

兽医药物代谢动力学

冯淇辉等著

科学出版社

59
9

兽医药物代谢动力学

冯洪辉 等著

科学出版社

1987

内 容 简 介

本书是在总结农牧渔业部有关重点科研课题研究成果的基础上,参阅国内外有关文献写成的。全书主要内容共分兽医药物代谢动力学基础和原理两大部分:第一部分在简要介绍生物膜的基本结构与功能的基础上,进而介绍了药物的转运、吸收、分布、代谢、排泄和生物利用度;第二部分首先介绍了药物代谢动力学中模型与隔室、速率过程和参数等基本概念,然后重点介绍单剂量与多剂量给药模型和给药方案的确定与调整等。本书绪论介绍了兽医药物代谢动力学的概念和进展情况,书末附有主要参数的说明和 BASIC 程序。

可供有关方面研究生、中等和高等院校有关专业的师生、从事畜牧兽医工作的科技人员及广大临床兽医工作者参考。

兽医药物代谢动力学

冯淇辉 等著

责任编辑 高 锋

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中 国 科 学 院 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1987年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1987年 8 月第一次印刷 印张: 6 1/4

印数: 0001—1,500 字数: 140,000

统一书号: 16031 · 86

本社书号: 4738 · 16

定价: 1.50 元

编写人员及单位

(以姓氏笔划为序)

王天行	四川农业大学	张福华	四川农业大学
冯洪辉	华南农业大学	陈杖榴	华南农业大学
李涛	东北农学院	黄应佳	华南农业大学
<u>张祖荫</u>	华中农业大学	解启英	东北农学院

前 言

药物代谢动力学是六十年代以来得到迅猛发展的一门新兴学科。1979年在哈尔滨召开的全国兽医基础学科学术讨论会上，冯淇辉教授曾作“兽医药物代谢动力学动态”的学术报告，并倡议开展这方面的研究工作。为了使这门新兴的边缘学科能为更多人了解、掌握与应用，1983年初在长沙举办了全国兽医药物代谢动力学师资训练班，本书就是在该师资训练班讲义的基础上，经修改、整理，广泛地收集了国内外药物代谢动力学方面的资料，并总结了我们自己这几年的研究工作编写而成的。

对于兽医药物代谢动力学的研究工作，农牧渔业部十分重视，从1980年开始以农牧渔业部重点科研课题委托华南农业大学主持，与四川农业大学、华中农业大学、东北农学院、西北农业大学组成科研协作组，进行了常用抗菌药物在马、水牛、黄牛、猪和奶山羊体内的动力学研究。经几年的通力协作，取得了可喜的成绩，本书引用的资料和图表大部分来自科研协作组的成果。为此，谨向支持和参加这项科研工作的全体同志致以深切的谢意。

本书承蒙王建元、王淑芬副教授及扈文杰、夏珍讲师认真审阅，并提出宝贵意见，在此并致衷心感谢。

由于时间仓促，编者水平有限，经验不足，书中一定存在不少不妥或错误之处，恳请读者批评指正。

著者

1984年5月于广州

• i •

目 录

绪论 兽医药物代谢动力学的概念及其进展	1
---------------------------	---

第一部分 兽医药物代谢动力学基础

第一章 生物膜与药物转运	13
一、生物膜的基本结构与功能	13
二、药物的转运	15
第二章 药物的体内过程及生物利用度	23
一、药物的吸收	23
二、药物的分布	30
三、药物的代谢	37
四、药物的排泄	47
五、生物利用度	55

第二部分 兽医药物代谢动力学原理

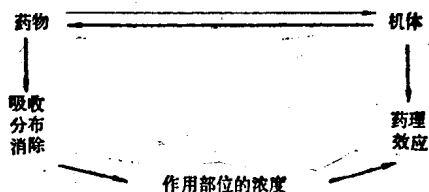
第三章 基本概念	63
一、模型与隔室	63
二、速率过程	65
三、参数	68
第四章 单剂量给药模型	87
一、静脉注射一室模型	87
二、一级吸收一室模型	90
三、静脉注射二室模型	96
四、一级吸收二室模型	103
五、静脉注射三室模型	110
六、静脉输注	115

七、模型的选择	125
第五章 多剂量给药模型	134
一、静脉注射一室模型	134
二、一级吸收一室模型	141
三、静脉注射二室模型	147
四、一级吸收二室模型	150
五、多剂量给药参数的叠合法计算	154
第六章 制订给药方案	161
一、稳态浓度的给药	161
二、先导剂量的确定	163
三、给药方案的调整	164
附录1 主要参数说明	171
附录2 药物代谢动力学参数的 BASIC 计算程序	174
参考文献	191

绪论 兽医药物代谢动力学的概念及其进展

一、兽医药物代谢动力学的定义、内容及其在药物研究中的地位和作用

药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 是研究药物在吸收、分布、代谢和排泄过程中量变规律的一门学科。它以数学公式描述药物在这些过程中的数量(浓度)、位置和时间三者之间的关系。这是一门药理学与数学结合的边缘学科,它与药效动力学 (pharmacodynamics) 一样成为药理学的一个重要组成部分(如下图)。药物代谢动力学一般以实验动物或健康的志愿者作为研究对象,以家畜、家禽为主要研究对象则称为兽医药物代谢动力学。



药物代谢动力学是一门发展中的学科, 它的研究内容越来越广泛, 就目前的情况来说主要有如下几个方面:

(1) 对模型的研究。不断探求更符合药物内在特性和机体生理特性的动力学模型, 如在提出一室和多室模型的基础上, 现又提出了生理性模型 (physiological model)。

(2) 对模型解法的研究。为了得到比较精确的模型的解,

则必须建立复杂的方程式和进行复杂的运算。如何在保证准确的前提下寻求较简易的解法，这是本学科正在研究的重要内容。除了最常用的残数法、梯形法，叠合法以外，现在又提出了“流线图”法、“统计矩”法等。

(3) 对具体药物参数的研究。目前兽医临床上常用的约100种药物已进行了动力学参数的分析，尤其对抗菌药、抗寄生虫药在各种家畜中的参数做得较多。

(4) 对临床药物代谢动力学的研究。利用动力学参数制定合理的给药方案，如剂量大小、给药间隔时间，有的已用于监测病人的临床用药，观测各种疾病状态对药物动力学的影响。

(5) 对计算机程序的研究。随着多室模型和生理模型的出现，微分方程的建立和计算越来越复杂，这就只有依靠微型或大型计算机才能完成。目前关于多剂量内服、肌注、静注或恒速静脉滴注的模拟计算机程序都已应用于实际运算。

(6) 对药理效应与药物浓度之间经时过程的定量关系研究。进行这方面的研究尚存在不少困难，但本学科的发展已为研究这种关系提供了可能性。

(7) 对药物的生物利用度的研究。生物利用度已成为现代药物法规的重要内容，尤其在兽医工作中种属不等效的发现，更给本学科增加了复杂的课题。

六十年代以来，药理学领域的理论研究有了很大的发展，出现了许多分支学科，其中药物代谢动力学就是最重要的分支之一。它的发展反过来促进了药理学研究，使药理学处于由“定性”向“定量”发展的阶段。药物代谢动力学应用数学作为手段来分析研究药物的体内转运过程，以一定的数学方程式阐明和预示药物在体内经时过程的规律性。这是数学向许多应用学科渗透的成功例证之一，它不仅具有深远的理论

意义,而且还具有重大的实用意义。长期以来,不论是临床医师还是药理研究工作者,多数是凭“经验”来确定给药方案,缺少定量的依据。药物代谢动力学的发展使临床用药有了理论依据,大大有助于指导合理用药,包括剂量大小、给药间隔时间长短、给药方法、连续给药的次数等等,使能充分发挥药物的疗效而又避免或减少副作用的发生。同时,它对新药的设计和临床前试验有了客观的评定标准,对一些老药的重新评价也有了准确的数据。另外,随着分析化学的飞速发展和检测技术的不断进步,快速、准确和简易的检测技术不断建立,这就使得对临床个别病人的用药进行监测成为可能。据报道,中山医学院肿瘤研究所应用药物代谢动力学方法监测病人使用氨甲喋呤后的情况,指导合理用药,提高了疗效,减低了毒性。所以,药物代谢动力学正在成为生物药剂学、临床药理学、治疗学、毒理学等学科研究的重要工具。

二、药物代谢动力学的发展简史

一般认为,药物代谢动力学的创立和发展是从1937年Teorell发表两篇奠基性论文¹⁾开始的,在文章里他把开放一级二室模型引进了药物代谢动力学。事实上,早在1932年,Widmark就发表了关于乙醇的消除动力学专著,书中他介绍了零级动力学的概念。1933年Gehlen提出了一级动力学原理。所以,Detli认为Teorell发表的论文已是本学科发展道路上的第二个里程碑。

在五十年代末期之前,药物代谢动力学没有受到重视,进展十分缓慢。不过在这期间有几位科学家发表了重要的著作,为其发展打下了很好的理论基础。其中较重要的著作之一是

1) 两篇论文分别发表于: *Arch int pharmacodyn*, 57, 205、226 (1937)。

德国科学家 Druokrey 和 Kuepfmueller 于 1949 年发表的专著《剂量与作用》(«Dosis und Wirkung»), 在此书中, 读者可以发现理论上的一些最新概念, 如模拟计算机的应用, 受体学说与药物代谢动力学方程式的联合等。同一年法国 Lapp 在他的论文中介绍了生物“半衰期”这个重要的术语。但最具标志的著作也许要推德国的 Dost 教授 1953 年发表的定名为《Der Blutspiegel》一书, 在这本专著里他首先选用了“药物代谢动力学”这一术语, 并阐述了用数学描述体内药物浓度的经时过程的原则。此外, 他在开放一室模型的单剂量或多剂量给药方面作了详尽的论述。

六十年代以后, 由于分子药理学、分析化学和生物药学的迅速发展, 数学向应用学科的广泛渗透, 药物代谢动力学也得到了迅猛的发展。1961 年 Nelson 发表了第一篇药物代谢动力学的综述性文章, 同年, Wagner 所写的综述文章里第一次出现了 Levy 首先应用的“生物药剂学”这个术语。1962 年欧美学者组织了首次药物代谢动力学会议, 这使他们有机会交换经验和思想。在随后的几年中本学科得到了迅速的进展, 一方面, 药物代谢动力学作为一门重要的学科被药物研制者、临床工作者更多地认识; 另一方面, 领导这个领域的一些科学家建立了专门的具有很好装备的研究中心。七十年代以后的发展更是日新月异。1972 年由国际卫生科学研究中心发起召开了药理学与药物代谢动力学的国际会议, 会上美国国立卫生研究所正式承认了药物代谢动力学是一门独立学科。随后许多研究报告不断涌现, 有关的专著也陆续发表, 如 Wagner 1975 年发表了《生物药剂学和有关的药物代谢动力学》, Gibaldi 和 Perrier 于同年发表《药物代谢动力学》。另外, 1973 年 Riegelman, Benet 和 Rowland 合作创办了第一个专门期刊“药物代谢动力学和生物药剂学”杂志。随着本学科临

床应用研究的不断增加,便逐渐发展了临床药物代谢动力学。1976年 Avery 主编了第一本“临床药物代谢动力学”杂志,1980年由 Rowland 和 Tozer 主编的《临床药物代谢动力学》专著也出版了。

七十年代以后,作为药物代谢动力学重要组成部分的兽医药物代谢动力学在各种家畜中的研究广泛开展起来,有关论文不断增加。兽医药物代谢动力学的研究在乳牛、马、羊、猪、狗和猫做得较多,也有以水牛、骆驼、鸡、鸭、火鸡等为研究对象的报道,到目前为止,对大约 100 种药物进行过动力学研究,其中以抗生素和磺胺类较多,对中枢神经系统药物、抗寄生虫药、心血管系统药、抗炎药和激素等也分别做了一些研究。这些研究为兽医药物代谢动力学的发展打下了重要的基础。1977年 Baggot 的《家畜的药物处置原理》一书出版了,这是兽医药物代谢动力学的第一本专著。1978年他又发表了兽医临床药物代谢动力学的综述文章,文中阐述了药物代谢动力学的一些基本概念和在兽医上的应用,提出要注意生物利用度在动物种属间的广泛差异。不过,总的来说,兽医药物代谢动力学现仍处于发展的早期阶段,相信在今后可预见的时期内将会得到非常迅速的发展。

三、药物代谢动力学研究的进展

如上所述,六十年代以来药物代谢动力学发展迅速,取得了很大的成绩。但也还存在一些问题没有解决,主要有:

(1) 过去大多数实验都是在健康的动物或志愿者进行,而实际上药物是给予患病动物或病人使用。问题是病理情况对药物代谢动力学会发生什么样的影响?

(2) 目前多数的模拟药物在体内转运的动力学模型是不

具有生物学意义的抽象假设。

(3) 药物代谢动力学与药效动力学之间的关系还没有得到很好的阐明。

(4) 在药物代谢动力学研究与临床医学之间尚存在一定的距离，药物代谢动力学作为一门应用科学还没有为临床用药者所掌握。

近年来，不少科学家围绕上述存在的问题，提出了一些新的设想和方法，进行了许多研究工作，并取得了可喜的进展。简要介绍如下。

1. 生理模型

生理模型 (physiological pharmacokinetic model) 是在人或动物的解剖学和生理学的基础上并结合生理、解剖和物理化学参数而建立起来的，它由一系列的房室 (lumped compartment) 组成，这些房室代表器官或组织，房室之间则按血液循环的途径，互相连结在一起 (如生理模型模式图)。

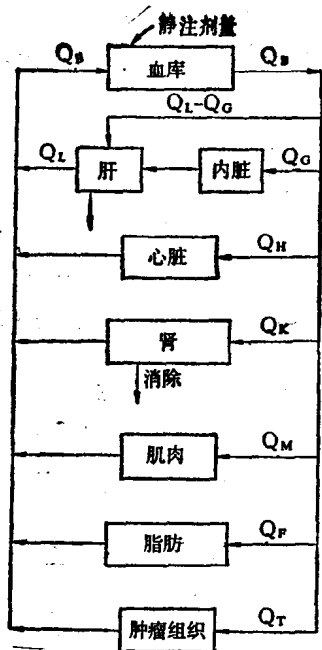
生理模型比传统的房室模型有如下优点：

(1) 保证机体任何器官或组织的药物浓度的经时过程得到准确的描述，因此能更充分地了解药物在机体内的分布。

(2) 由于这些生理模型参数是和实际的生理解剖测定相一致，如器官的血流量和容积，因此这些有关参数的异常便能预示着机体功能发生了生理或病理性改变，从而引起药物处置动力学的变化。

(3) 生理模型提供了不同种属动物互相利用有关动力学参数的可能性。同一生理模型只要更换有关参数往往可适用于不同种属动物。另外，生理模型也为动物实验数据应用到人提供了可能。

目前对生理模型的研究正在不断深入，虽然它较过去的



- Q ——血流速率
 B ——血液
 L ——肝脏
 G ——内脏
 H ——心脏
 K ——肾
 M ——肌肉
 F ——脂肪
 T ——肿瘤组织

生理模型模式图

房室模型有一定的优点,但是生理模型的实验工作比较繁复,要测定每一器官或组织的药物浓度和血浆浓度,工作量较大。其次,生理模型必须建立较大的微分方程组,需用较大型的计算机,这给计算带来一定困难。这些问题估计在不久的将来会得到很好的解决,那时生理模型将会在临床上得到广泛的应用。

2. 非房室分析法和统计矩

非房室分析法 (noncompartmental analysis) 是用药时曲线下面积 (AUC) 来计算动力学参数的一种方法。这种方法不需要假定某一药物的专一的房室模型,而可用于任何房

室模型的计算。目前它已被用于测定生物利用度、清除率、表观分布容积和特殊代谢物的分数,还可用于预测药物的平均稳态浓度和达到给定稳态浓度所需的时间。

非房室分析法是建立在统计矩 (statistical moment) 理论基础上的。1978年 Yamaoka 等及 Outler 先后将统计矩的方法应用于药物代谢动力学的研究,1980年 Riegelman 和 Collier 应用统计矩的理论评价药物的吸收,近年来这种方法已得到越来越多的应用。

统计矩分析法是把血浆中药物浓度的经时过程视作为统计分布曲线。不管给药途径如何,可把零阶矩、一阶矩和二阶矩定义为

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt$$

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$VRT = \frac{\int_0^{\infty} t^2 C dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C dt}{AUC}$$

式中 MRT 是药物在体内的平均滞留时间, VRT 是平均滞留时间的方差。 AUC 、 MRT 和 VRT 分别定为药物浓度时间曲线的零阶矩、一阶矩和二阶矩。目前只有零和一阶矩被用于药物代谢动力学分析,较高的阶矩因可产生较大的计算误差,故未被应用。

非房室分析法不限于何种房室,计算比较简便,在生物利用度的测定中可分别研究释药和吸收的过程,这是它的优点。但是此法目前仅能用于线性动力学分析,不适用于非线性动力学过程,它也只能提供有关药物浓度时间曲线方面的有限

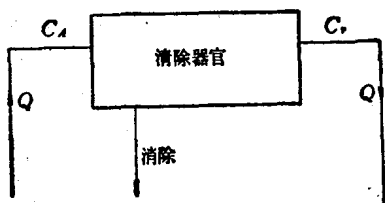
资料。不过随着微型计算机技术的飞速发展，可以预料不久的将来便可克服目前的障碍，使非房室分析法更加完善。

3. 清除率的概念

在药物代谢动力学的概念中，清除率 (clearance) 对临床应用和评价药物消除机制是最有用的参数。近年来对此参数的研究较多，发展了原有的药物消除的概念。传统的药物消除理论是建立在速率概念基础上的，通常是用一级速率常数或半衰期来描述消除过程的表观效率，这对于许多实际应用是合适和有用的。但当希望把药物代谢动力学用于解剖、生理模型和用于测定药物消除的机制时，上述传统概念便存在许多问题，这时用清除率来描述药物的处置就更具实际意义。

清除率分器官清除率和体清除率，前者如肝清除率、肾清除率、肺清除率、肠壁清除率等，这些器官清除率的总和便是体清除率 (或称全身清除率)。本书对清除率的概念和应用有较详细说明。这里仅以某一器官清除率为例略作介绍 (如上图)。

图中 Q 是通过器官的血流率， C_A 、 C_V 分别代表动脉和静脉内的药物浓度，如果器官能代谢或排泄一些药物，则 $C_V < C_A$ 。这时便得



$$\text{清除率} = C_A Q - C_V Q = Q(C_A - C_V)$$

$$\text{摄取率} = \frac{Q(C_A - C_V)}{Q C_A} = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

$$\text{清除率} = \frac{Q(C_A - C_V)}{C_A} = Q \cdot \text{摄取率}$$

从上式可知清除率也可转化为清除率对进入器官血液药物浓度的比率。利用这个关系式可以较易地测定肾清除率,和在某些情况下测定胆清除率。

四、我国兽医药物代谢动力学的 现状与展望

我国兽医药物代谢动力学的研究工作始于七十年代中期,1979年在全国兽医基础学科学术讨论会上,冯淇辉教授作了“兽医药物代谢动力学动态”的学术报告,从此我国兽医药物代谢动力学研究工作进入了一个新阶段。虽然我们的起步较晚,时间很短,但几年来已取得了可喜的成绩。1980年农牧渔业部把兽医药物代谢动力学的研究作为重点课题,委托华南农业大学主持并组织协作组,参加单位有四川农业大学,华中农业大学,东北农学院和西北农业大学。五年来已完成十六种抗生素和磺胺类药物在马、水牛、黄牛、猪和奶山羊的动力学参数测定工作。在这些研究工作中,各院校药理学教师与数学教师的通力合作,使药理学与数学的结合有了很好的开端。四川农学院在使用微型计算机分析动力学参数方面做了大量的工作,编写出了无吸收和有吸收情况下的计算机程序。此外,还有一些院校正在药物代谢动力学方面开展研究工作。

在研究人员的培养方面,自1979年以来华南农业大学等校招收及培养了一批药物代谢动力学的硕士研究生,1983年举办了全国兽医药物代谢动力学师资培训班,有55人参加了学习,他们在今后的研究工作和人才培养上将会起到重要的作用。

随着我国工农业生产的发展,我国畜牧兽医事业必然获得更迅速的发展。兽医药物代谢动力学作为指导药剂生产和