

李梦婷,陈颖,巩仔鹏,等. 航空间环境对药物代谢动力学影响研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(4): 547-556.
Li MT, Chen Y, Gong ZP, et al. Research progress on the effect of the space environment on pharmacokinetics [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(4): 547-556.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.04.014

航空间环境对药物代谢动力学影响研究进展

李梦婷^{1,2}, 陈颖^{1*}, 巩仔鹏^{2*}, 杨庆¹, 翁小刚¹, 李玉洁¹, 朱晓新¹

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 贵州医科大学 贵州省药物制剂重点实验室 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心 药学院, 贵阳 550004)

【摘要】 随着我国载人航天事业的飞速发展, 航天医学的研究体系也在不断地完善。航空间环境会导致航天员在轨飞行中出现航天运动病、心血管功能失调、睡眠障碍、感染性疾病等健康问题。研究航空间环境下药物在机体的药代动力学过程, 为航空间环境用药提供依据成为亟待解决的问题。本文围绕药物吸收、分布、代谢、排泄过程, 对药物在真实在轨环境和地面模拟失重状态下的药代动力学变化及主要机制进行综述, 以期对航天状态下药物的安全合理使用提供参考。

【关键词】 模拟失重模型; 药代动力学; 动物实验; 人体实验

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 04-0547-10

Research progress on the effect of the space environment on pharmacokinetics

LI Mengting^{1,2}, CHEN Ying^{1*}, GONG Zipeng^{2*}, YANG Qing¹, WENG Xiaogang¹, LI Yujie¹, ZHU Xiaoxin¹

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China. 2. Provincial Key Laboratory of Pharmaceutics in Guizhou Province, Engineering Research Center for Development and Application of Ethnic Medicine and Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550004)

Corresponding author: CHEN Ying. E-mail: ychen@icmm.ac.cn; GONG Zipeng. E-mail: gzp4012607@126.com

【Abstract】 With the rapid development of the manned spaceflight industry in China, research into space medicine is also constantly progressing. The space environment can lead to health problems such as space motion sickness, cardiovascular dysfunction, sleep disturbance, decompression sickness, and infectious diseases in astronauts on-orbit. Studies on the pharmacokinetics of drugs in the body in the space environment are urgently needed to provide a basis for effective clinical drug use in the space environment. This article focuses on the processes of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion, and summarizes the pharmacokinetic changes and main mechanisms of action of drugs in the real on-orbit environment and during simulated weightlessness on the ground. Our findings provide a reference for the safe and rational use of drugs during spaceflight.

【Keywords】 simulated weightlessness model; pharmacokinetics; animal experiment; human experiment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A04905, CI2021B015), 载人航天工程航天医学实验领域项目资助 (HYZHXM05003), 国家自然科学基金 (82074103, 82174275)。

Funded by Scientific and Technological Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2021A04905, CI2021B015), Space Medical Experiment Project of China Manned Space Program (HYZHXM05003), National Natural Science Foundation of China (82074103, 82174275).

【作者简介】 李梦婷 (1999—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药代动力学及其 PK-PD 结合模型的研究。

Email: 2262619473@qq.com

【通信作者】 陈颖, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药药代动力学和中药药理研究。Email: ychen@icmm.ac.cn;

巩仔鹏, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药药代动力学及其 PK-PD 结合模型的研究。Email: gzp4012607@126.com。

* 共同通信作者

随着国内外载人航天事业的飞速发展^[1-2],越来越多的人开启了长期太空飞行探索宇宙的征程^[3]。航天飞行中失重、辐射、噪声、温差等特殊环境可导致人体产生航天运动病、睡眠障碍、身体疼痛、感染性疾病和神经-视觉综合征等,还将增加患尿路感染、心律失常、肾绞痛等严重疾病的几率^[4-7]。

为保障航天员的健康状况和太空任务的顺利完成,大多采用体能训练与药物防护结合的方式来降低太空环境带给航天员的损伤^[8],但目前航天用药仍主要以地面用药规律为指导^[9]。为充分保障航天员的用药安全,亟待研究航空气间环境对药物在机体的药代动力学影响,为航空气间环境用药提供依据。因此,本文综述在真实在轨环境和地面模拟失重状态的部分药物的药代动力学变化,为今后研究模拟太空环境下的药代动力学过程^[10],建立此类人群的个体化用药方案^[11]提供依据。

1 航天环境下的药代动力学研究概述

航天飞行过程中除了采用物理方法,如体能训练和穴位电刺激^[12-13]等方式保护航天员之外,药品也是最基本和重要的防护方式之一^[14]。为保障航天员在太空中使用药品的安全性,了解药品在太空飞行中航天员体内的药代动力学过程十分必要。有研究者对解热镇痛药(如对乙酰氨基酚^[15]、布洛芬^[16]及安替比林^[17])、抗菌药(如青霉素^[18]、环丙沙星^[19]、头孢曲松^[20]、庆大霉素^[21]及盐酸莫西沙星^[22])、抗航天运动病药(如异丙嗪^[23]及东莨菪碱^[24])、抗抑郁药(阿莫西汀^[25])、其他(维生素 B6^[26]、胆碱受体激动药尼古丁^[27]、局麻药利多卡因^[28]、中药龙血竭^[29]等)在地面模拟航天环境及航天飞行过程中进行了相关研究发现:航天状态下,大多药物的体内药代动力学特征与正常生理状态具有显著性差异。

航天员在太空飞行过程中受到太空特殊环境的影响导致机体的吸收、分布、代谢、排泄(absorption, distribution, metabolism, excretion, 即 ADME 过程)发生变化^[30]。航天环境使机体胃肠液、胃肠道运动及血流速度等发生改变,从而影响药物的吸收过程^[31]。血液流量、血管通透性、药物的血浆蛋白结合率及组织亲和力受航天环境的影响会改变药物在体内的分布^[19]。航天环境下机体代谢酶及转运体的表达和活性改变将会影响药物

的代谢速率及程度^[28]。因此,研究航天环境下药物在体内 ADME 的变化及机制对提高药物疗效和减少毒副作用具有十分重要的意义。

药物转运体是具有特定转运药物功能的一类蛋白,对药物的 ADME 过程产生了较大的影响。药物转运体在各个组织器官的分布和表达均不相同^[32],根据底物转运方向的不同,可分为内流转运体和外排转运体。在航天飞行中人成纤维细胞中的 P-糖蛋白的表达增加了 2.3 倍^[33]。在卫星上飞行了 30 d 的小鼠肝中有机阴离子转运蛋白家族成员 1b2 的蛋白水平提高^[4]。太空微生物中 ABC 转运蛋白基因也明显上调^[34-35]。航天环境下通过影响机体内药物转运体的表达和活性,有可能改变药物的吸收、分布、消除过程及在靶部位的浓度,最终影响到药物在体内的药理效应^[36-37]。

2 模拟航天失重状态下基于动物的药代动力学研究

常用的地面模拟失重动物模型有慢性离心^[38]、下身体负压^[39]、全身束缚^[40]、后肢固定^[41]、固定后悬架^[42]以及大鼠尾吊^[43-46]等;其中 Musachia 模型^[47]和 Morey-Holton 模型^[44]在模拟太空真实环境中应用最为广泛。生理药理学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)模型可将动物和人体的药代动力学数据联系起来预测当机体生理功能发生变化时体内过程的变化^[48];张旻^[49]探究了叶酸和酒石酸唑吡坦在失重状态下大鼠体内的药代动力学过程,为建立大鼠 PBPK 模型及推算人体 PBPK 模型奠定了基础。

解热镇痛药对乙酰氨基酚以被动扩散的方式,通过肠粘膜迅速吸收^[15]。大鼠模拟失重状态服用对乙酰氨基酚后,吸收率(k_a)相比对照组有所增加^[23]。Somody 等^[50]利用 Morey-Holton 模型探究了大鼠的局部血流变化,发现大鼠尾吊 14 d 后血管总外周阻力会降低,肠道的血流量增加,导致吸收率增加。随着肠道血流量的增加,对乙酰氨基酚的肠道血浓度会降低,导致肠腔和肠血流量之间的浓度梯度变大,因而增加了对乙酰氨基酚的吸收率;同时体内某些酶的表达增加,因此服用对乙酰氨基酚时应当注意调整用药方案^[26]。

安替比林常用于评定药物代谢及微粒体的活性^[51]。Brunner 等^[17]通过口服或静注的方式给予尾吊模型大鼠 20 mg/kg 的安替比林,发现尾吊 3 d 和 7 d 后该药物的总体清除率显著升高。失重状态

对不同性别大鼠的药动学过程影响不同。Wei 等^[52]进行了大鼠模拟失重状态的代谢研究,大鼠静脉注射安替比林后,发现肝的氧化代谢酶发生改变,药物在雄性大鼠体内的总清除率下降了 44.7%,平均驻留时间增加 58.7%,而该环境对雌性大鼠的影响较小。安替比林在体内主要经氧化代谢酶代谢排出体外^[53],失重状态会引起体内代谢酶发生变化,使安替比林在体内的清除过程发生改变。

头孢曲松在体内不被代谢,主要以原型经尿液或胆汁排泄,其消除半衰期较长,是长效的广谱抗生素^[54]。Baranov 等^[20]采用大鼠尾吊实验模拟航天失重状态,给大鼠肌肉注射头孢曲松后测定其药动学过程,发现头孢曲松的 C_{max} 和生物利用度降低,但吸收加快。肾功能对头孢曲松的药动学影响较大^[54],失重状态导致机体机能的变化会影响头孢曲松的体内药动学过程。

采用兔进行 -20° 头低位模拟实验,静脉滴注 3 mg/kg 的庆大霉素,给药后 4 h 测定血药浓度发现庆大霉素分布相速率常数 α 值降低, $T_{1/2}$ 延长,转运速率常数 k_{12} 降低;可能是由于体液头向转移,引起肌肉血流量下降;血浆容量减少,组织间液积聚,从而使药物的分布减慢^[21]。

抗菌药盐酸莫西沙星在正常大鼠肠道易吸收,模拟失重会使莫西沙星在肠道的吸收加快^[55]。井娟等^[55]对比了正常状态和模拟失重状态下盐酸莫西沙星在大鼠体内的药动学特征,与正常组相比,模拟失重 7 d 后,莫西沙星在模型组大鼠体内的 AUC 显著升高, $T_{1/2}$ 缩短^[22]。模拟失重状态可能增大肠壁通透性使莫西沙星的吸收速率加快^[55],影响大鼠体内代谢酶的活性及表达,使莫西沙星体内代谢过程发生改变,降低其在大鼠尿液中的排泄量^[56],该结果提示服用莫西沙星过程中应当注意调整给药剂量。

甘琳等^[57]对模拟失重 3、7、21 d 和地面组的大鼠单次肌肉注射异丙嗪麻黄碱合剂,发现异丙嗪在尾吊 3 d 和 7 d 的大鼠体内 AUC 和 C_{max} 增加,这可能是模拟状态下血浆容量减少导致药物与血浆蛋白的结合发生改变,从而影响了药物的吸收;麻黄碱在尾吊 3 d 的大鼠体内 AUC 和 C_{max} 减少,在 7 d 和 21 d 的大鼠体内 AUC 和 C_{max} 增加,说明同一药物在不同模拟失重时间下的吸收程度有所不同。

抗抑郁药物阿莫西汀在正常组和模拟失重组大鼠体内的药代动力学特征有明显差异^[25],其中,

模拟失重大鼠体内的 C_{max} 和 AUC 分别为正常组的 4.8 和 4 倍,胃清除率和表观分布容积与正常大鼠相比显著降低,表明失重状态可能使大鼠血流发生改变,减慢阿莫西汀在大鼠体内的排泄速度。

维生素 B6 参与了体内的多种生化反应,采用后肢固定的方式模拟失重状态,维生素 B6 在模型组大鼠体内的 C_{max} 、AUC、 T_{max} 和 CL_z/F 与正常组相比存在较大差异。由于胃排空的减弱,维生素 B6 通过胃肠道的的时间增加,在被吸收部位的停留时间延长,使得维生素 B6 在体内的 AUC 增加;模型组受模拟失重状态的影响使药物的 V_z/F 和 CL_z/F 降低,进而使模型组大鼠 C_{max} 显著高于正常组^[26]。因此,航天员在航天过程中服用维生素 B6 应调整给药方案,避免产生不良反应。

沈羨云等^[58]通过悬吊模型发现,悬吊 30 d 的大鼠体内血黏度、纤维蛋白原和红细胞压积增高,红细胞变形能力下降,造成血流速度减慢,药物在体内的分布会发生明显的改变。组织血流的变化会引起药物在不同组织中的含量发生改变,Chowdhury 等^[27]对大鼠进行了 2 周的尾吊实验,给大鼠静脉注射 3-H 标记的尼古丁,发现尾吊组大鼠不同组织中分布的尼古丁含量不同,其中食道、大动脉、基底、气管、肾上腺、脾和胰腺等组织中分布的尼古丁含量均显著降低。

近年来中药也逐渐应用到航天医学领域^[59]。有学者研究了龙血竭中药效成分如龙血素 A、龙血素 B 等在模拟失重大鼠体内的药动学过程^[29],与正常组相比,龙血素 A 在模拟失重组中 C_{max} 降低,且药时曲线呈现双峰现象^[60]。失重组^[61]和地面组^[62]的龙血素 B 在体内的 AUC 没有显著差异,说明龙血素 B 在大鼠体内不同条件下的吸收总量相近。Li 等^[63]继续探究了模拟失重状态下龙血竭的酚类成分在大鼠体内的动态变化过程,可能是模拟失重状态下生理条件的改变,导致酚类成分的吸收和排泄有所增加或减少。这些结果表明,中药不同成分在模拟航天大鼠体内的药动学过程不同,且中药研究也存在着一定的局限性^[64],为了增加航天员在航天环境服用中药的安全性和可靠性,还需进一步加强中药在航天领域的研究。

失重状态及失重持续周期会使不同器官和不同酶的活性和表达发生改变^[48]。Lu 等^[65]通过 21 d 大鼠尾吊模型探究模拟失重状态对药物代谢的影响,发现肝 CYP2C11、2E1 和 P-糖蛋白 (P-

glycoprotein) 及肾 CYP4A1 受到明显抑制,肝和小肠上 CYP3A2 无明显变化。失重状态也会改变肠道菌群的状态^[66],损伤肠粘膜屏障,导致肠内有害物质会进入到血液循环到达其它组织,会影响机体的代谢功能^[67]。失重状态也会改变机体转运体的表达^[36]和离子通道的活性^[37],从而影响到药物的代谢情况。

在模拟航天应激状态下,机体胃肠道运动状态和胃肠道血流量会使药物的吸收加快或减缓,药物与蛋白的结合程度及血流速度和血管通透性等因素会导致药物在大鼠体内的分布发生改变,不同代谢酶和肠道菌群活性及表达水平也会受到环境的影响而发生变化,从而改变药物在体内的 ADME 过程。这些变化对阐明药物的体内过程具有重要意义,为研究药物在人体内的药代动力学过程提供参考。

3 航天在轨飞行状态下基于动物的药代动力学研究

太空环境会引起机体生理功能发生改变^[68],地面模拟太空实验难以较全面地反映太空真实环境。目前,越来越多的航天员在太空空间站进行在轨实验研究^[69],在轨动物实验表明,空间飞行会显著影响肝内代谢酶的活性和含量,使药物在体内的代谢过程发生变化;也会影响动物肝血流量的改变,从而影响到药物的代谢和清除率。飞行期间肠道消化酶和羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的活性有所增加,太空飞行可能增加肝甘油三酯储存,改变脂质代谢稳态^[70]。Abraham 等^[71]研究了搭乘卫星大鼠的肝,发现太空环境下肝中有些脂质代谢酶的活性受影响较大。

航天飞行 9 d 后,CYP450 不同亚型酶的含量、活性会发生不同的改变^[72-74]。上世纪 80 年代,Merrill 等^[75]将 6 只大鼠带到太空实验室,分析大鼠体内酶活性的变化,发现航天状态大鼠的肝重量变化不大,但肝 CYP450 的含量下降了 50%。相继有许多在轨研究发现^[76-77],飞行后大鼠肝 CYP450 的含量显著降低。Moskaleva 等^[78]对太空飞行中的小鼠肝 CYP450 进行定量测定,发现飞行组测定的 CYP450 亚型中 CYP1A2、CYP2C29、CYP2E1 的含量显著增加。Hammond 等^[74]在 2018 年对飞行了 12 d 的小鼠代谢酶进行分析,发现在飞行后 CYP4A1 的表达明显增加,其它 CYP450 酶的表达变化不大。

4 模拟航天失重状态下基于人体的药代动力学研究

由于航天员在航天条件下监测其药代动力学数据不易,因此很难在太空开展药代动力学研究^[10]。除了从太空真实环境中获取药代动力学数据之外,还可以利用地面模拟航天实验来探究航天真实环境下的药代动力学特征。因此,有效的利用地面模拟航天模型,开展地面模拟航天实验,对航天药代动力学的研究具有十分重要的意义^[79]。

人体最早的地面模拟太空实验为人体浸水实验^[80],该方法模拟了人体在太空的失重状态,但该方法使受试者的活动受到限制,且难以长期处于浸泡状态。有研究者发明了干浸水法^[81],使受试者处于特殊的浸泡环境,可延长模拟失重状态。随后建立了多种模拟失重方法,如座椅休息^[82]、水平长期卧床^[83]、头低位卧床^[84]等;其中人体卧床是使用最广泛的模型^[85]。为了获得更真实的模拟失重时的血液动力学的改变,对头低位卧床的角度进行了比较研究,结果表明^[86-87], -6° 头低位卧床能更好地模拟失重环境下血流动力学和脑循环方面的改变。

对乙酰氨基酚在体内的吸收可作为胃排空的标志,Rumble 等^[88]和 Renwick 等^[89]在给药前和给药后采集血样,测定 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC,探究仰卧位时人体服用药物后体内药物的药代动力学变化情况,发现吸收率没有明显改变。Rumble 等^[88]发现受试者卧床休息 7 d 后对乙酰氨基酚的消除没有明显变化。Renwick 等^[89]发现左侧卧位与右侧和站着相比,左侧卧位时对乙酰氨基酚在体内的 T_{max} 增加。不同于前几项的研究发现,志愿者保持头低位仰卧,在服用对乙酰氨基酚前后定期采集血液和唾液,发现血浆 C_{max} 升高, T_{max} 缩短,表明药物的吸收加快,且随着卧床时间的延长,药物的吸收增加,但唾液样本中药物的总吸收量变化不大^[82,90-95]。高建议等^[84]探究了长期(19 d)模拟失重人头低位卧床模型,发现口服对乙酰氨基酚后,唾液中 T_{max} 延长, C_{max} 和 AUC 显著降低,这种变化可能与头低位卧床状态导致胃排空速度、胃肠道运动和胃肠道血流量变化有关。

Gandia 等^[16]和 Idkaidek 等^[96]给予头低位卧床的志愿者口服布洛芬,发现布洛芬在体内的生物利用度变化不大,但因为体液的重新分布,胃排空和肠蠕动减慢,增加了药物在胃肠道内的滞留时间,药物在体内的溶出增多,使其在模拟失重状态下的

吸收速率加快,起效加速。

青霉素口服容易被消化酶和胃酸破坏,通常采用皮下或肌肉注射的形式给药^[97]。Levy^[18]在 1967 年最早对头低位卧床体内代谢进行研究,发现与正常组相比,青霉素肌肉注射后模型组的肾清除率增加,代谢降低。1980 年,Kates 等^[83]探究了卧床休息的受试者静脉注射青霉素,发现青霉素的体内药动学过程没有太大变化,该研究受试者处于水平位,没有准确反映受试者真实的体液流动情况。

Schuck 等^[19]探究了头低位卧床的志愿者服用环丙沙星后药动学的变化情况,发现药物 C_{max} 在不同状态下差异不大,表明环丙沙星在体内受模拟失重状态的影响较小。

异丙嗪为治疗航天运动病常用药物,Gandia 等^[23]探究了 -6° 卧床与坐位条件下异丙嗪在体内的变化情况,结果表明 -6° 卧床条件下,口服异丙嗪后该药物的生物利用度增加了 30%,该结果提示对于安全范围较小的药物,模拟失重环境下需谨慎用药,避免血药浓度的增加导致药物中毒。不同的给药途径在模拟失重条件下其吸收程度也会不同。Gandia 等^[98]利用头低位模拟失重模型探究了不同给药途径下给予人体异丙嗪后的变化情况,发现模拟失重状态下肌肉注射异丙嗪的 AUC 比口服给药高 3 倍。

血浆中药物与蛋白的结合程度会影响到药物的分布。白蛋白占血浆总容量的 60%,胡燕萍等^[99]通过 -6° 头低位卧床模拟失重人体试验,发现卧床后 11 d 人体血浆中总蛋白水平下降,在 21 d 后回升,在此过程中白蛋白的含量没有明显变化,表明与白蛋白结合的药物分布受失重的影响不大。药物的分布还会受到体内血流的影响,通过影响血管的通透性进而影响药物分布。Schuck 等^[19]发现,在模拟失重的条件下,血浆药物总浓度与游离药物浓度相差不大,但组织的透过轻微减少。

周环宇等^[100]对 16 名健康志愿者 -6° 头低位卧床 21 d 的人体肝门静脉血流进行超声观察,发现随着模拟时间的延长,血流量逐渐下降,恢复直立后血流量逐渐恢复至正常水平。肝血流速度会影响药物在体内的清除过程,Saivin 等^[28]给予头低位卧床的 8 名志愿者局麻药利多卡因,卧床 1 d 后肝血流速度增加,在 4 d 后利多卡因的代谢清除率增加了 30%^[76]。Feely 等^[101]也发现卧躺后利多卡因的清除率增加。

综上所述,同种药物在不同的模拟航天人体实验中有不同的体内过程,不同的人体航天模型将会影响到药物在体内的吸收速率及程度。不同药物在模拟航天状态下的体内过程也不尽相同。药物的给药剂量、给药形式及药物剂型等也会影响药物在体内的药动学过程。对于治疗窗较窄的药物,由于航天飞行中机体的生理功能发生变化,导致血药浓度发生改变。因此,我们应当对血药浓度进行监测,获取药动学数据以得到最佳的给药方案。

5 航天在轨飞行状态下基于人体的药代动力学研究

航天环境中多以口服给药为主要用药途径。因此,航天状态下人体的胃肠道生理环境对药物的吸收会产生较大的影响^[31]。通过唾液采样的方式也可用于探究某些药物的药动学过程^[102],Cintron 等^[24]对 5 名机组人员口服对乙酰氨基酚后进行唾液采样,发现在飞行任务不同天数中,不同个体的达峰浓度 (C_{max}) 升高,但达到峰值浓度的时间 (T_{max}) 呈不同的变化趋势,这种差异可能是因为机组人员对航天反应的差异及胃肠道功能不同导致的。Cintron 等^[24]在 1990 年发现航天员口服对乙酰氨基酚相比飞行前其吸收率显著下降,且 T_{max} 延长。Putcha 等^[103]发现航天员在飞行期间服用对乙酰氨基酚后不吸收,药物的 T_{max} 延长。Kovachevich 等^[104]给予 5 名航天员对乙酰氨基酚片剂后,与地面组相比, T_{max} 延长,吸收延迟,AUC 没有明显的变化。当服用对乙酰氨基酚胶囊时, T_{max} 缩短,半衰期缩短。这可能是不同剂型药物在航天环境影响下在胃内滞留和排空方式不同导致。

航天员在太空环境,药物进入体循环后会受到肠道菌群或肝内酶的影响。安替比林在肝由几种 CYP450 同工酶代谢,以安替比林作为肝代谢标记物,Putcha^[105]发现 2 名航天员在 2 d 的飞行后,其中 1 名航天员的安替比林清除速率与地面相比提高了 30%,另 1 名航天员清除率降低 20%,结束飞行后 2 位航天员的安替比林清除率比在空中降低 20%,说明肝代谢极易受到太空环境的影响。

东莨菪碱为胆碱受体阻滞药,可用于航天运动病的治疗^[106]。Cintron 等^[24]对 4 名志愿者口服东莨菪碱进行研究,在 -6° 条件下,12 h 后东莨菪碱的吸收明显下降,且东莨菪碱的吸收会受到合并用药的影响^[107]。

6 小结和展望

随着人类对宇宙太空的不断探索,越来越多的航天员将在太空环境长期驻留完成飞行作业任务。航天环境下人体的生理状态与地面相差较大,太空特殊的环境会影响口服药物在胃肠道的吸收过程和体内肠道菌群的生存状态,也会改变体内血流的分布和药物与蛋白质的结合率,影响体内药物转运体、药物代谢酶的活性和水平,导致机体处于多种不同于地面的生理状态。

模拟航天模型合理建立是影响航天应激状态下药物药代动力学研究的关键因素之一。在模拟航天动物实验中,需要考虑模型是否能够贴切航天真实状态,以便获得更加准确的数据进行参考。对于模拟航天人体实验,也应当考虑不同人体模型、不同采样方式等对人体产生的影响。航天环境会使机体内多种细胞发生改变^[108-109],目前美国国家航空航天局设计的旋转细胞培养系统^[110]已被用于模拟失重状态的体外药代动力学及药效学实验^[111]。近年来提出的细胞药代动力学新理论为探究药物在细胞内的动态变化过程,发现药物在细胞内的作用机制提供参考^[112]。

航天环境会对机体的生理功能产生较大的影响,使药物在体内的 ADME 过程发生改变。除此之外,药物在航天环境下的稳定性也是我们需要考虑的一个重要因素^[113-114]。因此,航天员在太空中的用药规律不能简单地按照地面用药方案为指导原则,应根据航天员在太空中的实际情况合理用药。利用模拟航天模型研究药物的药代动力学过程,获取药代动力学数据,分析航天环境下药代动力学变化的影响因素及机制,为保障航天员在太空中的安全用药提供实验依据。

参 考 文 献(References)

- [1] 杨璐茜. 中国载人航天迈入空间站时代 [J]. 国际太空, 2021, 510: 4-5.
Yang LQ. China's manned spaceflight enters the space station era [J]. Space Int, 2021, 510: 4-5.
- [2] 方勇. 2020 年国外航天发展重要进展 [J]. 卫星应用, 2021, 1: 15-19.
Fang Y. Important progress of foreign aerospace development in 2020 [J]. Satellite Appl, 2021, 1: 15-19.
- [3] 张柏楠. 中国载人航天开启新征程 [J]. 中国航天, 2021, 8: 9-13.
Zhang BN. New journey of China's manned spaceflight [J]. Aerospace Chin, 2021, 8: 9-13.
- [4] Eyal S. How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space? [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(5): 353-356.
- [5] Santy PA, Bungo MW. Pharmacologic considerations for Shuttle astronauts [J]. J Clin Pharmacol, 1991, 31(10): 931-933.
- [6] 徐冲, 吴斌, 刘尚昕, 等. 航天飞行人体生理变化与医学问题 [J]. 生物学通报, 2017, 52(5): 1-5.
Xu C, Wu B, Liu SX, et al. Human physiological changes and medical problems in spaceflight [J]. Bull Biol, 2017, 52(5): 1-5.
- [7] 石宏志, 郭立国, 许东, 等. 航天飞行中的病症和损伤 [J]. 航天医学与医学工程, 2019, 32(6): 551-557.
Shi HZ, Guo LG, Xu D, et al. Diseases and injuries in spaceflight [J]. Space Med Med Eng, 2019, 32(6): 551-557.
- [8] 陈善广, 邓一兵, 李莹辉. 航天医学工程学主要研究进展与未来展望 [J]. 航天医学与医学工程, 2018, 31(2): 79-89.
Chen SG, Deng YB, Li YH. Major progresses and prospects of space medico-engineering [J]. Space Med Med Eng, 2018, 31(2): 79-89.
- [9] Bevelacqua JJ, Welsh J, Mortazavi SMJ. Comments on 'An overview of space medicine' [J]. Br J Anaesth, 2018, 120(4): 874-876.
- [10] 石宏志, 李勇枝, 谢琼. 失重对药物代谢动力学影响的回顾与展望 [J]. 航天医学与医学工程, 2011, 24(6): 419-422.
Shi HZ, Li YZ, Xie Q. Review and prospect of influences of weightlessness on pharmacokinetics [J]. Space Med Med Eng, 2011, 24(6): 419-422.
- [11] Eyal S, Derendorf H. Medications in space: in search of a pharmacologist's guide to the galaxy [J]. Pharm Res, 2019, 36(10): 148.
- [12] 李颖, 李玉环, 章明星, 等. 针灸调节内稳态研究进展及在航天医学中的应用展望 [J]. 航天医学与医学工程, 2020, 33(6): 542-548.
Li Y, Li YH, Zhang MX, et al. Research progress of acupuncture in regulating homeostasis and prospect of its application in space medicine [J]. Space Med Med Eng, 2020, 33(6): 542-548.
- [13] 汪德生, 张鹤, 杜芳, 等. 内关穴位刺激对抗模拟失重大鼠心功能变化的研究 [J]. 航天医学与医学工程, 2014, 27(6): 403-407.
Wang DS, Zhang H, Du F, et al. Research on neiguan acupoint stimulation against cardiac functional changes in simulated weightlessness rats [J]. Space Med Med Eng, 2014, 27(6): 403-407.
- [14] 刘德福, 朱林, 陈宇洲, 等. 航天员太空药品研究进展 [EB/OL]. (2021-09-28) [2022-07-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1481.R.20220125.1819.008.html>.
Liu DF, Zhu L, Chen YZ, et al. Research progress of drugs for astronauts in space [EB/OL]. (2021-09-28) [2022-07-09]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1481.R.20220125.1819.008.html>.
- [15] García-López P, Pérez-Urizar J, Madrazo I, et al. Oral

- paracetamol bioavailability in rats subjected to experimental spinal cord injury [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1997, 18(3): 203–211.
- [16] Gandia P, Saivin S, Houin G. The influence of weightlessness on pharmacokinetics [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(6): 625–636.
- [17] Brunner LJ, DiPiro JT, Feldman S. Antipyrine pharmacokinetics in the tail-suspended rat model [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(1): 345–352.
- [18] Levy G. Effect of bed rest on distribution and elimination of drugs [J]. *J Pharm Sci*, 1967, 56(7): 928–929.
- [19] Schuck EL, Grant M, Derendorf H. Effect of simulated microgravity on the disposition and tissue penetration of ciprofloxacin in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(7): 822–831.
- [20] Baranov MV, Arkhipova EN, Lebedeva MA, et al. Features of the pharmacokinetics of ceftriaxone during the antiorthostatic hypokinesia in rats [J]. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 2014, 1: 28–31.
- [21] 郭志峰, 高建义, 王宝珍, 等. 头低位(−20°)限制活动 7 d 对兔庆大霉素药代动力学的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 1999, 12(5): 333–337.
- Guo ZF, Gao JY, Wang BZ, et al. Effects of 7 d head down tilt (−20°) immobilization on pharmacokinetics of gentamicin in rabbits [J]. *Space Med Med Eng*, 1999, 12(5): 333–337.
- [22] 井娟, 王力彬, 盖守昌, 等. 盐酸莫西沙星在正常重力和模拟失重大鼠体内药代动力学比较研究 [A]. 第三届全国药物代谢动力学青年科学家论坛暨刘昌孝人才奖颁奖大会会议资料集 [C]; 2017.
- Jing J, Wang LB, Gai SC, et al. Comparative study on the pharmacokinetics of moxifloxacin hydrochloride in normal gravity and simulated weightlessness rats [A]. *The 3rd National Pharmacokinetics Young Scientist Forum and Liu Changxiao Talent Award Conference Data Collection* [C]; 2017.
- [23] Gandia P, Saivin S, Lavit M, et al. Influence of simulated weightlessness on the pharmacokinetics of acetaminophen administered by the oral route; a study in the rat [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004, 18(1): 57–64.
- [24] Cintroñ NM, Lane HW, Leach CS. Metabolic consequences of fluid shifts induced by microgravity [J]. *Physiologist*, 1990, 33(1): 16–19.
- [25] 刘倩, 郑增娟, 吴红云, 等. 阿姆西汀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*, 2018, 45(11): 870–874.
- Liu Q, Zheng ZJ, Wu HY, et al. Detection method establishment and pharmacokinetics of amuxetine in rats under microgravity conditions [J]. *J Int Pharm Res*, 2018, 45(11): 870–874.
- [26] 赵军. 维生素 B6 和对乙酰氨基酚在模拟失重 SD 大鼠体内的药代动力学研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学; 2018.
- Zhao J. Study on the pharmacokinetics of vitamin B6 and acetaminophen in simulated weightlessness SD rats [D]. Xi'an: People's Liberation Army Air Force Military Medical University; 2018.
- [27] Chowdhury P, Soulsby ME, Pasley JN. Distribution of 3H-nicotine in rat tissues under the influence of simulated microgravity [J]. *Biomed Environ Sci*, 1999, 12(2): 103–109.
- [28] Saivin S, Pavy-Le Traon A, Soulez-LaRivière C, et al. Pharmacology in space: pharmacokinetics [J]. *Adv Space Biol Med*, 1997, 6: 107–121.
- [29] 邓力. 龙抗 I 号在模拟失重大鼠体内药物动力学研究 [D]. 北京: 北京理工大学; 2015.
- Deng L. Pharmacokinetics study of dragon's blood in rats under simulated weightlessness [D]. Beijing: Beijing Institute of Technology; 2015.
- [30] 徐冰心, 刘志国, 吴久鸿, 等. 航天药代动力学研究进展 [A]. 第六届全国中西医结合灾害医学学术会议论文集 [C]; 2010.
- Xu BX, Liu ZG, Wu JH, et al. Advances in aerospace pharmacokinetics research [A]. *Proceedings of the 6th National Conference on Disaster Medicine of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* [C]; 2010.
- [31] Amidon GL, DeBrincat GA, Najib N. Effects of gravity on gastric emptying, intestinal transit, and drug absorption [J]. *J Clin Pharmacol*, 1991, 31(10): 968–973.
- [32] 栾家杰, 宋建国. 药物转运体与药物体内过程 [J]. *安徽医药*, 2005, 9(10): 721–723.
- Luan JJ, Song JG. Drug transporter and the disposition of drug in the body [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2005, 9(10): 721–723.
- [33] 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.
- [34] Morrison MD, Fajardo-Cavazos P, Nicholson WL. Comparison of *Bacillus subtilis* transcriptome profiles from two separate missions to the international space station [J]. *NPJ Microgravity*, 2019, 5: 1.
- [35] Crabbé A, Nielsen-Preiss SM, Woolley CM, et al. Spaceflight enhances cell aggregation and random budding in *Candida albicans* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80677.
- [36] Vaquer S, Cuyàs E, Rabadán A, et al. Active transmembrane drug transport in microgravity: a validation study using an ABC transporter model [J]. *F1000Res*, 2014, 3: 201.
- [37] Goldermann M, Hanke W. Ion channel are sensitive to gravity changes [J]. *Microgravity Sci Technol*, 2001, 13(1): 35–38.
- [38] Pitts GC, Bull LS, Oyama J. Effect of chronic centrifugation on body composition in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1972, 223(5): 1044–1048.
- [39] Bedford TG, Tipton CM. Lower body negative pressure in the tranquilized rat [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1985, 56(8): 786–790.
- [40] Musacchia XJ, Deavers DR, Meininger GA, et al. A model for hypokinesia: effects on muscle atrophy in the rat [J]. *J Appl*

- Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1980, 48(3): 479-486.
- [41] Witzmann FA, Kim DH, Fitts RH. Hindlimb immobilization; length-tension and contractile properties of skeletal muscle [J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1982, 53(2): 335-345.
- [42] Wronski TJ, Morey-Holton ER. Skeletal response to simulated weightlessness; a comparison of suspension techniques [J]. Aviat Space Environ Med, 1987, 58(1): 63-68.
- [43] Feldman S, Brunner LJ. Small animal model of weightlessness for pharmacokinetic evaluation [J]. J Clin Pharmacol, 1994, 34(6): 677-683.
- [44] Morey-Holton ER, Globus RK. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92(4): 1367-1377.
- [45] Morey ER, Sabelman EE, Turner RT, et al. A new rat model simulating some aspects of space flight [J]. Physiologist, 1979, 22(6): 23-24.
- [46] Sun LW, Blotner D, Luan HQ, et al. Bone and muscle structure and quality preserved by active versus passive muscle exercise on a new stepper device in 21 days tail-suspended rats [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2013, 13(2): 166-177.
- [47] Musacchia XJ. An assessment of suspension systems; models that reproduce responses to weightlessness [J]. Physiologist, 1992, 35: 92-95.
- [48] 梁力. 基于生理药理学模型的异丙嗪在模拟失重大鼠体内的处置研究 [D]. 西安: 第四军医大学; 2015.
Liang L. Application of physiologically based pharmacokinetic models for assessing the disposition of promethazine in simulated weightless rats [D]. Xi'an; Fourth Military Medical University; 2015.
- [49] 张畅. 叶酸和酒石酸唑吡坦在模拟失重 SD 大鼠体内的药代动力学研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学; 2018.
Zhang Y. Study on the pharmacokinetics of folic acid and zolpidem in simulated weightlessness SD rats [D]. Xi'an; People's Liberation Army Air Force Military Medical University; 2018.
- [50] Somody L, Fagette S, Blanc S, et al. Regional blood flow in conscious rats after head-down suspension [J]. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1998, 78(4): 296-302.
- [51] 曲亚. 安替比林的唾液与血浆清除率对肝脏功能的评定 [J]. 国外医学. 药学分册, 1983, 4: 254.
Qu Y. Assessment of liver function by salivary and plasma clearance of antipyrine [J]. Foreign Medicine. Pharmacy Volume, 1983, 4: 254.
- [52] Wei B, Abobo CV, Ma J, et al. Gender differences in pharmacokinetics of antipyrine in a simulated weightlessness rat model [J]. Aviat Space Environ Med, 2012, 83(1): 8-13.
- [53] 徐君辉, 李士敏. 甘草提取液与甘草酸对小鼠安替比林代谢影响的比较研究 [J]. 中成药, 2007, 29(11): 1673-1675.
Xu JH, Li SM. Comparative study on the effects of licorice extract and glycyrrhizic acid on the metabolism of antipyrine in mice [J]. Chin Patent Med, 2007, 29(11): 1673-1675.
- [54] 朱珠, 王爱霞, 栗岩, 等. 头孢曲松的临床药代动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 1993, 28(9): 543-546, 572.
Zhu Z, Wang AX, Li Y, et al. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone [J]. Chin Pharm J, 1993, 28(9): 543-546, 572.
- [55] 井娟, 崔敏萱, 屈国涛, 等. 盐酸莫西沙星在正常和模拟失重大鼠中肠吸收特性研究 [J]. 中国药师, 2020, 23(1): 86-90.
Jing J, Cui MX, Qu GT, et al. Study on the intestinal absorption of moxifloxacin in normal and simulated weightless rats [J]. Chin Pharm, 2020, 23(1): 86-90.
- [56] 刘骅焱, 李勇枝, 王佳平, 等. 尾吊模拟失重大鼠灌胃给予莫西沙星的尿液排泄规律研究 [J]. 航天医学与医学工程, 2019, 32(6): 478-483.
Liu HY, Li YZ, Wang JP, et al. Urinary excretion of moxifloxacin in tail-suspension simulated weightlessness rats after oral administration [J]. Space Med Med Eng, 2019, 32(6): 478-483.
- [57] 甘琳, 郑志芬, 王鲁君, 等. 异丙嗪麻黄碱合剂在模拟失重大鼠体内的药理学研究 [J]. 北京理工大学学报, 2018, 38(2): 216-220.
Gan L, Zheng ZF, Wang LJ, et al. Pharmacokinetic study of promethazine and ephedrine combination in rats under the simulated microgravity condition [J]. Trans Beijing Inst Technol, 2018, 38(2): 216-220.
- [58] 沈漾云, 崔伟, 马永烈, 等. 30 d 尾吊大鼠血循环、肌肉和骨骼系统的变化 [J]. 航天医学与医学工程, 1999, 12(4): 45-48.
Shen XY, Cui W, Ma YL, et al. Changes of blood circulation, muscle and skeletal systems in 30 d tail suspended rats [J]. Space Med Med Eng, 1999, 12(4): 45-48.
- [59] 王宝珍, 石宏志, 宋孔智, 等. 卧床模拟失重状态的中医辨证初探 [J]. 航天医学与医学工程, 1997, 10(1): 59-61.
Wang BZ, Shi HZ, Song KZ, et al. Preliminary study on differentiation of syndromes during HDT-6° bed rest with traditional chinese medicine [J]. Space Med Med Eng, 1997, 10(1): 59-61.
- [60] 邓力, 邓玉林, 李玉娟. 龙血素 A 在模拟失重大鼠体内的药物动力学研究 [A]. 第十届全国生物医药色谱及相关技术学术交流会议论文集 [C]; 2014.
Deng L, Deng YL, Li YJ. Pharmacokinetics of loracerin A in simulated weightless rats [A]. Proceedings of the 10th National Symposium on Biomedical Chromatography and Related Technologies [C]; 2014.
- [61] 李玉娟, 张宇实, 陈博, 等. 龙血素 B 在模拟失重大鼠体内的血浆药动力学研究 [J]. 航天医学与医学工程, 2014, 27(2): 79-83.
Li YJ, Zhang YS, Chen B, et al. Research on pharmacokinetics of loureirin B in plasma of rats under simulated weightlessness [J]. Space Med Med Eng, 2014, 27(2): 79-83.
- [62] Li J, Li D, Pan Y, et al. Simultaneous determination of ten

- bioactive constituents of Sanjie Zhentong Capsule in rat plasma by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1054: 20–26.
- [63] Li Y, Li GQ, Li Y, et al. Development and application of an UHPLC-MS method for comparative pharmacokinetic study of phenolic components from dragon's blood in rats under simulated microgravity environment [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 121: 91–98.
- [64] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. *药理学学报*, 2005, 40(5): 395–401.
- Liu CX. Difficulty and hot-points on pharmacokinetics studies of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharma Sin*, 2005, 40(5): 395–401.
- [65] Lu SK, Bai S, Javeri K, et al. Altered cytochrome P450 and P-glycoprotein levels in rats during simulated weightlessness [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2002, 73(2): 112–118.
- [66] Brunner LJ, Bai S, Abdus-Salaam H. Effect of simulated weightlessness on phase II drug metabolism in the rat [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2000, 71(9): 899–903.
- [67] Rivera CA, Tchamitchi MH, Mendoza L, et al. Endotoxemia and hepatic injury in a rodent model of hindlimb unloading [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2003, 95(4): 1656–1663.
- [68] Levy G. Pharmacodynamic aspects of spaceflight [J]. *J Clin Pharmacol*, 1991, 31(10): 956–961.
- [69] 刘伟波, 陈金盾, 邓一兵. 航天医学工程助推中国空间站建设 [J]. *航天医学与医学工程*, 2018, 31(2): 90–96.
- Liu WB, Chen JD, Deng YB. Support and promotion of space medico-engineering in construction of China's space station [J]. *Space Med Med Eng*, 2018, 31(2): 90–96.
- [70] Jonscher KR, Alfonso-Garcia A, Suhaimi JL, et al. Spaceflight activates lipotoxic pathways in mouse liver [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152877.
- [71] Abraham S, Klein HP, Lin CY, et al. The effects of space flight on some rat liver enzymes regulating carbohydrate and lipid metabolism [J]. *Adv Space Res*, 1981, 1(14): 199–217.
- [72] Andreev-Andrievskiy A, Popova A, Boyle R, et al. Mice in Bion-M 1 space mission: training and selection [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104830.
- [73] Baba T, Nishimura M, Kuwahara Y, et al. Analysis of gene and protein expression of cytochrome P450 and stress-associated molecules in rat liver after spaceflight [J]. *Pathol Int*, 2008, 58(9): 589–595.
- [74] Hammond TG, Allen PL, Birdsall HH. Effects of space flight on mouse liver versus kidney: gene pathway analyses [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4106.
- [75] Merrill AH Jr, Wang E, Jones DP, et al. Hepatic function in rats after spaceflight: effects on lipids, glycogen, and enzymes [J]. *Am J Physiol*, 1987, 252(2): 222–226.
- [76] Saivin S, Pavy-Le Traon A, Cornac A, et al. Impact of a four-day head-down tilt (-6°) on lidocaine pharmacokinetics used as probe to evaluate hepatic blood flow [J]. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35(7): 697–704.
- [77] Merrill AH Jr, Hoel M, Wang E, et al. Altered carbohydrate, lipid, and xenobiotic metabolism by liver from rats flown on Cosmos 1887 [J]. *FASEB J*, 1990, 4(1): 95–100.
- [78] Moskaleva N, Moysa A, Novikova S, et al. Spaceflight effects on cytochrome P450 content in mouse liver [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142374.
- [79] 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*, 2017, 34(5): 436–442.
- Huang LL, Wu GX, Zhang YS, et al. Research progress in pharmacokinetics under weightlessness [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2017, 34(5): 436–442.
- [80] Greenleaf JE. Physiological responses to prolonged bed rest and fluid immersion in humans [J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1984, 57(3): 619–633.
- [81] Koryak Y. Mechanical and electrical changes in human muscle after dry immersion [J]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1996, 74(1–2): 133–140.
- [82] Gandia P, Bareille MP, Saivin S, et al. Influence of simulated weightlessness on the oral pharmacokinetics of acetaminophen as a gastric emptying probe in man: a plasma and a saliva study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(11): 1235–1243.
- [83] Kates RE, Harapat SR, Keefe DL, et al. Influence of prolonged recumbency on drug disposition [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1980, 28(5): 624–628.
- [84] 高建议, 王宝珍, 王静, 等. 模拟失重状态对扑热息痛药代动力学的影响 [J]. *解放军药理学学报*, 2001, 17(6): 310–313.
- Gao JY, Wang BZ, Wang J, et al. Effect of simulated weightlessness on the pharmacokinetic parameters of paracetamol [J]. *Pharm J Chin PLA*, 2001, 17(6): 310–313.
- [85] 阎晓霞. 长期失重的地面模拟——卧床及其生理研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 1990, 17(3): 181–184.
- Yan MX. Ground simulation of long-term weightlessness: bed rest and its physiological research [J]. *Adv Biochem Biophysics*, 1990, 17(3): 181–184.
- [86] Hargens AR. Recent bed rest results and countermeasure development at NASA [J]. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1994, 616: 103–114.
- [87] 沈羨云, 兰景全, 向求鲁, 等. 模拟失重时兔脑微循环的变化 [J]. *航天医学与医学工程*, 1989, 2(2): 89–93.
- Shen XY, Lan JQ, Xiang QL, et al. Changes of rabbit brain microcirculation during simulated weightlessness [J]. *Space Med Med Eng*, 1989, 2(2): 89–93.
- [88] Rumble RH, Roberts MS, Denton MJ. Effects of posture and sleep on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) and its metabolites [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1991, 20(2): 167–73.
- [89] Renwick AG, Ahsan CH, Challenor VF, et al. The influence of posture on the pharmacokinetics of orally administered nifedipine [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1992, 34(4): 332–336.

- [90] Sanaka M, Koike Y, Yamamoto T, et al. A reliable and convenient parameter of the rate of paracetamol absorption to measure gastric emptying rate of liquids [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1997, 35(11): 509-513.
- [91] Doherty TJ, Andrews FM, Provenza MK, et al. Acetaminophen as a marker of gastric emptying in ponies [J]. *Equine Vet J*, 1998, 30(4): 349-351.
- [92] Lohmann KL, Roussel AJ, Cohen ND, et al. Comparison of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption as a means of studying gastric emptying in horses [J]. *Am J Vet Res*, 2000, 61(3): 310-315.
- [93] Petring OU, Flachs H. Inter- and intrasubject variability of gastric emptying in healthy volunteers measured by scintigraphy and paracetamol absorption [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 29(6): 703-708.
- [94] Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, et al. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying [J]. *Br J Pharmacol*, 1973, 47(2): 415-421.
- [95] Sanaka M, Kuyama Y, Nishinakagawa S, et al. Use of salivary acetaminophen concentration to assess gastric emptying rate of liquids [J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(6): 429-433.
- [96] Idkaidek N, Arafat T. Effect of microgravity on the pharmacokinetics of Ibuprofen in humans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(12): 1685-1689.
- [97] 张恒玉. 青霉素的药理、作用及其过敏反应研究 [J]. *中国卫生产业*, 2013, 10(22): 56-57.
Zhang HY. Study on the pharmacology, action and allergic reaction of penicillin [J]. *Chin Health Industry*, 2013, 10(22): 56-57.
- [98] Gandia P, Saivin S, Le-Traon AP, et al. Influence of simulated weightlessness on the intramuscular and oral pharmacokinetics of promethazine in 12 human volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(9): 1008-1016.
- [99] 胡燕萍, 李建新, 刘仲昌, 等. 模拟失重膳食 Fe 摄入及血清蛋白含量的变化 [J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23(9): 859-861.
Hu YP, Li JX, Liu ZC, et al. Changes of Fe in diet intakes and serum proteins in weightlessness simulation [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2002, 23(9): 859-861.
- [100] 周环宇, 梁会泽, 何薇薇, 等. 模拟失重对门静脉血流动力学影响的彩色多普勒超声研究 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2010, 7(5): 26-29.
Zhou HY, Liang HZ, He WW, et al. Color doppler ultrasound study of simulated weightlessness on portal vein hemodynamics [J]. *Chin J Med Ultrasound (Electronic Edition)*, 2010, 7(5): 26-29.
- [101] Feely J, Wade D, McAllister CB, et al. Effect of hypotension on liver blood flow and lidocaine disposition [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(14): 866-869.
- [102] Srinivasan RS, Bourne DW, Putcha L. Application of physiologically based pharmacokinetic models for assessing drug disposition in space [J]. *J Clin Pharmacol*, 1994, 34(6): 692-698.
- [103] Putcha L, Cintrón NM. Pharmacokinetic consequences of spaceflight [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 618: 615-618.
- [104] Kovachevich IV, Kondratenko SN, Starodubtsev AK, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions [J]. *Pharm Chem J*, 2009, 43(3): 130-133.
- [105] Putcha L. Pharmacotherapeutics in space [J]. *J Gravit Physiol*, 1999, 6(1): 165-168.
- [106] 谷福根, 吴春芝, 岳文. 东莨菪碱的临床应用研究进展 [J]. *中国药房*, 2008, 19(11): 870-873.
Gu FG, Wu CZ, Yue W. Research progress on clinical application of scopolamine [J]. *Chin Pharm*, 2008, 19(11): 870-873.
- [107] Tietze KJ, Putcha L. Factors affecting drug bioavailability in space [J]. *J Clin Pharmacol*, 1994, 34(6): 671-676.
- [108] Grimm D, Wehland M, Corydon TJ, et al. The effects of microgravity on differentiation and cell growth in stem cells and cancer stem cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(8): 882-894.
- [109] Graebe A, Schuck EL, Lensing P, et al. Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(8): 837-853.
- [110] Schwarz RP, Goodwin TJ, Wolf DA. Cell culture for three-dimensional modeling in rotating-wall vessels: an application of simulated microgravity [J]. *J Tissue Cult Methods*, 1992, 14(2): 51-57.
- [111] Kohn FPM, Hauslage J. The gravity dependence of pharmacodynamics: the integration of lidocaine into membranes in microgravity [J]. *NPJ Microgravity*, 2019, 5: 5.
- [112] Zhou F, Zhang JW, Li P, et al. Toward a new age of cellular pharmacokinetics in drug discovery [J]. *Drug Metab Rev*, 2011, 43(3): 335-345.
- [113] Blue RS, Bayuse TM, Daniels VR, et al. Supplying a pharmacy for NASA exploration spaceflight: challenges and current understanding [J]. *NPJ Microgravity*, 2019, 5: 14.
- [114] 李华盛, 鹿金颖, 王思涵, 等. 中药资源空间诱变育种研究进展 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(7): 1036-1040.
Li HS, Lu JY, Wang SH, et al. Research progress on space mutation breeding of traditional chinese medicine resources [J]. *World Chin Med*, 2021, 16(7): 1036-1040.

[收稿日期] 2022-04-08