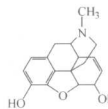
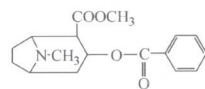
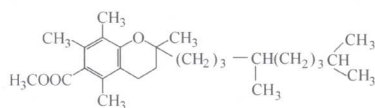


ZHONGYAO YAOWU DAIXIE DONGLIXUE

中药



药物代谢动力学

万海同 郭莹 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社



万海同 郭莹 编著

化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

本书是系统论述中药药物代谢动力学研究的专著。中药及中药复方化学成分复杂,体内变化奥妙,中药药动学研究一直是科研难点。作者从事中药药动学科研与教学工作多年,对中药药动学的原理、特点等有较为深刻的认识。书中主要介绍了药动学的基本理论、基本知识和基本技能,辅以典型实例分析,反映了中药药动学的特点;介绍了中药药动学研究的有关实验方案设计和数据处理技能;介绍了近年来中药药动学的新成果,并列举了常用中草药及中成药的药动学研究实例。

本书可供医药相关专业高年级本科生和研究生使用,也可供从事中药药动学研究的相关人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

中药药物代谢动力学/万海同,郭莹编著.北京:

化学工业出版社,2009.1

ISBN 978-7-122-04344-3

I. 中… II. ①万…②郭… III. 中药学:药物代谢动力学 IV. R285.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 198292 号

责任编辑:陈燕杰

文字编辑:向东

责任校对:李林

装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印装:北京市白帆印务有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 16½ 字数 325 千字 2009 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:59.00 元

版权所有 违者必究

前 言

药物代谢动力学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律的一门学科，以下简称药动学或药代动力学。通过药物在体内代谢产物和代谢机制研究，可以发现生物活性更高、更安全的新药。近年来，国内外在药物创新研制过程中，药物代谢动力学研究与药效学研究、毒理学研究处于同等重要的地位。药物进入体内后，经过吸收进入血液，并随血流透过生物膜进入靶组织与受体结合，从而产生药理作用，作用结束后，还需从体内消除。随着细胞生物学和分子生物学的发展，药物体内代谢物及代谢机制研究已经有了长足的发展。新药和新制剂均需要进行动物和人体试验，在实验的基础上建立数学模型，求算相应的药物代谢动力学参数后，对药物的体内过程进行预测，从而了解其药物代谢动力学过程。

中药药物代谢动力学是以中医药基本理论为指导，用药物动力学的方法研究中药在人和动物体内的吸收、分布、代谢和消除过程的一门新兴边缘学科。它与数学、分析化学、药物动力学、中药药剂学、中药药理学、现代医学、中医学、中药学、中药化学、计算机科学、生物化学等有着密切的关系，其理论和技术在阐明中医药防病治病机制、优化中医临床给药方案、指导中药新药和新剂型研制、评价中药制剂和中成药的内在质量等方面发挥着重要的作用。

本书共分八章：第一章绪论简述了中药药动学的有关概念，中药药动学研究的内容和方法，中药药动学研究的特点，中药药动学与其他学科的关系，中药药动学发展概况，中药药动学研究展望；第二章介绍了药物在体内的存在状态与药物代谢；第三章中药药动学生物样品预处理方法介绍了常用生物样品的种类，中药药动学生物样品预处理方法；第四章中药体内活性成分的测定方法介绍了分析方法的设计与评价，气相色谱法，高效液相色谱法，色谱-质谱联用技术，薄层色谱法，比色法，可见-紫外分光光度法，荧光分光光度法，原子吸收分光光度法，免疫分析法，毛细管电泳法；第五章中药药动学研究方法介绍了血药浓度法，药理效应法；第六章药代动力学与药效动力学结合模型首先提出了系统性的概述，然后介绍了药动学模型，药效学模型，药动学与药效学结合模型，药动学与药效学结合模型的应用；第七章中药药物动力学数据的计算及常用软件介绍了最小二乘法的一般原理，非线性最小二乘法算法的比较，曲线拟合的影响因素，常用的药动学拟合程序；第八章中药药动学研究实例介绍了常用中草药及中成药的药动学研究概况。

本书编者从注重理解和应用的角度出发，系统地归纳了目前中药药物动力学研究的方法与技术，辅以典型实例分析，力图使初步掌握药物动力学理论的读者，在

较短的时间内获得有关实验方案设计和数据处理的实际知识和技能,为进一步从事中药新药开发和临床药学研究打下基础。其实践性和理论性较强,可作为高年级本科生、硕士生教材使用,也可作为从事中药药代动力学研究及相关科研人员的参考用书。

本书在编写过程中参考了国内外同行、专家和学者的科研成果与著作,许多老师和同学也对教材提出了很多宝贵意见。本书也受到浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目、国家自然科学基金项目、浙江省自然科学基金重点项目的资助,在此一并表示感谢。

在本书整理过程中,来丽丽、张宇燕等参与了部分书稿的校对工作,舒碧芸、蒋海春、储莹、李莎、赵宁宁等参与了部分书稿的计算机文字处理工作。借此机会,也向浙江中医药大学的各级领导及生物工程学院的各位老师对本书的支持表示感谢。

中药药动学在过去的二十多年时间里正在以前所未有的速度发展和完善,但中药化学成分复杂性及其在生物体内的奥妙变化,使得中药药动学研究极其艰巨。编者多年来一直密切关注着中药药动学的相关研究,认真总结有关中药药动学的研究方法和技术,并在本书中进行了详细的介绍。但是,由于中药药动学的发展速度和相关知识的更新速度很快,加之编写时间仓促和编者水平所限,书中疏漏之处在所难免,欢迎读者给予指正。

万海同 郭莹

2009年1月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 中药药动学的有关概念	1
一、药动学的概念	1
二、药动学参数	1
三、中药药动学的概念	6
四、中药复方药动学的概念	6
第二节 中药药动学研究的内容和方法	7
一、中药有效成分药动学研究	7
二、中药有效部位药动学研究	7
三、中药复方药动学研究	8
四、体内药物分析的性质、意义和任务	9
五、体内药物分析的对象与特点	10
第三节 中药药动学研究的特点	11
第四节 中药药动学与其他学科的关系	12
第五节 中药药动学发展概况	13
一、中医药理论对中草药制剂体内过程的相关论述	13
二、国外中草药药代动力学研究概况	14
三、新中国中草药药代动力学研究进展	15
第六节 中药药动学研究展望	17
一、创立新理论、建立新方法	17
二、加强对中草药单、复方的药代动力学研究	17
三、开展中草药临床药代动力学研究	17
四、加强毒性中草药药代动力学研究	17
五、开展深层次的中药药动学-药效学 (PK-PD) 模型研究	18
六、深化与提高药代动力学研究水平	18
参考文献	19
第二章 药物在体内的存在状态与药物代谢	20
第一节 药物在体内存在的状态	20
一、药物与血浆蛋白质结合	20

二、药物的血浆蛋白结合率测定	24
第二节 药物代谢	26
一、氧化反应	27
二、还原反应	41
三、水解反应	42
四、结合反应	43
参考文献	47
第三章 中药药动学生物样品预处理方法	48
第一节 常用生物样品	48
一、常用生物样品的种类与采集	48
二、样本的代表性	50
三、样品的贮存	51
第二节 中药药动学生物样品预处理方法	52
一、预处理的目的	52
二、预处理方法	53
三、中草药活性成分血尿样品的预处理	56
参考文献	57
第四章 中药体内活性成分的测定方法	58
第一节 分析方法的设计与评价	58
一、分析方法的设定依据	58
二、方法建立的一般实验步骤	58
三、方法的评价	59
第二节 气相色谱法	63
一、色谱条件	64
二、衍生化法	67
三、体内样品中药物浓度的定量方法	67
四、顶空分析法	72
第三节 高效液相色谱法	74
一、HPLC 法分类	75
二、化学键合相	77
三、检测器	81
四、键合相色谱法	86
五、定量方法	92
六、定性方法	94
七、HPLC 色谱条件的选择	94

第四节 色谱-质谱联用技术	97
一、气相色谱与质谱联用	97
二、液相色谱与质谱联用	106
三、质谱-质谱联用	109
四、色质联用技术在体内药物分析中的应用	111
第五节 薄层色谱法	118
一、原理与特点	118
二、影响 TLC 的因素	118
三、TLC 的定性与定量	120
四、高效薄层色谱法	121
第六节 比色法	122
一、概述	122
二、应用	122
第七节 可见-紫外分光光度法	125
一、概述	125
二、几种消除干扰的方法	125
三、应用	129
第八节 荧光分光光度法	133
一、原理与特点	133
二、荧光与药物分子结构的关系	135
三、影响荧光强度的因素	135
四、直接荧光测定法	136
五、诱发荧光测定法	136
六、胶束荧光法	136
第九节 原子吸收分光光度法	138
一、原理与特点	138
二、仪器设备	138
三、定量方法	138
第十节 免疫分析法	139
一、放射免疫分析	139
二、酶免疫分析	143
三、化学发光免疫分析	145
四、荧光免疫分析	146
第十一节 毛细管电泳法	148
一、基本原理	148
二、分析参数	151

三、分离模式·····	154
四、仪器装置·····	161
五、毛细管电泳法在体内药物分析中的应用·····	164
参考文献·····	169

第五章 中药药动力学研究方法 ····· 170

第一节 血药浓度法·····	170
一、直接血药浓度法·····	170
二、中药效应成分血药浓度法·····	171
三、血药浓度法的特点与评价·····	172
第二节 药理效应法·····	172
一、Smolen 法 ·····	173
二、效量半衰期法·····	175
三、药效作用期法·····	177
四、效应半衰期法·····	179
五、药理效应法的特点与评价·····	180
参考文献·····	182

第六章 药代动力学与药效动力学结合模型····· 183

第一节 概述·····	183
第二节 药动学模型·····	184
一、房室模型及其基本原理·····	184
二、一房室模型·····	188
三、多室模型·····	198
第三节 药效学模型·····	201
一、药效指标的选择·····	201
二、血药浓度-效应曲线的类型 ·····	201
三、药效学模型分类·····	202
第四节 药动学与药效学结合模型·····	203
一、理论基础·····	203
二、效应室的归属·····	204
三、一房室 PK-PD 模型 ·····	205
四、二房室 PK-PD 模型 ·····	207
五、药动学和药效学参数的估算方法及其意义·····	208
六、研究的基本步骤·····	209
第五节 药动学与药效学结合模型的应用·····	210
一、药物的药动学与药效学结合研究·····	210

二、药物及其活性代谢物的药动学与药效学结合研究·····	214
三、药物的药动学和药效学相互作用研究·····	216
参考文献·····	218
第七章 中药药动学数据的计算及常用软件·····	219
一、最小二乘法的一般原理·····	219
二、非线性最小二乘法算法的比较·····	220
三、曲线拟合的影响因素·····	221
四、常用的药动学拟合程序·····	224
参考文献·····	227
第八章 中药药动学研究实例·····	228
第一节 常用中草药的药动学研究实例·····	228
一、葛根·····	228
二、川芎·····	229
三、大黄·····	231
四、甘草·····	233
五、远志·····	236
六、丹参·····	237
七、黄芩·····	238
八、人参·····	240
九、三七·····	243
第二节 中成药的药动学研究实例·····	243
一、板蓝根注射液·····	243
二、养阴通脑颗粒·····	244
参考文献·····	248

第一章 绪 论

第一节 中药药动学的有关概念

一、药动学的概念

药物进入机体后,出现两种不同的效应。一种是药物对机体产生的生物效应,包括药物对机体产生的治疗作用和毒副作用,即所谓的药效学(pharmacodynamics)和毒理学(toxicology)。另一种是机体对药物的作用,包括药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion),即所谓的药动学(ADME),又称药物代谢动力学或药代动力学。药物代谢动力学是定量研究药物(包括外来化学物质)在生物体内吸收、分布、排泄和代谢(简称体内过程)规律的一门学科。

随着细胞生物学和分子生物学的发展,药物在体内代谢的产物及代谢机制研究已经有了长足的发展。通过对药物在体内代谢产物和代谢机制研究,可以发展生物活性更高、更安全的新药。在创新研制新药过程中,药物代谢动力学研究与药效学研究、毒理学研究处于同等重要的地位。

二、药动学参数

药动学参数(pharmacokinetic parameter)是反映药物在体内动态变换规律性的一些常数,如吸收、转运和消除速率常数、表观分布容积、消除半衰期等,通过这些参数来反映药物在体内经时过程的动力学特点及动态变化规律性。药动学参数是临床制定合理化给药方案的主要依据之一,根据药动学参数的特性,设计和制订安全有效的给药方案,包括给药剂量、给药间隔和最佳的给药途径等;针对不同的生理病理状态,制订个体化给药方案,提高用药的安全有效性。此外,这些参数还有助于阐明药物作用的规律性,了解药物在体内的作用和毒性产生的物质基础。有些参数还是评价药物制剂质量的重要指标,在药剂学和新药的开发研究中常常被用于制剂的体内质量评价。下面简单介绍几种基本的和常用的药动学参数的生理学和临床意义。

1. 药峰时间和药峰浓度

药物经血管外给药吸收后出现的血药浓度最大值称为药峰浓度($c_{\max}$),达到

药峰浓度所需的时间为药峰时间 ($t_{\max}$), 如图 1-1 所示。药峰时间和药峰浓度是反映药物在体内吸收速率的两个重要指标, 常被用于制剂吸收速率的质量评价。与吸收速率常数相比, 它们更能直观和准确地反映出药物的吸收速率, 因此更具有实际意义。药物的吸收速率快, 则其峰浓度高, 达峰时间短, 反之亦然, 如图 1-2 所示, A、B、C 三种制剂的吸收程度相似。但吸收速率不同, 其吸收速率 $A > B > C$ 。制剂 A 的血药浓度超过了最低中毒浓度可引起毒副作用, 制剂 B 的血药浓度则在安全有效的浓度范围内, 而制剂 C 的血药浓度没有达到最低有效浓度, 因而无效。由此可见吸收速率是影响药物疗效或毒性的一个重要因素。

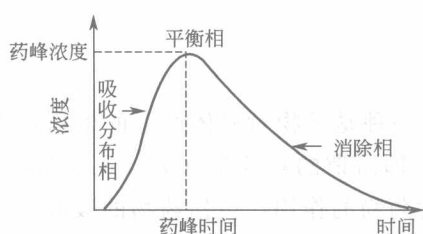


图 1-1 血管外给药的血药
浓度-时间曲线

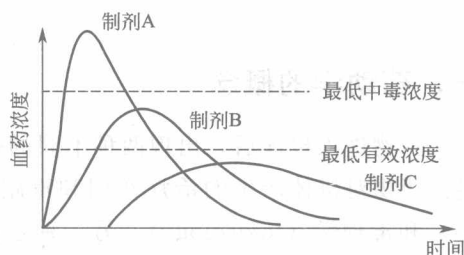


图 1-2 制剂 A、B 和 C 的血药
浓度-时间曲线

2. 速率常数

速率常数是描述药物体内转运和消除速率快慢的药动学参数, 速率常数越大, 药物转运和消除过程也越快。速率常数用时间的倒数为单位, 如 h^{-1} 。

体内药物从一个部位转运到另一个部位, 或从原形药转化为代谢产物, 其转运或消除速率与药物量的关系可用下式表示 (其中 $\text{d}X/\text{d}t$ 表示药物转运或消除速率; X 表示药物量; K 表示转运或消除速率常数; n 为级数):

$$\frac{\text{d}X}{\text{d}t} = -KX^n \quad (1-1)$$

当 $n=0$ 时, K 为零级转运或消除速率常数; 当 $n=1$ 时, K 为一级转运或消除速率常数。此外, 在描述不同的转运或消除过程时, K 具有不同的意义, 常见的速率常数如下。

K_a : 吸收速率常数;

K : 总消除速率常数;

K_e : 尿药排泄速率常数;

K_0 : 零级滴注速率常数;

K_M : 代谢速率常数;

K_m : 米氏速率常数;

K_{12} : 在双室模型中, 药物从中央室向周边室转运的速率常数;

K_{21} : 在双室模型中, 药物从周边室向中央室转运的速率常数;

K_{10} : 在双室模型中, 药物从中央室消除的一级消除速率常数。

总消除速率常数代表体内药物的总消除情况, 包括经肾消除、经胆汁消除、

代谢及从体内消除的一切可能的途径。因此, K 为每个过程的消除速率常数之和:

$$K = K_e + K_b + K_{bi} + K_{lu} + \dots \quad (1-2)$$

式中, K_e 为经肾消除速率常数; K_b 是生物转化速率常数; K_{bi} 为经胆汁消除速率常数; K_{lu} 为经肺消除速率常数。速率常数的加和性是一个很重要的特性。

3. 生物半衰期

由于药物的转运或消除过程发生在生物体内, 为了与放射性同位素的半衰期相区别, 将药物在体内某过程 (如吸收或消除等) 的半衰期称为生物半衰期 (biological halftime, $t_{1/2}$)。生物半衰期是指药物在体内某过程完成一半所需的时间。 $t_{1/2}$ 与相应的 K 值的关系为:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0.693}{K} \quad (1-3)$$

这里的 K 视过程不同而不同, 如吸收过程, K 为 K_a ; 消除过程, K 为 K_M 等。一般来说, 若未指明, 通常所说的生物半衰期为消除半衰期, 消除半衰期可定义为: 某一药物在消除阶段, 其药物量 (或血药浓度) 降低一半所需的时间。

不同药物的生物半衰期相差很大, 即使结构相似的药物, 其生物半衰期也可能有很大的差别, 例如各种磺胺药。同一药物在不同种族, 甚至同一种族内的生物半衰期也会不同。但总的来说, 正常人的生物半衰期基本上是相似的。生物半衰期的长短, 反映了体内消除器官 (如肝、肾等) 对某药物消除能力的强弱, 因此, 这些消除药物的器官功能正常与否, 直接影响半衰期的长短。肾功能正常与否, 常以测定肌苷或菊糖的生物半衰期来判断; 肝功能正常与否, 常以测定溴酚磺酞的生物半衰期来判断。

药物半衰期的改变, 是在疾病状态下调整剂量时的一个主要参考依据。

4. 表观分布容积

表观分布容积 (apparent volume of distribution, V) 是指药物在体内达到动态平衡时, 体内药量与血药浓度相互关系的一个比例常数, 其本身不代表真实的容积, 因此无直接的生理学意义, 主要反映药物在体内分布广窄的程度, 其单位为 L 或 L/kg。对于单室模型的药物而言, 分布容积与体内药量 X 和血药浓度 c 之间存在下列关系:

$$V = \frac{X}{c} \quad (1-4)$$

药物分布容积的大小取决于其脂溶性、膜通透性、组织分配系数及药物与血浆蛋白等生物物质的结合率等因素。如药物的血浆蛋白结合率高, 则其组织分布较少, 血药浓度高。因此可以根据体液的分布情况 (表 1-1), 由药物的分布容积粗略地推测其在体内的大致分布情况。如一个药物的 V 为 3~5L, 那么这个药物可能主要分布于血液并与血浆蛋白大量结合, 如双香豆素、苯妥英钠和保泰松等; 如一

个药物的 V 为 $10\sim 20\text{L}$, 则说明这个药物主要分布于血浆和细胞外液, 这类药物往往不易通过细胞膜, 因此无法进入细胞内液, 如溴化物和碘化物等; 如一个药物的分布容积为 40L , 则这个药物可以分布于血浆和细胞内液、细胞外液, 表明其在体内的分布较广, 如安替比林; 有些药物的 V 非常大, 可以达到 100L 以上, 这一体积已远远超过了体液的总容积, 这类药物在体内往往有特异性的组织分布, 如硫喷妥钠具有较高的脂溶性, 可以大量地分布于脂肪组织, 而 ^{131}I 可以大量地浓集于甲状腺, 因而其分布容积也很大。由此可见能够通过分布容积来了解药物在体内的分布情况。

表 1-1 体液的分布情况

项 目	细胞外液		细胞内液	总计
	血浆	血管外液		
容积/L	3	9	28	40
占体积的百分数/%	4	13	41	58

从式(1-4)可看出, 当机体内药量 X 相同时, 药物从血液向机体各部分分布能力越强, 则血药浓度 c 越低, V 越大; 反之, 药物的分布能力小, 较集中于血液, 则 c 相对较大, V 值就小。所以 V 值的大小可以衡量药物分布能力的大小。

对于符合两室模型的药物, 表观分布容积的概念, 只适用于血药浓度-时间曲线末端(分布后相的药物浓度)。表观分布容积的另一个算法见下式。

$$V = \frac{X_0}{\text{AUC} \cdot K} \quad (1-5)$$

式(1-5)可适用于口服给药的情况, 此时, X_0 代表有效口服剂量, 这个公式不论单室模型或两室模型均可应用。

对于符合多室模型的药物, 还可应用稳定表观分布容积 V_{ss} 来表示药物的分布情况, V_{ss} 表示机体各隔室内药物的分布达到平衡时, 体内药量 X_{ss} 与血药浓度 c_{ss} 之间的关系, 即:

$$V_{ss} = \frac{X_{ss}}{c_{ss}} \quad (1-6)$$

5. 清除率

整个机体或机体的某些消除器官, 在单位时间内能消除的药物表观分布容积的量叫清除率 (clearance, CL), 即单位时间消除多少体积流经血液中的药物。单位常用 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 表示。计算公式如下:

$$\text{CL} = \frac{-dX/dt}{c} = \frac{KX}{c} = KV \quad (1-7)$$

总消除速率等于各个消除速率之和, 即:

$$KV = K_e V + K_b V + K_m V + \dots \quad (1-8)$$

其中肾清除率 ($K_e V$) 是总体清除速率中很重要的部分。每分钟约有 125mL

血浆在肾脏滤过为超滤液。若药物全部被“滤掉”，则肾清除数值与滤液体积相等。药物的肾清除率可用下式计算：

$$\text{肾清除率} = \frac{\text{单位时间尿药排泄量}}{\text{血浆药物浓度}} = K_e V \quad (1-9)$$

6. 血药浓度-时间曲线

在坐标纸上，用 X 轴代表时间， Y 轴代表药物的特征数量（如血药浓度、累计尿药量等），所做出的各种曲线，称为血药浓度-时间曲线，简称为药-时曲线。有时为了便于数学处理，往往取 Y 轴数值的对数对时间作图，所得曲线称为半对数曲线。在实际工作中，药物动力学实验大多是通过血药浓度或尿药浓度，绘制各种药-时曲线或半对数曲线，最终说明药物的药物动力学特征。

曲线下面积：曲线下面积 AUC 是血药浓度-时间曲线（drug concentration-time curve）的重要参数。AUC 最简单最直观的计算包括：从坐标纸上数出曲线包围的单位格子数，或将曲线下面积称重，或应用测面积等各种方法，但精密度不高。下述两种数学计算方法则比较方便而准确。

公式推算法：静脉注射药物的血药浓度-时间曲线符合如下方程： $c = c_0 e^{-Kt}$ ，当时间从 $t_1 \rightarrow t_2$ 时，可将上式定积分。

$$\text{AUC} = \int_{t_1}^{t_2} c_0 e^{-Kt} \cdot dt = c_0 \left(-\frac{e^{-Kt}}{K} \right) \Big|_{t_1}^{t_2} = \frac{c_0}{K} (e^{-Kt_1} - e^{-Kt_2}) \quad (1-10)$$

当 $t_1 = 0$, $t_2 = \infty$ 时，带入上式，即得：

$$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty} = \frac{c_0}{K} \quad (1-11)$$

一般都写成如下形式：

$$\text{AUC} = \frac{X_0}{KV} \quad (1-12)$$

式中， X_0 为静注剂量； K 为一级消除速率常数； V 为表观分布容积。

当口服或其他途径给药时，只要符合线性速率过程，则血药浓度-时间曲线下面积必然符合下式：

$$\text{AUC} = \frac{FX_0}{KV} \quad (1-13)$$

近似的数值积分法，即梯形法：设某药用于机体后，在 $t_1, t_2, \dots, t_n$ 时间测出血药浓度分别为 $c_1, c_2, \dots, c_n$ ，则血药浓度-时间曲线，如图 1-3 所示。

梯形法是将血药浓度-时间曲线下各小块面积，以若干个梯形和三角形面积近似代表，然后求它们的

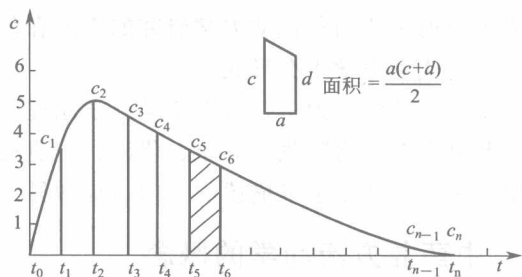


图 1-3 梯形面积求算示意图

和。梯形法求面积公式如下:

$$\begin{aligned} \text{AUC}_{0 \rightarrow t} = & \frac{1}{2} c_1 t_1 + \frac{1}{2} (c_2 + c_1) (t_2 - t_1) + \frac{1}{2} (c_3 + c_2) (t_3 - t_2) \\ & + \cdots + \frac{1}{2} (c_n + c_{n-1}) (t_n - t_{n-1}) \end{aligned}$$

梯形法求数的通式:

$$\text{AUC} = \sum_{i=1}^n \frac{c_i + c_{i-1}}{2} (t_i - t_{i-1}) \quad (1-14)$$

7. 生物利用度

生物利用度 (bioavailability, F) 是指药物经血管外给药后, 药物被吸收进入血液循环的速度和程度的一种量度, 它是评价药物吸收程度的重要指标。生物利用度可以分为绝对生物利用度和相对生物利用度, 前者主要用于比较两种给药途径的吸收差异, 而后者主要用于比较两种制剂的吸收差异, 可分别用式(1-15)或式(1-16)表示:

$$\text{绝对生物利用度} \quad F = \frac{\text{AUC}_{\text{ext}}}{\text{AUC}_{\text{iv}}} \times \frac{D_{\text{iv}}}{D_{\text{ext}}} \times 100\% \quad (1-15)$$

式中, AUC_{iv} 和 AUC_{ext} 分别为静注给药和血管外给药后的血药浓度-时间曲线下面积; D_{iv} 和 D_{ext} 分别为静注给药和血管外给药的剂量。

$$\text{相对生物利用度} \quad F = \frac{\text{AUC}_{\text{T}}}{\text{AUC}_{\text{R}}} \times \frac{D_{\text{R}}}{D_{\text{T}}} \times 100\% \quad (1-16)$$

式中, AUC_{T} 和 AUC_{R} 分别为服用受试制剂和参比制剂的血药浓度-时间曲线下面积; D_{T} 和 D_{R} 分别为受试制剂和参比制剂的剂量。

三、中药药动学的概念

自 1937 年 Teorell 对药代动力学做出经典阐述以来, 迄今已有 70 多年历史。20 世纪 70 年代著名药代动力学家 M. Gibaldi 及 D. Perrier 编著了第一部药代动力学专著《Pharmacokinetics》后, 药代动力学已成为国际公认的一门独立学科, 并很快发展形成许多新的学科分支, 如临床药代动力学, 时辰药代动力学以及药理作用分类的心血管药代动力学、抗癌药代动力学等。与此同时, 70 年代中草药的研究也有了十分迅速的发展, 药代动力学与中草药药理学相互结合、相互渗透, 从而形成了当前中草药药代动力学研究的满园春色的大好局面, 一门新的分支学科——中草药药代动力学正在形成。

中草药药代动力学是借助于动力学原理, 研究中草药活性成分、组分, 中草药单方及复方在体内吸收、分布、代谢、排泄动态变化规律及其体内时量-时效关系, 并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科。

四、中药复方药动学的概念

由于中草药的复杂性及研究方法的不同, 本书在描述中草药单、复方时采用了

下列术语。

(1) 中草药生物效应药代动力学 指中草药未经提取分离化学成分, 给药后采用生物效应法测定药代动力学参数以研究中草药体内的动态变化。

(2) 中草药效应成分药代动力学 指中草药未经提取分离化学成分, 给药后测定体内中草药的某种有效成分的含量进行的药代动力学研究。这里“效应成分”指中草药给药后发挥药效作用的有效成分。

研究中草药单方效应成分者称为单方效应成分药代动力学, 研究复方者称为复方效应成分药代动力学。

(3) 中草药化学成分药代动力学 指以中草药中提纯的某一化学成分单体给药后测定其体液浓度进行的药代动力学研究。

(4) 毒理效应药代动力学 指以毒理效应为指标(如小鼠急性死亡率等)测定中草药药代动力学参数进行的药代动力学研究。

(5) 药理效应药代动力学 指以药理效应为指标(如心率、血压、睡眠时间、痛阈等)测定中草药药代动力学参数所进行的药代动力学研究。

第二节 中药药动学研究的内容和方法

由于中草药药代动力学是中草药药理学与药代动力学的边缘学科, 其研究内容将分为两大方面: 一为从药代动力学方面的考虑, 二为从中草药药理学方面进行的考虑。前者指要研究中草药在体内的吸收、分布、代谢、排泄的动态变化以及某些中医药传统与药代动力学之间的关系, 如中药归经理论与药动学的研究, 中医药时辰学说与药动学研究等, 有关这方面内容可详见有关专家的论述。以下是从中草药药理学角度讨论中草药药代动力学的研究内容。

一、中药有效成分药动学研究

从中草药中提取、分离、纯化其有效成分, 结构鉴定后作为单体给药研究其体内过程及药代动力学参数以及药物浓度与药效之间的关系, 这方面的工作与合成药完全相同, 可直接应用血药浓度多点动态测定法进行研究。关键在于建立一个灵敏度高、专一性强、重现性好、回收率高的体液药物浓度测定方法, 并应选一种动物做高、中、低三种不同剂量对动力学的影响实验, 所用动物应尽量在清醒状态下进行实验, 若有种属差异应多做几种动物实验。

二、中药有效部位药动学研究

目前, 不少中草药经过提取得到某一组分如总碱、总苷或水溶性/脂溶性提取物后制成某种剂型供临床应用。这类中草药制剂的药代动力学常采用下列两种方法加以研究。