration, C_{max})增加 3.8 倍, 药时曲线下面积(area under curve, $AUC_{(0-t)}$)增加 3.0 倍, 相对生物利用度为 398.2%, 这可能与微重力导致的胃排空减慢有关, 胃排空的延迟使阿莫西汀在胃内滞留时间延长, 增加其在胃内的吸收。Polyakov 等^[5]研究了维拉帕米(verapamil)、普萘洛尔(propranolol)和乙胺噻嗪(ethacizine)在正常重力条件和微重力状态下的药

基金项目: 国家自然科学基金(81741135)

作者简介: 陈彩凤, 硕士研究生, 主要从事生物药剂学和药动学研究, E-mail: ccf11_11@163.com; 张有志, 研究员, 主要从事抗抑郁等精神类药物评价和心理认知研究; 李 迎, 副研究员, 主要从事生物药剂学和药动学研究。

通讯作者: 张有志, E-mail: bcczyz@163.com; 李 迎, E-mail: liying.sky@126.com

动力学变化。结果显示,在微重力状态下乙胺嘧啶的 $C_{\max}$ 和 $C_{\max}/AUC_{(0-\infty)}$ 较正常重力条件下显著降低,而维拉帕米和普萘洛尔则无明显变化;在微重力下维拉帕米和乙胺嘧啶相对生物利用度显著高于正常重力条件,而普萘洛尔基本无变化;维拉帕米和普萘洛尔的相对吸收率显著升高,乙胺嘧啶显著下降。由此表明,在微重力下不同的药物可能具有不同的药动学特征的变化。Kohn 等^[6]研究了微重力下利多卡因(lidocaine)对膜流动性影响的变化。结果显示,膜流动性变化可能会对微重力下疏水和两亲性物质的吸收产生影响。相比正常重力下,微重力下利多卡因对膜流动性的增加作用较小。肠道微生物对调节肠道功能具有重要作用,参与肠道内各种物质的消化和吸收^[7]。美国宇航局为期 1 年的双胞胎太空飞行研究组通过粪便拭子评估了胃肠道微生物群落^[8]。结果表明,地面受试者的微生物群丰富度始终高于太空飞行受试者,但两者在香农-威纳指数(Shannon-Wiener index)方面无显著差异。同一受试者不同时间点样本分析结果显示,太空飞行受试者不同时间点的样本微生物群落及功能基因含量具有显著性差异,而在地面受试者不同时间点的样本则未见明显差异。模拟空间环境因素研究小鼠肠道菌群的变化发现,在不同空间环境下,小鼠肠道菌群的种类组成和功能产生显著变化,这些变化会打破原有的微生物稳态而影响药物在胃肠道的吸收^[9-10]。

Liang 等^[11]研究微重力条件下莫西沙星(moxifloxacin)在大鼠体内代谢过程。结果表明,大鼠 iv 给予莫西沙星后,正常组和微重力组 AUC 和 $T_{\max}$ 等药代参数均无统计学差异;但口服给药后,微重力组 AUC 和半衰期(half life, $t_{1/2}$)与正常组具有显著性差异,其中微重力组 AUC 比正常组降低 46.7%。Wu 等^[12]在研究抗晕动病药物东莨菪碱凝胶剂时发现,微重力条件下东莨菪碱口服生物利用度低且多变,将其制成透皮贴剂后吸收缓慢且作用时间延长,避免了药物在肝的首过效应,获得了更高的生物利用度。由此表明,在微重力作用下,剂型和给药途径也会对药物吸收产生影响。同时,航天员在空间饮水量和药物在胃内的随机定位等也会影响药物的吸收。

1.2 分布的变化

药物从血液向组织器官分布的速度取决于器官血流量和组织器官亲和力。在微重力影响下,机体体液和血流重新分布,使各组织器官血流量相对于地面出现增多或减少现象,影响在各组织器官的药物分布^[2]。此外,药物吸收入血后,与血浆蛋白结

合程度是影响药物在机体分布的一个非常重要的因素,只有游离型药物才能从血液向组织转运。大量研究表明,长期处于微重力作用的机体,其体内血浆蛋白的浓度和功能均发生变化^[3,13],使药物与血浆蛋白结合率发生改变,直接影响药物在组织器官的分布,从而导致体内药物疗效改变或产生不良反应。纪安来等^[14]研究微重力环境对大鼠血浆蛋白质的影响,发现 18 个与微重力相关的特异性血浆蛋白,其中在微重力早期,有 6 个相对分子质量较小的蛋白表达呈上调趋势,12 个相对分子质量较大的蛋白表达则逐渐下调;在微重力后期,该 18 个蛋白表达均呈回归趋势。由此表明,微重力显著影响大鼠静脉血浆蛋白,可能会使机体内药物与血浆蛋白的结合率发生改变。Larina 等^[15]对 29 名在国际空间站执行长期任务的航天员的血浆进行蛋白质组学分析显示,航天员飞行 2 周血浆蛋白总量显著下降,但随飞行时间延长血浆蛋白又上升至飞行前水平;在着陆后第 1 和第 7 天,白蛋白分别下降至飞行前的 91% 和 92%, α_1 -酸性糖蛋白 1 分别下降至飞行前的 65% 和 62%。由此表明,不同蛋白质受空间环境的影响不同。多项航天及模拟微重力模型研究表明,随着飞行时间的延长,白蛋白可恢复至或接近飞行前水平^[15-16]。由此推测,与白蛋白密切结合的药物的分布可能不受微重力的影响或影响较小。

有研究报道,航天飞行可诱导转运蛋白表达及膜流动性变化,从而影响药物跨膜扩散和转运蛋白的活性^[3]。P-糖蛋白是一种依赖 ATP 的药物转运蛋白。微重力状态下,在缓慢生长的人成纤维细胞中 P-糖蛋白的表达增加 2.3 倍^[17]。阿哌沙班(apixaban)是 P-糖蛋白的底物,用于治疗航天员颈静脉血栓,P-糖蛋白表达的变化可能改变阿哌沙班的疗效或产生毒性^[18]。此外,脑内存在多种转运蛋白和酶,包括葡萄糖、胆碱、氨基酸和神经递质转运蛋白及 P-糖蛋白,影响药物在脑内的分布^[19]。血脑屏障上的转运蛋白可将其底物药物排除,并限制其进入大脑。如机体暴露于航天环境,脑内 P-糖蛋白功能障碍可改变多种药物的脑渗透性,这可能导致药物对中枢神经系统作用的改变或增加不良反应^[20]。

微重力作用下机体体内药物分布在多种因素作用下发生显著变化,除器官血流量和血浆蛋白外,细胞屏障和药物因素等对微重力条件下机体内药物的分布也会产生重要影响。

1.3 代谢的变化

肝是体内能使药物发生生物转化的主要器官。

肝细胞内质网上含有丰富的药物代谢酶,如细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 单加氧酶、黄素单加氧酶和结合酶等^[21]。研究表明,暴露于空间飞行和模拟微重力环境中的动物,其肝大小、药物代谢酶的表达或活性及酶含量均发生变化,可能使药物在体内的生物转化发生显著变化,导致航天飞行期间药物暴露显著增加或减少,进一步导致药物失效或毒性增加^[2,12,22]。

CYP450 酶在药物代谢中起关键作用。Moskaleva 等^[23]研究在 Bion-M1 生物卫星飞行 30 d 和地面对照组小鼠肝内 CYP450 酶的含量。研究结果显示,与地面对照组相比,飞行 30 d 组小鼠肝内 CYP2C29, CYP2E1 和 CYP1A2 含量发生显著变化;着陆 7 d 后小鼠肝内 CYP2C29 含量下降至初始水平,而 CYP2E1 仍保持较高水平。李玉娟等^[24]将大鼠尾悬吊 3, 7, 14 和 21 d 模拟微重力效应,研究大鼠肝微粒体中 CYP1A2 蛋白和 mRNA 表达水平及活性变化。结果表明,模拟微重力 14 d 大鼠肝微粒体中 CYP1A2 蛋白和 mRNA 表达及活性显著升高,但 21 d 后各指标有恢复至正常组的趋势。上述研究结果提示,微重力环境下肝内 CYP450 酶各亚型的变化趋势并不一致甚至相反,进而增加了空间药物代谢的复杂性。CYP450 酶活性或表达和含量的改变意味着药物消除、前体药物活化或毒性代谢物的形成均可能不同,可能会导致药物代谢程度、方向及代谢途径发生改变。陈博等^[25]采用模拟微重力模型研究龙血素 B 在肝的代谢特征。结果显示, CYP1A2, CYP2C11, CYP2D1 和 CYP3A2 均参与了龙血素 B 的代谢,相对强度依次为 CYP3A2>CYP2C11>CYP2D1>CYP1A2; 与常压对照组相比,龙血素 B 在悬尾 3 和 14 d 大鼠肝内的消除显著增加,且代谢物发生改变,这些可能与微重力对大鼠肝中 CYP450 亚型表达的影响有关。Polyakov 等^[5]利用微重力模型研究了部分心血管药物的药动学特性。结果表明,在微重力下,普萘洛尔和维拉帕米 $t_{1/2}$ 显著降低,乙胺噻嗪 $t_{1/2}$ 显著增加;维拉帕米清除率 (clearance, *Cl*) 变化不明显,普萘洛尔和乙胺噻嗪 *Cl* 显著升高;这些药物体内药动学参数的变化可能与微重力下肝内多种酶的变化相关。Zhang 等^[26]采用模拟微重力模型研究叶酸在 SD 大鼠体内代谢酶表型和药动学变化。结果显示,在模拟微重力 21 d 后,叶酸在体内 *Cl* 略升高,但无显著性差异;在模拟微重力 28 d 后, $t_{1/2}$ 明显增加;对不同组织中酶水平分析显示,亚甲四氢叶酸还原酶在肝组织中变化不明显,而在肾组织中显著增加;胱硫醚 β 合酶

和蛋氨酸合成酶在肝及十二指肠组织中明显增加。由此表明,在微重力下不同药物在体内的代谢变化过程不同。最近有研究表明,航天飞行可能增加甘油三酯肝储存,改变脂质代谢稳态^[27]。此外,ATP 结合盒转运蛋白的表达和某些跨膜蛋白和离子通道的活性在真实和模拟微重力条件下也会发生变化^[28]。这些变化同样可能导致药物代谢的改变,显著增加或减少航天飞行期间药物的暴露或毒性。

除肝外,肠道在药物代谢中也起着重要作用。微重力作用下的微生物群落改变也可能引起肠道代谢酶的变化,导致肠道药物代谢过程发生变化^[12]。Liu 等^[29]研究模拟微重力下大鼠肠道蛋白和肠道代谢酶时发现,与正常组相比,模拟微重力组大鼠肠道组织 CYP1A2、CYP2D1、CYP3A2 和乙酸脱氢酶 1 表达显著降低,谷胱甘肽 S-转移酶显著上调, CYP2E1 表达无显著变化,表明微重力显著影响大鼠肠道蛋白和代谢酶的表达和活性,这可能会改变药物在微重力下的疗效或安全性。此外,微重力作用下药物在皮肤和肺等的代谢也可能发生改变。

1.4 排泄的变化

药物及其代谢产物主要经肾以尿液形式排出体外,其次经胆汁以粪便形式排出。从 20 世纪 70 年代早期开始,人们就开始研究肾对太空条件的适应性。有研究表明,暴露在模拟微重力环境下,大鼠肾组织显示肾小球萎缩、间充质水肿和肾小管变性^[30]。此外, Pavlaku 等^[31]发现,氧化应激环境和由辐射暴露引起的线粒体功能障碍导致多层次肾损伤,影响肾小管和肾小球的完整性及微血管和大血管的功能,显著影响药物排泄。陈博等^[32]采用模拟微重力条件研究大鼠 ig 给予龙血素 B 后的体内排泄情况。结果显示,与正常对照组相比,微重力组大鼠尿液、粪便和胆汁中龙血素 B 的排泄量均增加,胆汁中的排泄量最大差值出现在给药后 4 h,尿液在给药 12 h 后出现排泄量明显增加,这可能引起龙血素 B 在微重力下大鼠体内蓄积和消除缓慢;微重力组血药浓度在 4 h 后出现第二峰值,产生重吸收,这可能与微重力状态下引起的肾损伤、肾血流重新分布以及肾血浆蛋白变化有关。邓力等^[33]研究紫檀芪在 21 d 吊尾大鼠体内的排泄规律时发现,与正常组相比,其在吊尾大鼠尿液和粪便中的排泄速度较快,给药 72 h 后在尿中的累积排泄量为 $(4.39 \pm 0.83) \mu\text{g}$,粪排泄量为 $(3.83 \pm 0.69) \mu\text{g}$,分别是正常组的 2 倍和 1.8 倍,这可能与微重力下肾血流量、肾功能和胆汁排泄等发生变化有关。

综上所述,微重力状态下的药物排泄受多重因素影响,包括肾功能、肾血流量和胆汁等。迄今,微重力对药物排泄的影响研究数据较少,除肾和胆汁,药物排泄还可能受到肠道、肝及药物剂型和稳定性的影响。

2 微重力状态下机体的生理变化

2.1 血流动力学变化

重力在流体分布中起重要作用,航天员最初的体液转移在发射前的仰卧姿势或腿抬高至胸腹平面时已出现,在之后的飞行中,心输出量持续增加,上身动脉及静脉扩张,体液发生头向转移,使机体体液从身体下部转移到身体上部^[34-38]。Ogoh 等^[39]研究了成年男性长期低卧床休息的全脑血流动力学反应。结果表明,卧床 30 d 后椎动、静脉血流基本不变,颈内动、静脉血流出现明显下降,而 57 d 后颈内动脉血流恢复到基线水平。这些变化是由于长期低卧床休息导致的动、静脉中大脑前后循环之间的异质性脑血流反应。由于药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程与血流动力学密切相关,微重力作用下导致的这些血流动力学变化,可潜在地影响药物吸收、分布和消除的速率和程度,增加航天员用药安全的不确定性。

2.2 肌肉和骨丢失

在微重力作用下,肌肉和骨骼所受的引力比地球小。在太空飞行中,肌肉及骨骼的重量和力量都会减少。有研究显示,氧化应激及其他应激可导致暴露于微重力的机体骨矿化和肌肉质量丧失及躯干肌肉萎缩^[40-41],使体内肌肉和骨骼系统所有组成部分均发生变化。Hackney 等^[42]报道,航天员在太空长期飞行后,手臂和大腿力量及肌肉体积等出现不同程度的损失,其中臂力、腿力损失分别高达 20% 和 35%。微重力作用导致的肌肉和骨骼的损失不仅影响航天员的表现和飞行后的直立状态,也可能会影响药物的组织分配和结合,可能降低药物原有的疗效与安全性。

2.3 免疫功能失调

研究表明,航天飞行过程可导致人体免疫功能失调^[43]。在国际空间站为期 6 个月的 23 名宇航员,在航天飞行期间,外周血单个核细胞对有丝分裂原刺激产生的干扰素 γ 、白细胞介素 5、白细胞介素 6、白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 持续减少^[44]。人体免疫功能失调会改变机体每个器官原有的平衡,

进而影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等药动学过程。例如,微重力环境引起的免疫系统不良反应可影响单克隆抗体的清除,而单克隆抗体可通过调节 CYP450 酶活性改变药物的代谢过程^[45-46]。此外,微重力环境引起的免疫反应的改变可能与航天员的超敏反应症状有关^[47],并可增加其对药物超敏反应的风险。

3 结语

在空间站微重力环境下长期工作和生活,需要更全面地了解药物在太空环境中人体的药动学特征,以精确预测疗效和安全性好的药物,改善对宇航员的治疗效果。在轨飞行过程中,机组人员暴露于微重力、辐射、昼夜节律及气体改变的特殊环境中,导致生命机体血流动力学、胃肠道运动功能、肠道微生态、免疫功能和肝代谢酶等的改变,引起药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等药动学过程发生变化,进而增加药物疗效的不确定性,甚至出现相反的效果。近年来,虽然对阿莫西汀等一些常用药物在正常重力和微重力条件下的药动学参数进行了研究(表 1),但关于太空药动学的数据很少,在空间上可安全有效使用的药物也非常有限。对乙酰氨基酚、东莨菪碱和安替比林是仅有的在空间上进行过药动学研究的药物,且其药动学性质在不同受试者之间及同一受试者的不同试验时间之间差异很大^[1-2]。

航天飞行期间发生的生理变化会改变药物的功效和安全性。生理变化可能与飞行时长、飞行深度和宇宙环境有关,应针对不同时长模拟微重力环境及其他模拟空间环境来深入研究机体所发生的生理变化,例如胃肠功能、肝肾功能、血流动力学和膜流动性等。大量的辐射照射可能会改变药物的稳定性进而改变药物的作用,因此应针对宇宙环境寻找提高药物空间稳定性的方法。更重要的是,传统的假设和地面规律可能不能直接应用于空间药动学和药效学研究,深入的空间药动学和药效学研究有助于更好地预测更长飞行时间任务中服用药物的药动学待征和药效,如基于其受体结合或主要消除途径的预期变化调整剂量,并最终改善治疗效果。基于宇宙环境的特殊性,药物制剂的研究应倾向于依从性更大、安全性更高的技术,如改变用药方式或给药剂型。具有缓控释、靶向作用的经皮给药制剂是提高空间用药安全性和有效性的优势剂型。

表 1 正常重力和微重力条件下一些常用药物的药动学参数

药物	环境	药动学参数						参考文献
		$t_{1/2}/h$	T_{max}/h	$C_{max}/\mu g \cdot L^{-1}$	$AUC_{(0-t)}/\mu g \cdot h \cdot L^{-1}$	$AUC_{(0-\infty)}/\mu g \cdot h \cdot L^{-1}$	$V_d/L \cdot kg^{-1}$	$Cl/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$
阿莫西汀	正常	3.8±1.0*	0.9±0.8	186.2±44.2	994.2±352.8	1071.6±336.7	56.1±21.1	10.0±2.9
	微重力	2.5±0.9	1.0±0.8	901.6±525.7*	901.6±525.7*	4052.5±2189.1*	9.1±3.6**	2.7±0.9**
维拉帕米	正常	4.0±0.5	2.38±0.35	50.9±14.8	199.6±53.6	263.4±64.2	3018.4±993.4	504.4±123.3
	微重力 7 d	3.26±1.10	2.63±0.42	57.9±11.5	195.0±33.8	267.0±55.3	1409.8±347.2	386.6±64.6
普萘洛尔	正常	5.9±0.6	0.91±0.16	70.9±15.4	268.1±37.7	448.9±64.8	1630.6±197.6	206.4±30.2
	微重力 7 d	5.0±0.6	0.92±0.17	67.0±6.20	254.5±28.2	392.9±51.3	1498.4±146.8	233.7±35.6
乙胺嘧啶	正常	6.7±1.6	1.56±0.20	63.7±7.6	255.3±28.3	571.6±84.6	1627.9±177.4	212.6±36.0
	微重力 7 d	10.0±0.10	1.89±0.30*	49.9±4.2*	206.3±17.0*	663.3±81.4	2263.2±204.7*	165.1±15.7
莫西沙星(注射)	正常	1.79±0.34	-	-	2.14±0.25	-	1.79±0.34	2.37±0.29
	微重力	1.45±0.3	-	-	1.81±0.54	-	4.44±1.11	3.10±1.4
莫西沙星(口服)	正常	2.24±0.74	0.65±0.27	1.65±0.71	5.82±1.6	-	-	1.85±0.56
	微重力	1.60±0.3	0.40±0.17*	1.61±1.4	3.10±0.89**	-	-	3.43±0.87**
叶酸	正常	2.37±0.53	0.92±0.39	97.23±24.04	341.36±45.05	541.89±52.38	0.016±0.008	0.001±0.0006
	微重力 21 d	2.43±0.60	2.14±2.08*	43.7±18.51*	263.89±150.3*	283.8±77.15*	0.005±0.003*	0.002±0.0005
	微重力 28 d	5.99±3.38*	0.89±0.68	47.8±11.95*	272.18±23.3*	308.098±43.79*	0.009±0.003*	0.002±0.0004

$t_{1/2}$: 半衰期; T_{max} : 达峰时间; C_{max} : 峰浓度; $AUC_{(0-\infty)}$: 血药浓度时间曲线下面积; V_d : 表观分布容积; Cl : 清除率; -: 未明确. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与正常组相比.

参考文献:

- [1] Wotring VE. Medication use by U.S. crewmembers on the International Space Station[J]. *FASEB J*, 2015, 29(11): 4417-4423.
- [2] Eyal S, Derendorf H. Medications in space: in search of a pharmacologist's guide to the Galaxy[J/OL]. *Pharm Res*, 2019, 36(10): 148 (2019-08-14) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414302/>. DOI: 10.1007/s11095-019-2679-3.
- [3] Eyal S. How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space?[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(5): 353-356.
- [4] 刘倩, 郑增娟, 吴红云, 等. 阿莫西林在模拟失重大鼠体内检测方法建立及药代动力学研究[J]. 国际药学研究杂志 (*Journal of International Pharmaceutical Research*), 2018, 45(11): 870-874.
- [5] Polyakov AV, Svistunov AA, Kondratenko SN, *et al*. Peculiarities of pharmacokinetics and bioavailability of some cardiovascular drugs under conditions of antiorthostatic hypokinesia[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 168(4): 465-469.
- [6] Kohn FPM, Hauslage J. The gravity dependence of pharmacodynamics: the integration of lidocaine into membranes in microgravity[J/OL]. *NPJ Microgravity*, 2019, 5: 5 (2019-03-06) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854420/>. DOI: 10.1038/s41526-019-0064-5.
- [7] Siddiqui R, Akbar N, Khan NA. Gut microbiome and human health under the space environment[J]. *J Appl Microbiol*, 2021, 130(1): 14-24.
- [8] Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, *et al*. The NASA Twins Study: a multidimensional analysis of a year-long human spaceflight[J/OL]. *Science*, 2019, 364(6436): eaau8650 (2019-04-12) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975860/>. DOI: 10.1126/science.aau8650.
- [9] Jiang P, Green SJ, Chlipala GE, *et al*. Reproducible changes in the gut microbiome suggest a shift in microbial and host metabolism during spaceflight[J/OL]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 113 (2019-08-09) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399081/>. DOI: 10.1186/s40168-019-0724-4.
- [10] Sun P, Yang J, Wang B, *et al*. The effects of combined environmental factors on the intestinal flora of mice based on ground simulation experiments[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11373 (2021-05-31) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059794/>. DOI: 10.1038/s41598-021-91077-7.
- [11] Liang D, Ma J, Wei B. Oral absorption and drug interaction kinetics of moxifloxacin in an animal model of weightlessness[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2605 (2021-01-28) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510326/>. DOI: 10.1038/s41598-021-82044-3.
- [12] Wu L, B oyd JL, Daniels V, *et al*. Dose escalation pharmacokinetics of intranasal scopolamine gel formulation[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55: 195-203.
- [13] 黄丽丽, 武广霞, 张宇实, 等. 航天失重条件下药动学研究进展[J]. 沈阳药科大学学报 (*Journal of Shenyang Pharmaceutical University*), 2017, 34(5): 436-442.
- [14] 纪安来, 张军, 周金莲, 等. 微重力环境对大鼠血浆蛋白质质谱的影响[J]. 生物技术通讯 (*Letters in Biotechnology*), 2013, 24(2): 230-234.
- [15] Larina IM, Percy AJ, Yang J, *et al*. Publisher correction: protein expression changes caused by spaceflight as measured for 18 Russian cosmonauts[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8570 (2019-06-07) [2021-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171809/>. DOI: 10.1038/s41598-019-43121-w.
- [16] Yan R, Liu H, Lv F, *et al*. Rac1/Wave2/Arp3 pathway mediates rat blood-brain barrier dysfunction under simulated microgravity based on proteomics strategy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5165 (2021-05-13) [2021-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068233/>. DOI: 10.3390/ijms22105165.
- [17] Zhang Y, Lu T, Wong M, *et al*. Transient gene and microRNA expression profile changes of confluent human fibroblast cells in spaceflight[J]. *FASEB J*, 2016, 30(6): 2211-2224.
- [18] Auñón-Chancellor SM, Pattarini J M, Moll S, *et al*. Venous thrombosis during spaceflight[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 89-90.
- [19] Wang Q, Zuo Z. Impact of transporters and enzymes from blood-cerebrospinal fluid barrier and brain parenchyma on CNS drug uptake[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(9): 961-972.
- [20] Li YJ, Huang LL, Deng YL. Investigation on P-glycoprotein function and its interacting proteins under simulated microgravity[J/OL]. *Space: Sci Technol*, 2021, 2021 (2021-06-17) [2021-09-22]. <https://doi.org/10.34133/2021/9835728>.
- [21] Ahmed S, Gul S, Akhlaq M, *et al*. P450 2C19 estimation of polymorphisms in the drug-metabolizing enzyme, cytochrome gene in six major ethnicities of Pakistan[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4442-4451.
- [22] Ray S, Gebre S, Fogle H, *et al*. GeneLab: omics database for spaceflight experiments[J]. *Bioinfor-*

- matix, 2019, 35(10):1753-1759.
- [23] Moskaleva N, Moysa A, Novikova S, *et al.* Space-flight effects on cytochrome P450 content in mouse liver[J / OL]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142374 (2015-11-11) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561010/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0142374.
- [24] 李玉娟, 李盼盼, 孙欣欣, 等. 模拟失重大鼠肝脏CYP1A2的影响研究[J]. 北京理工大学学报(*Transactions of Beijing Institute of Technology*), 2018, 38(7): 766-770.
- [25] Chen B, Guo JJ, Wang SB, *et al.* Simulated microgravity altered the metabolism of lousirin B and the expression of major cytochrome P450 in liver of rats [J / OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1130 (2018-10-12) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369879/>. DOI: 10.3389/fphar.2018.01130.
- [26] Zhang Y, Zhao J, Jing J, *et al.* Effects of simulated weightlessness on metabolizing enzymes and pharmacokinetics of folic acid in SD rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(2): 162-168.
- [27] Jonscher KR, Alfonso-Garcia A, Suhaimi JL, *et al.* Spaceflight activates lipotoxic pathways in mouse liver[J / OL]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0152877 (2016-04-20) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097220/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0152877.
- [28] Anselm V, Novikova S, Zgoda V. Re-adaptation on earth after spaceflights affects the mouse liver proteome[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1763 (2017-08-12) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805685/>. DOI: 10.3390/ijms18081763.
- [29] Liu HY, Guo JJ, Li YJ, *et al.* Investigation on intestinal proteins and drug metabolizing enzymes in simulated microgravity rats by a proteomics method[J / OL]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4391 (2020-09-24) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987831/>. DOI: 10.3390/molecules25194391.
- [30] Hammond TG, Allen PL, Birdsall HH. Effects of space flight on mouse liver *versus* kidney: gene pathway analyses[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4106 (2018-12-18) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30567358/>. DOI: 10.3390/ijms19124106.
- [31] Pavlakou P, Dounousi E, Roumeliotis S, *et al.* Oxidative stress and the kidney in the space environment[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3176 (2018-10-15) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326648/>. DOI: 10.3390/ijms19103176.
- [32] 陈博, 张宇实, 苏靖, 等. 模拟失重效应下龙血素B在大鼠体内的药物动力学及排泄[J]. 北京理工大学学报(*Transactions of Beijing Institute of Technology*), 2017, 37(8): 875-880.
- [33] 邓力, 郑志芬, 欧婉露, 等. 紫檀芪在正常及模拟失重大鼠尿液及粪便中的排泄研究[J]. 航天医学与医学工程(*Space Medicine & Medical Engineering*), 2015, 28(2): 89-93.
- [34] Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, *et al.* The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(1): 83-123.
- [35] Navasolava N, Yuan M, Murphy R, *et al.* Vascular and microvascular dysfunction induced by microgravity and its analogs in humans: mechanisms and countermeasures[J / OL]. *Front Physiol*, 2020, 11: 952 (2020-08-20) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973543/>. DOI: 10.3389/fphys.2020.00952.
- [36] Norsk P, Asmar A, Damgaard M, *et al.* Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight[J]. *J Physiol*, 2015, 593(3): 573-584.
- [37] Wang LJ, Li ZL, Tan CL, *et al.* Physiological effects of weightlessness: countermeasure system development for a long-term Chinese manned spaceflight [J]. *Front Med*, 2019, 13(2): 202-212.
- [38] Roberts LN, Nemeth B, Arya R. Space medicine in the era of civilian spaceflight [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(11): 1053-1060.
- [39] Ogoh S, Sato K, de Abreu S, *et al.* Arterial and venous cerebral blood flow responses to long-term head-down bed rest in male volunteers[J]. *Exp Physiol*, 2020, 105: 44-52.
- [40] Greene KA, Withers SS, Lenchik L, *et al.* Trunk skeletal muscle changes on CT with long-duration spaceflight[J]. *Ann Biomed Eng*, 2021, 49(4): 1257-1266.
- [41] Lang T, Van LJJWA, Bloomfield S, *et al.* Towards human exploration of space: the THESEUS review series on muscle and bone research priorities[J/OL]. *NPJ Microgravity*, 2017, 3: 8 (2017-02-14) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649630/>. DOI: 10.1038/s41526-017-0013-0.
- [42] Hackney KJ, Scott JM, Hanson AM, *et al.* The astronaut-athlete: optimizing human performance in space[J]. *J Strength Cond Res*, 2015, 29(12): 3531-3545.
- [43] Kast J, Yu Y, Seubert CN, *et al.* Drugs in space: pharmacokinetics and pharmacodynamics in astro-

- nauts[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109S: S2-S8.
- [44] Crucian B, Stowe RP, Mehta S, *et al*. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight[J/OL]. *NPJ Microgravity*, 2015, 1: 15013 (2015-09-03) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725716/>. DOI: 10.1038/npjmgrav.2015.13.
- [45] Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, *et al*. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 592-599.
- [46] Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, *et al*. Influence of inflammation on the pharmacokinetics of perampanel[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 725-729.
- [47] Fripiat JP, Crucian BE, de Quervain DJ, *et al*. Towards human exploration of space: the THESEUS review series on immunology research priorities[J/OL]. *NPJ Microgravity*, 2016, 2: 16040 (2016-12-01) [2021-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725745/>. DOI: 10.1038/npjmgrav.2016.40.

Research progress in pharmacokinetic changes of drugs under microgravity

CHEN Cai-feng^{1,2}, GU Ming^{2,3}, XUE Rui², ZHANG Yang², LI Shuo², LI Jing-cai², ZHANG You-zhi², LI Ying^{1,2}
(1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 3. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: Aerospace microgravity can impact pharmacokinetic characteristics of drugs, which may lead to unpredictable changes in drug efficacy and safety. So far, there has been little human evaluation of space pharmacokinetics. Drugs are used in space in the same way as on the ground. The *in vivo* processes of drugs are studied mostly via ground simulation experiments. This paper reviews the pharmacokinetic changes and research findings of drugs after being administrated under microgravity in general and the changes in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and the physiological changes under microgravity in particular. This article will provide data for space medicine and rational drug use in space.

Key words: aerospace; microgravity; pharmacokinetics; physiological changes

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81741135)

Corresponding author: ZHANG You-zhi, E-mail: bccyz@163.com; LI Ying, E-mail: liying.sky@126.com

(收稿日期: 2021-09-22 接受日期: 2022-01-12)

(本文编辑: 魏霞)