



临床药理学系列图书

17

YAOXIAOXUE
YU YAODONGXUE
QUANSHI

药效学与药动学

诠 释

苏乐群 主编 孙淑娟 谷大建 副主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

临床药理学系列图书 (17)

药效学与药动学诠释

苏乐群 主编

孙淑娟 谷大建 副主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

临床药理学系列图书是由中国药学会医院药专业委员会组织国内优秀的临床药理学专家编写的,向广大临床医师、药师介绍安全合理用药知识的大型丛书。

本书着重于药效学和药动学相关概念的解释和理论的实际应用,对烦琐的公式推导进行了精简,适当介绍各项研究的新进展。本书内容全面系统,公式简明扼要,理论联系实际,可供临床医师、药师及其他相关医药工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药效学与药动学诠释/苏乐群主编. —北京:化学工业出版社, 2007. 11
(临床药理学系列图书 17)
ISBN 978-7-122-01421-4

I. 药… II. 苏… III. ①药理学②药代动力学
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 165800 号

责任编辑:李少华 韩文阳 余晓捷

文字编辑:焦欣渝

责任校对:王素芹

装帧设计:尹琳琳

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:化学工业出版社印刷厂

720mm×1000mm 1/16 印张 13½ 字数 230 千字 2008 年 1 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: 29.00 元

版权所有 违者必究

《临床药理学系列图书》学术顾问

汤 光 中国药学会医院药学专业委员会名誉主任委员

北京友谊医院主任药师

李大魁 中国药学会副理事长

中国药学会医院药学专业委员会主任委员

北京协和医院主任药师

《药效学与药理学诠释》编写人员

主 编

苏乐群

副主编

孙淑娟 谷大建

编 写 人 员

(按姓氏笔画排序)

刘卫国 孙淑娟 牟 燕 苏乐群 李 妍

谷大建 孟 彦 赵源浩 黄 欣 韩玉东

序 言

药物是防治疾病的重要武器，对于临床具体应用药物来说不仅要求品种好，质量合格，还必须合理应用，才能发挥药物的疗效。药物的临床应用是药学的重要内容。

20世纪60年代以后，药物开发和生产迅速发展，新药和新剂型大量出现，为防治疾病提供了新的手段，但也产生了一些新的问题；不恰当地应用药物，不仅浪费资源，达不到治疗目的，反而可能会给患者带来危害。药物不良反应和药源性疾病曾给使用者带来严重危害，回顾历史并不鲜见。如何正确掌握各种药物性能，合理应用，以发挥药物的有效性和安全性，并达到合理应用资源的目的是当前的重要任务。

临床药学是医药结合探讨药物临床应用规律谋求合理用药的一门分支学科，其内容不仅包括学术探讨和实验研究，还涵盖了与药物应用相关的所有实践活动。临床药学的发展对于药物合理应用起着重要的推动作用。

临床药学系列图书就有关用药的一些专题，诸如药效学，药物动力学，药物代谢，药物相互作用，注射配伍，药物不良反应，临床药物及剂型选用，给药方案制定，特殊人群用药，中毒急救以及有关工作组织管理等专题内容，分别编写出版专册，向读者提供有关的知识和信息。为实现对患者提供更完善的服务而努力。

该系列图书的写作是一个新的尝试，其安排和各个分册的内容有不妥之处，敬请广大读者批评指正。

中国药学会副理事长
中国药学会医院药学专业委员会主任委员
北京协和医院主任药师



中国药学会医院药学专业委员会
名誉主任委员
北京友谊医院主任药师



前 言

药效学和药动学是近年来发展迅速的药学分支科学。药效学的研究内容主要是探讨药物对机体产生的作用及其作用机制，药物的剂量与效应之间关系的规律。药动学则是应用动力学的原理和数学方法定量地描述药物进入体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程中的动态变化规律，即体内药物的存在位置、数量与时间之间的关系。它们的研究原理和方法已经在新药设计与开发、药物质量评价、临床合理用药等领域得到广泛应用。

近年来，药效学和药动学在理论上、研究方法及应用上有了很大发展，为适应这一发展，系统介绍这一领域的理论、研究方法和应用，我们在现有资料的基础上，参考近年来最新的研究成果，编写了此书。

本书系统介绍了药效学和药动学基本理论、研究方法和实践应用。着重于概念的解释和理论的实际应用，对烦琐的公式推导进行了精简，适当介绍各项研究的新进展。全书共十五章。第一章绪论主要介绍了药效学和药动学的概念和发展历史及研究方向；第二~四章全面介绍了药效学的基本概念，体内、体外的研究方法，临床药效学的主要研究内容和药物疗效的影响因素；第五~十三章介绍药动学各种模型理论，数学分析方法和应用，介绍了药动学研究领域的新进展；第十四~十五章主要介绍了药效学与药动学结合模型的基本理论、研究方法和进展及实际应用，探讨了药效学和药动学的各种影响因素。

本书力求简明扼要，理论联系实际，可供临床医师、药师和医药科研单位专业人员参考。但由于这一学科发展迅速，编者水平有限，书中难免存在不当之处，希望各位专家和读者批评指正，以便今后改正。

编者

2007年7月

目 录

第一章 绪论	1
第二章 药效学概论	3
第一节 药效学的基本概念	3
第二节 药物的作用机制	4
一、与药物理化性质有关的特异性药物作用机制	5
二、与药物化学结构有关的特异性药物作用机制	5
第三节 药物剂量与效应关系	5
一、量反应的量效曲线	6
二、质反应的量效曲线	6
第四节 选择性药物作用的靶点	7
一、酶	7
二、受体	8
三、离子通道	8
四、载体分子	9
五、核酸	9
六、免疫系统	9
七、基因	9
第五节 药物与受体	9
一、受体的概念和特性	9
二、药物与受体的相互作用	10
三、受体类型	12

四、受体的生理性调节与药物作用的关系	13
第三章 药效学研究方法	14
第一节 体内研究方法	14
一、用正常动物观察药物对动物行为的影响	14
二、通过制作不同病理模型观测药物对疾病的疗效	16
第二节 体外药效学研究方法	24
一、离体器官实验	24
二、细胞培养实验	26
三、生化实验方法	33
四、药效学研究的新动向	34
第四章 临床药效学	35
第一节 临床药效学的主要研究内容	35
一、基本概念	35
二、研究内容	36
第二节 影响药物临床疗效的因素	38
一、药物方面的因素	38
二、机体方面的因素	42
第五章 药动学概述	46
第一节 药物的体内动力学过程	46
一、一级动力学过程	47
二、零级动力学过程	48
三、Michaelis-Menten 型动力学过程	49
第二节 药物的体内过程	50
一、吸收	50
二、分布	51
三、代谢	52
四、排泄	53
第三节 经典药动学——隔室模型理论	54
一、隔室模型	54
二、模型参数	55
三、其他药动学参数	56
第四节 非隔室模型理论——统计矩	56
第五节 生理药动学理论	57
第六章 单室模型	58

第一节 静脉注射	58
一、血药浓度	58
二、尿药排泄数据	65
第二节 静脉滴注	68
一、单剂量给药的血药浓度	68
二、间歇性给药的血药浓度	70
第三节 血管外给药	72
一、血药浓度	72
二、尿药排泄数据	78
第七章 双室模型	80
第一节 静脉注射给药	81
一、血药浓度法	81
二、尿药浓度法	86
第二节 双室模型血管外给药	89
一、模型的建立	89
二、药物运转方程的解	90
三、基本参数的估计方法	92
四、药动力学模型参数的求法	94
第三节 双室模型静脉滴注给药	95
一、模型的建立	95
二、药物浓度与时间的关系	96
三、同时快速静脉注射给药	99
第四节 重复给药	101
一、血药浓度	101
二、稳态平均血药浓度	102
三、首剂量与维持剂量	102
第八章 隔室模型的判别	104
一、作图判断	104
二、用残差平方和判断	104
三、用拟合度 (r^2) 判断	104
四、AIC 法	105
五、 F 检验法	105
第九章 统计矩理论	108
第一节 统计矩的基本理论	108

一、统计矩的基本概念	108
二、统计矩的计算	109
第二节 药动学参数的估算	111
一、 k_e 和 $t_{1/2}$ 的估算	111
二、 k_a 的估算	111
三、CL和 V_{ss} 的估算	112
四、 C_{ss} 的估算	112
五、 F 的估算	113
第三节 统计矩理论在药动学研究中的应用实例	113
第十章 非线性药动学	114
第一节 概述	114
一、药物体内过程的非线性现象	114
二、非线性药动学的特点	115
三、非线性药动学的识别	116
第二节 非线性药动学方程	117
一、Michaelis-Menten 方程	117
二、具有 Michaelis-Menten 过程的药动学特征	117
第三节 血药浓度与时间关系参数的计算	119
一、血药浓度与时间关系	119
二、估算非线性动力学参数	120
第四节 清除率、生物半衰期与血药浓度-时间曲线下面积	125
一、清除率	125
二、生物半衰期	126
三、血药浓度-时间曲线下面积	127
第十一章 临床药动学	128
第一节 给药方案设计	128
一、一般原则	128
二、根据药物半衰期设计给药方案	128
三、根据治疗药物浓度设计给药方案	129
第二节 特殊患者群体的个体化给药方案	130
一、肾功能减退患者	130
二、透析病人	133
三、烧伤病人	134
第十二章 群体药动学	136

第一节	概述	136
第二节	NONMEM 法介绍	137
一、	基本原理	137
二、	步骤	138
第十三章	药动学研究进展概述	140
第一节	药物代谢物动力学	140
第二节	手性药物对映体药动学	142
一、	立体选择性与药物体内过程	142
二、	对映体立体选择性处置的影响因素	144
第三节	时间药动学	145
第十四章	药动学与药效学结合研究	147
第一节	PK/PD 结合模型概述	147
一、	PK/PD 的概念	147
二、	PK/PD 的发展历程及基本理论	147
三、	效能指标	148
第二节	PK/PD 的数学模型	149
一、	模型的组成	149
二、	PK/PD 基本参数	150
三、	数学模型	151
第三节	PK/PD 结合模型的选择	158
一、	直接连接对间接连接模型	158
二、	直接反应对间接反应模型	160
三、	硬连接对软连接模型	162
四、	时间依赖对非时间依赖模型	164
第四节	群体 PK/PD 研究	165
一、	数学模型	166
二、	实验设计和数据收集	167
三、	数据分析	167
四、	应用举例	168
第五节	PK/PD 结合模型的应用	168
一、	药理学和毒理学方面的应用	168
二、	临床药学方面的应用	170
三、	在新药开发中的应用	173
第十五章	各种因素对药动学、药效学的影响	174

第一节 药物相互作用对药动学、药效学的影响·····	174
一、药物相互作用对药动学的影响·····	174
二、药物相互作用对药效学的影响·····	177
第二节 疾病对药动学、药效学的影响·····	178
一、疾病对药动学的影响·····	178
二、疾病对药效学的影响·····	181
第三节 遗传因素对药动学、药效学的影响·····	182
一、遗传因素对药动学的影响·····	183
二、遗传因素对药效学的影响·····	186
第四节 时间因素对药动学、药效学的影响·····	186
一、时间对药动学的影响·····	187
二、时间对药效学的影响·····	189
第五节 年龄对药动学、药效学的影响·····	190
一、年龄对药动学的影响·····	190
二、年龄对药效学的影响·····	192
第六节 制剂因素对药动学、药效学的影响·····	193
一、药物剂型对药动学的影响·····	193
二、药物剂型对药效学的影响·····	194
参考文献 ·····	195

第一章

绪论

药效学 (pharmacodynamics) 是研究药物对机体的作用、作用规律及作用机制的一门药学分支科学。药效学的研究内容主要是探讨药物对机体产生的作用及其作用机制, 药物的剂量与效应之间关系的规律。

研究药效学的意义在于: ①阐明药物的作用及作用机制, 指导临床合理用药, 发挥药物的最佳疗效, 避免或减少不良反应发生, 或为新药研制开发奠定基础; ②通过研究药物影响生命活动的分子机制, 推动生命科学发展。

近代药效学研究正向亚细胞水平甚至分子水平发展, 药物作用靶点的研究已细化为受体、酶、离子通道、载体、核酸等, 在阐明药物作用机制的同时也促进了生命科学的发展。

临床使用的药物对机体所产生的作用, 属临床药效学范畴, 其研究对象是使用药物的病人, 而基础药效学研究的是新药, 其研究对象为动物。临床药效学通过联结药动学和药效学模型, 使定量评价、分析和预测药物效应与浓度之间的关系成为可能, 从而有助于进一步理解某些药物的作用机制, 有助于合理用药; 在药物安全性评价中, 常通过动物来进行毒性试验, 但由于种属的差异, 这种结果不一定能类推到人体, 临床药效学的研究可以促进对动物毒性试验结果的理解; 临床药效学的研究将会使以监测药浓、药效为指标的反馈治疗方法应用于临床。总之, 临床药效学的研究目的是为临床筛选疗效高、毒性小的药物, 避免毒副反应, 达到安全、合理用药。

药动学 (pharmacokinetics) 是应用动力学原理和计算公式阐明药物的体内过程及体内药物浓度随时间变化规律的学科。

药动力学的发展不仅丰富了药理学的基本理论，成为现代药理学的重要组成部分，而且在新药的研究与开发、提高药物疗效与减少药物不良反应、改进剂型以及优选给药方案等方面都具有重大的指导意义。目前药动力学的研究更加深入，出现了药物代谢物动力学、时间药动力学、光学对映体药动力学、生理药动力学等方面的研究。

药效学和药动力学共同构成了现代药理学研究的基础。但单纯地研究药效学和药动力学是不够的，因此，药动力学/药效学结合模型（pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling, PK/PD 结合模型）应运而生。PK/PD 结合模型应用于临床，可为临床用药提供指导，能预测新药疗效，预测手性药物的作用效应，预测药物相互作用的结果及判定性质；PK/PD 结合模型也可为研究药物作用机制提供思路，如效应滞后环发生的机制探讨、耐受机制的研究及以替代标志作为预测药物治疗效果的指标等。总之，PK/PD 结合模型理论以其实用性和独特性在药理学研究领域不断深入发展。对于大多数药物而言，药效学参数、药动力学参数及 PK/PD 结合模型的确立，将为其临床应用提供更好的参考。在未来的发展中，PK/PD 结合模型将会越来越完善，其应用也将越来越广泛。

第二章

药效学概论

药效学不但是药理学的理论基础，也是临床合理用药的依据，能指导临床合理用药，发挥药物的最佳疗效，减少药物的不良反应。

第一节 药效学的基本概念

药物作用 (drug action) 是指药物与机体生物分子相互作用所引起的初始作用。药理效应 (pharmacological effect) 是药物作用的结果，是机体反应的具体表现。例如去甲肾上腺素与血管平滑肌 α 受体结合，进而引起血管收缩，血压上升。前者为药物作用，后者为药理效应。在一般情况下，效应和作用两词常互相通用。

药理效应是机体器官原有功能水平的改变，功能提高称为兴奋 (stimulation)，功能降低称为抑制 (inhibition)。例如，肾上腺素升高血压，呋塞米增加尿量均属兴奋；阿司匹林退热，吗啡镇痛均属抑制。兴奋和抑制是药物作用的两种基本类型。同一种药物对机体的各种功能，甚至对同类组织的影响不尽相同。如肾上腺素可使支气管平滑肌松弛，使内脏血管收缩，而使骨骼肌血管舒张。

在分析药物所产生的效应时，既要注意到药物直接对它所接触的器官、细胞产生的作用，也要考虑到由于机体的整体性而产生的反射性和生理调节性影响，这样才更全面。如去甲肾上腺素可以直接使血管收缩、血压升高，但对心率来说，可由升压反射而使之减慢。又如长期大量应用糖皮质激素，可以改变

机体的炎症和免疫功能，但也由于长期应用这种药源性的激素而干扰了皮质功能的生理性调节，使其功能低下，甚至萎缩。

多数药物是通过化学反应而产生药理效应的。这种化学反应的专一性使药物作用具有特异性 (specificity)。例如阿托品特异性地阻断 M-胆碱受体，而对其他受体影响不大。药物作用特异性的物质基础是药物的化学结构。药物的作用还有其选择性 (selectivity)，有些药物可广泛影响机体的多种功能，有些药物只影响少数或某种功能，前者选择性低，后者选择性高。药物作用特异性强并不一定选择性高，即二者不一定平行。例如阿托品特异性地阻断 M-胆碱受体，但其药理效应选择性并不高，对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有影响，而且有的兴奋，有的抑制。选择性的物质基础有以下几个方面：药物在体内的分布不均匀，机体组织细胞的结构不同，生化功能存在差异等。药物的选择作用一般是相对的，它和药物的剂量有关，如应用 15~30mg 的苯巴比妥可呈镇静作用，60~100mg 有催眠作用，更大剂量时则可抑制呼吸。

药物的作用具有两重性：一方面药物可以影响机体的生理和生化功能或病理过程，有利于患病的机体，以达到防病治病的目的，称为治疗作用 (therapeutic action)；另一方面，也可以引起机体生理生化功能紊乱、组织器官的形态改变等，不利于患病机体，甚至产生危害机体的反应，统称为不良反应 (untoward reaction)。

第二节 药物的作用机制

药效学不仅研究药物在机体产生的效应，而且研究药物效应的初始反应及其中间环节，即在何处起作用以及如何起作用的问题。这些常称为药物的作用机制 (mechanism of action) 或作用原理。研究药物作用机制是药效学中最重要方面。了解药物的作用机制一方面有助于阐明药物治疗作用和不良反应的机制，加深对药物作用的理解，进而指导临床用药；另一方面可以为寻找更为安全有效的药物提供理论依据。药理效应可以是多种多样的，是不同药物分子与机体不同靶细胞间相互作用的结果。药物作用产生的效应主要取决于两方面的因素：其一是生物系统，包括人、动物、微生物和寄生物，其结构、生理、病理状态及所处的环境不同导致药效迥异；其二是药物的理化性质，如药物的水溶性和脂溶性等，这主要取决于药物的化学结构，包括基本骨架、活性基团、侧链长短及立体构型等因素。如许多药物的主要结构相同，药理作用也相似，而且药理效应的强弱变化往往有一定的规律可循。在药理作用相同的药物