

“十五”规划重点图书

LINCHUANG
YAODAI DONG LIXUE
JICHU YU YINGYONG

临床药代动力学

基础与应用

主编 赵香兰

郑州大学出版社

临床药代动力学 基础与应用

主编 赵香兰

郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床药代动力学基础与应用/赵香兰主编. —郑州:郑州大学出版社, 2002. 11

ISBN 7 - 81048 - 482 - 6

I. 临… II. 赵… III. 药物代谢动力学—研究 IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 072879 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人: 谷振清

全国新华书店经销

河南第二新华印刷厂印制

开本: 787 mm × 1 092 mm

印张: 28.75

字数: 682 千字

版次: 2002 年 11 月第 1 版

邮政编码: 450052

发行部电话: 0371 - 6966070

1/16

印次: 2002 年 11 月第 1 次印刷

书号: ISBN 7 - 81048 - 482 - 6/R · 446

定价: 69.00 元

本书如有印装质量问题, 由承印厂负责调换。



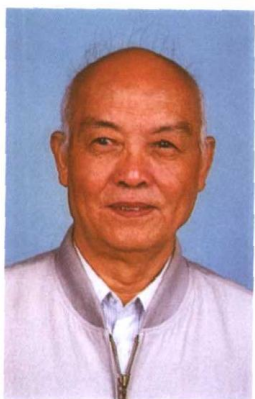
王宁生

男，教授，博士生导师。毕业于南京药学院。先后在德国海得堡大学、法兰克福大学、德国国家药检所做研修工作和高级访问学者。现任广州中医药大学副校长兼临床药理研究所所长，国家中药安全评价重点实验室主任。主要从事中药安全性、有效性及药代动力学研究。获国家教委科技进步奖1项，广东省科技进步奖2项，2000年获吴阶平—保罗·杨森医药研究临床药理三等奖。2001年获国家科技部、财政部、国家计委、经贸委“九五”国家重点科技攻关计划先进个人称号。



孙瑞元

男，教授，硕士生导师。1951年毕业于安徽医科大学。现任皖南医学院药物研究所所长，安徽临床药物评价中心主任，《中国临床药理学与治疗学》杂志主编，国家新药临床研究基地（皖医弋矶山医院）主任，中国药典委员会委员，全国新药审评专家组成员。多年从事药理学及药物代谢动力学的教学研究工作。出版《定量药理学》等著作24部，发表论文230篇，编制药理学应用软件8种，研制并获得新药证书3项。曾获1994年国家发明三等奖、1997年国家科技进步三等奖及省部级科技进步奖多项。



汤仲明

男，教授，硕士和博士生导师。1951年燕京大学医预系毕业，1956年协和医学院毕业，在北京放射医学研究所从事分子药理、药物代谢和数学药理研究工作。曾参加创建我国抗辐射药物研究。在药典生物检定统计方法和药代动力学计算程序、急性放射病数据库和咨询系统、乳癌雌激素受体及治疗等方面进行大量研究。对中国生物技术蛋白多肽药物代谢和反义药物研究的建立和发展起到了重要推动作用。曾任国家自然科学基金药理学和药理学学科评委，中国药理学会理事，中国数学药理学会主任，辐射研究和辐射工艺学会理事，《中国药理和毒理学杂志》副主编，《中国药理学报》等杂志编委。曾获军队科技进步二、三等奖各5项，获药物专利3项。在国家特等奖中受到显著贡献表彰。多年来培养硕士、博士及博士后多名。参与编写专著数部，发表论文百余篇。获国务院侨办优秀归侨知识分子奖励及国家特殊津贴。



赵香兰

女，教授，硕士生导师。1953年毕业于中山大学医学院。曾任中山医科大学临床药理学教研室主任、临床药理研究所所长、临床药理基地主任，卫生部药品审评委员会委员，中国药理学会理事、临床药理专业委员会常务理事及多个药理专业委员会理事。现任《中国临床药理学杂志》、《中国抗生素杂志》等多个全国性专业杂志编委及《广东药学》杂志主编。致力于药理学与临床药理学教学与科研工作40余年，先后培养硕士研究生18名，临床药理专业医师及药师1000多名。科研主攻方向为药物代谢及药代动力学研究，先后在国内外杂志发表有关论文50多篇。曾参与《临床药理学》、《医用药理学》、《药理学》等大型参考书和教材的编写。曾获广州市、广东省及国家科技进步奖多项。1993年起获国家特殊贡献津贴奖励。其生平事迹曾被载入《中国专家大辞典》、《广东高级专家大辞典》及《英国剑桥国际名人传记中心》。



楼雅卿

女，教授，硕士生导师。1955年毕业于哈尔滨医科大学。在北京大学医学部基础医学院药理系从事临床、临床前药代动力学和遗传药理学研究。在细胞色素P450酶系统药物代谢的遗传多态性和种族差异研究方面取得成果，曾获国家教育委员会科学技术进步奖（第一作者）。曾参与《临床药理学》、《药理学和药物治疗学》、《医用药理学》、《儿科药理学及药物治疗》、《药理学》等大型参考书和教材的编写。现为国家药品监督管理局（SDA）新药审评专家库成员和北京市药品监督管理局新药审评委员会委员。



黄 民

男，博士，教授，硕士生导师。1983年获上海第一医学院学士学位，1988年获中山医科大学硕士学位，1998年获香港大学药理学博士学位。现为中山大学药学院常务副院长，中山大学临床药理学教研室主任，中国药理学会临床药理专业委员会委员，中国药学会抗生素专业委员会委员、广东省药理学会理事。现任《中国医药导刊》、《癌症》、《广东药学》以及《中国肿瘤》等杂志编委，国家药品监督管理局（SDA）药品审评专家库成员，广东省药品监督管理局药品审评专家库成员。主要从事临床药理学的教学与科研工作，重点研究药动学和药物基因组学。主持包括国家自然科学基金在内的多项科研课题，在国内外学术杂志上发表论文40余篇。



余细勇

男，博士，研究员，博士生导师。1986年获医学学士学位，1989年获医学硕士学位，1998年获医学博士学位。现任广东省人民医院、广东省心血管病研究所医学研究中心主任，中国药理学会临床药理专业委员会委员，中国药理学会心血管专业委员会委员，国际心脏研究会 (ISHR) 中国分会理事，广东省药理学会副理事长，广东省中西医结合学会中青年工作委员会副主任委员。专业方向为临床药理学和分子药理学，先后在药物基因组学、 β 阻滞剂代谢物和对映体的药代-药效学、细胞信号转导系统以及基因治疗等领域进行研究，在国内外学术刊物上发表论文80多篇，参与编写学术专著3部，获广东省科技进步二等奖2项，广东省医药卫生科技进步奖4项。



张 远

女，教授，博士生导师。1960年毕业于北京医学院。现为北京大学医学部基础医学药理系药代室主任，中国药理学会理事，教学与科普专业委员会主任委员，药物代谢专业委员会常务委员。主要从事药代动力学与遗传药理学研究。1985年获国家科学技术进步二等奖，1995年获国家教委科技进步三等奖（第二完成人）。主编教材有《药理学》、《药理学学习指导》、医学高等专科学校及中央电大指定教材。发表论文50余篇。



黎曙霞

女，博士，副主任药师。1988年获武汉同济医科大学医学学士学位，1991年完成生殖药理专业硕士学业后从事临床药理、临床药学研究工作。于1995年1月获世界卫生组织奖学金资助赴德国斯图加特 Dr. Margarete Fischer-Bosch 临床药理研究所学习，主要从事药物代谢研究，1998年获博士学位后回国工作。现任广州中山大学附属第一医院药学部副主任，《中国医院药学杂志》、《广东药学》杂志编委。主要研究方向为药物代谢研究和治疗药物监测。

内 容 提 要

本书为国家“十五”规划重点图书,主要由我国从事临床药理学教学、科研和临床的国家临床药理基地的主任、卫生部药品审评委员会专家组成员、国家药品监督管理局新药审评专家库成员撰写。全书共 18 章,60 余万字,3 篇,分别就近 20 年来我国临床药代动力学研究、教学以及新药审评工作中存在的问题和积累的经验,结合各自工作的实际,阐述了我国临床药代动力学研究和应用的现状。第一篇基本理论,主要介绍了临床药代动力学概论、药物的体内过程、药代动力学模型与参数、不同给药途径的药代动力学、群体药代动力学等内容;第二篇临床药代动力学研究,主要阐述了人体生物样本测定方法及技术要求、新药人体药代动力学研究、代谢物的药代动力学、内源性药物体内动力学研究、生物制品临床药物代谢动力学研究、中药药动学研究、人体生物利用度及生物等效性研究、常用的药动学计算机软件及评价;第三篇临床给药方案的调整,主要论述了遗传因素和生物因素对药物药代动力学的影响、疾病与用药、药物相互作用、治疗药物监测。本书突出特点是理论与实践并重,注重基本理论介绍,深入浅出;侧重临床药代动力学研究,具体实用。内容系统全面,丰富新颖,既有成功经验的介绍,又有存在问题的探讨,可操作性强,便于从业人员学习掌握。本书为国家临床药理基地人员培训指定教材,也是医药院校本科生、研究生使用教材,同时也是临床医师、药师、检验师、药物开发研究人员、医药院校师生必备的工具书。

编委会名单

主 编	赵香兰			
副主编	楼雅卿 黄 民			
编 委	(按姓氏笔画排列)			
王宁生	广州中医药大学		教授	博士生导师
汤仲明	北京放射医学研究所	教授	博士	博士生导师
孙瑞元	皖南医学院		教授	硕士生导师
余细勇	广东省人民医院	研究员	博士	博士生导师
张 远	北京大学医学部		教授	博士生导师
赵香兰	中山大学中山医学院		教授	硕士生导师
黄 民	中山大学药学院	教授	博士	硕士生导师
楼雅卿	北京大学医学部		教授	硕士生导师
黎曙霞	中山大学附属第一医院		博士	副主任药师

作者名单

(按姓氏笔画排列)

- | | |
|-----|------------|
| 王宁生 | 广州中医药大学 |
| 王建华 | 中山大学中山医学院 |
| 刘长征 | 中山大学中山医学院 |
| 汤仲明 | 北京放射医学研究所 |
| 孙瑞元 | 皖南医学院 |
| 吴珏珩 | 中山大学中山医学院 |
| 余细勇 | 广东省人民医院 |
| 张 远 | 北京大学医学部 |
| 张建萍 | 中山大学中山医学院 |
| 宓穗卿 | 广州中医药大学 |
| 赵香兰 | 中山大学中山医学院 |
| 钟国平 | 中山大学中山医学院 |
| 钟诗龙 | 中山大学中山医学院 |
| 黄 民 | 中山大学药学院 |
| 黄晓晖 | 皖南医学院 |
| 谢海棠 | 皖南医学院 |
| 楼雅卿 | 北京大学医学部 |
| 黎曙霞 | 中山大学附属第一医院 |

前言

临床药代动力学主要研究药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程的动态规律,并运用数字图解或方程计算来表达其规律。药物的治疗作用和毒性作用的强度常取决于药物的体内过程和给药方案。因此,药代动力学的研究对指导新药设计,优化给药方案,改进药物剂型,提供高效、速效、长效且不良反应少的药物或制订合理的给药方案等都有十分重要的意义。

本书的主要作者赵香兰、楼雅卿、汤仲明、王宁生和孙瑞元等教授在近 20 年的临床药代动力学研究、教学以及新药审评工作中积累了丰富的经验,结合各自工作中的体会,特别针对我国的临床药代动力学研究和应用现状来编写此书。本书分基本理论、临床药代动力学研究和临床给药方案的调整 3 篇,共 18 章,60 余万字。

国内虽有几部关于药代动力学的书籍,但大多着重于药代动力学理论的阐述,且牵涉到许多公式的推导。本书在介绍药代动力学理论时,主要是简述其基础知识,帮助读者学习和理解临床药代动力学研究和应用必需的数学运算。本书的特点是侧重临床药代动力学研究。当前,生物化学药品发展迅猛,许多涉及人体内源性物质,因此,它们的临床药代动力学研究更为复杂;中药临床药代动力学研究也在不断深入发展;我国新药 I 期临床的人体药代动力学研究的指导原则也日趋国际化,作者在这部分内容中都以个人经验结合了大量的实例进行阐述,供读者参考。临床药代动力学研究的目的在于临床应用,给药方案的调整是治疗学不可缺少的部分,本书也予以较详细的介绍。本书的主要对象为临床工作者(如医师、药师、检验师等)、医药院校师生、药物开发研究人员等。

由于药代动力学的日益发展,再加上我们本身的知识所限,本书错漏之处在所难免,恳请广大读者批评指正,提出宝贵意见。

关淡庄、钟国平老师在本书的编校过程中做了大量的工作,杨秦予主任在本书的策划和编辑工作中付出了大量的心血,郑州大学出版社对本书的出版给予了极大的支持,在此表示衷心的感谢。

作者

2002 年 8 月

目录

第一篇 基本理论

第一章 临床药代动力学概论	3
一、药代动力学的概念	3
二、临床药代动力学研究与应用的内容	3
第二章 药物的体内过程	12
第一节 药物跨膜转运	13
一、生物膜的结构与功能	13
二、药物转运方式	13
第二节 药物的吸收	15
一、常用给药途径的药物吸收特点	15
二、影响药物吸收的因素	18
第三节 药物的分布	20
一、药物分布的速度与程度	20
二、血浆蛋白结合	21
三、药物与局部组织结合	21
四、体内屏障	22
第四节 药物的生物转化	23
一、生物转化方式	24
二、药物生物转化的主要酶系	26
三、影响药物生物转化的因素	27
第五节 药物的排泄	28
一、肾排泄	28
二、胆汁排泄	30
三、其他	30
第三章 药代动力学模型与参数	32
第一节 药代动力学的模型与速率过程	32
一、药代动力学的数学模型	32
二、速率过程	38
第二节 药代动力学的基本参数及其意义	42
一、速率常数	42
二、半衰期	44
三、表观分布容积	44

四、清除率	45
五、血药浓度 - 时间曲线下面积	46
六、峰时间和峰浓度	47
七、生物利用度	48
八、稳态血浆浓度	48
九、波动系数	50
十、药物浓度达到稳态浓度某一比例所需时间	50
十一、积累系数	50
十二、维持剂量和负荷剂量	51
第四章 不同给药途径的药代动力学	52
第一节 静脉注射给药药代动力学	52
一、一房室模型	52
二、二房室模型	55
三、非线性模型	57
四、多次给药	58
第二节 静脉滴注给药药代动力学	60
一、一房室模型	60
二、二房室模型	62
三、多次给药	63
第三节 血管外途径给药药代动力学	64
一、一房室模型	64
二、二房室模型	65
三、非线性模型	66
四、多次给药	66
第五章 给药方案的拟定与调整	69
第一节 给药途径的选择	69
第二节 不同给药方案的拟定	70
一、单次给药	70
二、多次给药	73
三、非线性动力学药物给药	78
四、实际应用中的给药方案	78
第三节 个体化给药方案的剂量调整	78
一、根据分布性质作剂量调整	79
二、根据药物处置变化作剂量调整	79
第六章 群体药动学	82
第一节 群体药动学概述	82
一、群体药动学的概念	82
二、群体药动学研究的主要内容及步骤	83
三、群体药动学的应用	83

四、群体药动学的优点和缺点	85
第二节 群体药动学的实验设计与数据收集	87
一、群体药动学的实验设计	87
二、数据类型与数据质量	88
第三节 群体药动学参数	90
一、群体药动学参数的类型	90
二、群体药动学参数的意义	90
第四节 群体药动学的数据分析	92
一、群体药动学数据分析方法的类型	92
二、NONMEN 法估算群体药动学参数的步骤及实例	92
第五节 群体药动学应用实例	96
一、Ⅲ期临床试验中的群体药动学评价	96
二、Ⅳ期临床试验中的群体药动学评价	99
三、群体药动学原理应用于群体药效学研究	102
四、群体药动学参数结合 Bayes 反馈法估算个体药动学参数	106

第二篇 临床药代动力学研究

第七章 人体生物样本测定方法及技术要求	113
第一节 人体生物样本测定的技术要求	113
一、参比标准品	114
二、方法建立阶段的考核	114
三、方法应用阶段的考核	117
四、书面报告	117
第二节 常用分析方法简介	118
一、紫外分光光度法	118
二、薄层扫描法	120
三、气相色谱法	122
四、高效液相色谱法	123
五、色谱与质谱联用分析法	125
六、免疫分析法	126
七、放射免疫分析法	126
八、酶免疫分析法	127
九、荧光偏振免疫分析法	128
十、微生物分析法	129
第八章 新药人体药代动力学研究	131
第一节 要求进行人体药代动力学研究的新药	132
一、一类新药	133
二、二类新药	133
三、三类新药	134

四、四类新药	135
五、五类新药	136
第二节 新药人体药代动力学研究的内容	137
第三节 进行人体药代动力学试验的伦理上和技术上的要求	138
一、在试验前必须做好充分的试验准备工作	138
二、保证新药临床试验过程规范、结果科学可靠并保护受试者的 权益和安全	139
三、人体生物样品中药物浓度测定的方法学研究	140
四、试验药物的要求	141
第四节 临床试验中人体药代动力学研究	142
一、正常受试者单剂量药物的药代动力学研究	142
二、多剂量给药临床药代动力学研究	147
三、进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究	149
四、新药人体内药物代谢的研究	150
五、新药在人体内的药物浓度和临床药理效应(包括药效的不良反 应)相关性的研究	153
第五节 人体内新药与其他药物的相互作用	154
一、药物吸收过程中相互作用	154
二、药物在血浆蛋白结合过程中的改变	154
三、药物代谢过程中的相互作用	155
四、药物排泄过程中的相互作用	155
第六节 新药的特殊人群药代动力学研究	157
一、肝功能不全对人体药代动力学的影响	157
二、肾功能不全的患者体内药代动力学研究	160
三、老年人的药代动力学研究	162
第九章 代谢物的药代动力学	164
第一节 前体药物的药动学特点	166
一、前体药物的吸收	166
二、前体药物的分布	167
三、前体药物的消除	168
第二节 代谢物的体内处置过程	169
一、基本数学模型及限速因素	169
二、给药途径与 $C_{(m)}$ 的经时变化	170
三、代谢物体内处置过程的影响因素	174
第三节 代谢物药动学参数的测定	178
一、不可逆代谢模型的动力学参数估算	178
二、可逆代谢模型的动力学参数估算	182
三、代谢物药动学参数的计算应用	184
第十章 内源性药物人体内动力学研究	187

第一节 内源性药物人体内动力学研究特点	187
一、药物浓度检测方法的特殊性	187
二、内源性药物体内生理调节的差异性	188
三、内源性药物人体内动力学研究的基本条件	195
第二节 矿物质类药物人体动力学研究	196
一、口服钙制剂的药物代谢动力学及生物利用度研究	197
二、口服钾盐的人体生物利用度研究	201
三、口服铁剂的药代动力学及生物利用度研究	203
第三节 核素示踪技术的应用	207
一、放射性核素示踪技术的应用	208
二、稳定核素示踪技术	214
第十一章 生物制品临床药物代谢动力学研究	224
第一节 蛋白多肽药物临床药物代谢动力学研究的 目的和内容	224
一、不同方案的研究目的和内容	225
二、我国新药指导原则中的蛋白多肽类药物药代动力学研究内容的 规定	226
第二节 蛋白多肽药物临床药代动力学研究的方法学	226
一、生物样品中被分析蛋白多肽分析方法的建立和确证	227
二、免疫分析方法	228
三、生物检定测定方法	230
第三节 一类新蛋白多肽药物临床药物代谢动力学 研究实例	230
一、大肠杆菌表达重组内皮抑制素临床 I 期试验的药物代谢 动力学研究	230
二、rhTPO 临床 I 期试验的药物代谢动力学研究	232
三、新型重组纤溶酶原激活剂 reteplase 在健康志愿者中的 剂量 - 范围研究	233
四、改构 TNF- α 突变体的临床 I 期试验的药物代谢动力学研究	234
五、糖基化尿激酶原临床 I 期试验的药物代谢动力学研究	235
六、新型白喉毒素和 IL-2 的融合蛋白临床 III 期试验的全身吸收的 评价	239
七、重组人肿瘤坏死因子受体临床药物代谢动力学研究	240
八、血小板来源生长因子 PDGF-BB 临床 III 期试验的全身吸收的 评价	243
第四节 仿制蛋白多肽药物临床生物等效性研究	244
一、白介素-11 临床试验中的生物等效性研究	244
二、健康受试者皮下注射 3 种不同剂型胸腺素 α_1 的药代 动力学	245

第五节 反义药物临床药物代谢动力学研究	245
一、正在临床试验的反义寡核苷酸	245
二、反义寡核苷酸的临床研究	246
第六节 蛋白多肽药代动力学特点小结	248
第十二章 中药药动力学研究	250
第一节 血药浓度测定法的中药药物动力学研究	250
一、有效单体(成分)的药动力学研究	251
二、中药(复方)中有效成分的药物动力学研究	257
第二节 生物效应法的中药药物动力学研究	264
一、药理效应法	264
二、药物积蓄法	268
三、药理效应法和药物积蓄法的区别	271
第三节 药动学与药效学相结合的中药药物动力学研究	272
一、槐果碱、氧化槐果碱的药代动力学与药效动力学	272
二、药动学-药效学相关性分析新方法(人工神经网络法)	276
第四节 中药体内代谢	278
一、小柴胡汤的体内代谢	278
二、柴朴汤的体内代谢	279
第五节 中西药物相互作用的药代动力学	279
一、药物相互作用对吸收的影响	279
二、药物相互作用对分布的影响	280
三、药物相互作用对代谢的影响	280
四、药物相互作用对肾脏排泄的影响	280
附表 国内外一些中草药临床应用(研究)的药动力学资料	281
第十三章 人体生物利用度及生物等效性研究	284
第一节 人体生物利用度研究的目的与要求	284
一、生物利用度的概念与类型	284
二、生物利用度试验需具备的条件	284
三、生物利用度试验与临床研究的相关性	285
第二节 人体生物利用度研究方法	287
一、生物样品分析方法的建立和验证	287
二、普通制剂人体生物利用度试验	289
三、缓(控)释制剂的生物利用度研究	292
第三节 统计分析及生物等效性	294
一、生物等效性评价	295
二、生物等效性评价与临床用药	296
第四节 药物人体相对生物利用度研究实例	297
一、普通制剂的相对生物利用度研究	297
二、缓释制剂的相对生物利用度研究	299

第十四章 常用药动学计算机软件及评价	304
第一节 国内外常用药动学软件及评价	304
一、WinNonlin 软件	304
二、NONMEN 软件	306
三、3P87(3P97)实用药动学计算程序	307
四、药代动力学和生物药剂学程序包 PKBP - N1	308
五、新药数据统计处理软件 NDST	309
六、自动生物利用度等效性检验软件 ABE	312
七、国外其他药动学软件	312
第二节 实用药动学计算程序 3P87 的使用方法	314
一、3P87 使用方法概述	314
二、3P87 计算实例	316
第三节 新药统计软件 NDST - 21 的使用方法	320
一、NDST - 21 使用方法概述	320
二、NDST - 21 药动学计算实例	322
三、NDST - 21 药效学计算实例	326

第三篇 临床给药方案的调整

第十五章 遗传因素和生理因素对药动学的影响	333
第一节 遗传因素对药物药代动力学的影响	334
一、细胞色素 P450 酶遗传多态性	336
二、药物结合代谢酶遗传多态性	345
三、药物脱氢酶遗传多态性	348
四、水解酶遗传多态性	349
第二节 年龄因素对药物药代动力学的影响	350
一、婴幼儿、儿童期	350
二、老年人	353
第三节 性别因素对药物药代动力学的影响	356
第四节 妊娠和哺乳因素对药物药代动力学的影响	357
一、妊娠对孕妇体内药物处置的影响	357
二、妊娠期间药物胎盘转运及胎儿的药物代谢	358
三、哺乳期的药物药代动力学	359
第十六章 疾病与用药	362
第一节 疾病对药物动力学过程的影响	362
一、对药物吸收的影响	362
二、对药物分布的影响	363
三、对药物消除的影响	364
第二节 几种疾病状态下的用药选择	371
一、肝功能不全时用药	371