

血药浓度测定 与临床应用

陆明廉 主编



YAO NONG DU CEDING YU LIN CHUANG YING YONG

上海科学技术出版社

血药浓度测定与临床应用

主 编

陆 明 廉

编 者

陆明廉 刘大椿 朱 桐 徐佩佩
袁保嘉 陈秋潮 吾敏之 徐兆昌

江苏工业学院图书馆
藏书章

上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书共分三篇：第一篇主要介绍同血药浓度有关的一些基本概念，如不同给药途径的血药浓度经时变化的基本规律，临床用药中的血药浓度监测（包括监测的临床指征和剂量调整）以及血药浓度测定的有关内容；第二篇重点阐述测定血药浓度的各种方法、原理和应用，如紫外分光、荧光分光、火焰光度、原子吸收光谱、极谱、薄层层析、气相色谱、高效液相色谱和放射免疫分析技术等；第三篇内容为各类药物的血药测定与临床应用，同时分别举例一一说明。

本书可供医院临床医师、药师以及医药院校师生、药理科研人员阅读参考。

编 辑：马嘉谋

血药浓度测定与临床应用

主编 陆明廉

上海科学技术出版社出版

（上海瑞金二路 450 号）

新华书店上海发行所发行 常熟文化印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 13 字数 277,000

1986 年 5 月第 1 版 1986 年 5 月第 1 次印刷

印数 1—4,300

统一书号 14119·1766 定价 2.70 元

前 言

七十年代末,药物在体内的动力学研究在我国开始引起注意。要开展这方面的工作,首当其冲的是选择适当的方法,测定人或动物给药后各时相内的药物在血液等体液中的浓度,从而计算各种药物动力学参数,以便对确立药物的药理模型、拟订合理的用药方案以及测定新药的生物利用度等方面作出贡献。

鉴于国内研究血药浓度的工作正方兴未艾,有关地区举办了几期临床药学进修班,促使我们对血药浓度的测定方法作一较全面的归纳。目前,测定血药浓度的比较专一的方法除各种免疫法外,以仪器分析方法为佳。方法中尤以高效液相及气相色谱法为优;光学法及极谱法的灵敏性及专一性虽较差,但它们对药物动力学的发展,过去与现在都起着推动作用,至今还用作高效液相色谱仪的检测器,因此对其基本原理及操作技术仍应重视。

本书以实用为主,结合作者在工作中的点滴经验及体会,将分析方法作简明介绍,同时联系临床应用,举例说明血药浓度的测定。这个尝试,希望对药物动力学、生物药剂学、临床药理学及临床药学等新兴学科在国内得到蓬勃发展能有所帮助。

由于初次编写,缺乏经验,必然有很多不妥之处,尚祈同道及读者指正。

本册最后由钟学礼、刘大椿两位同志校读补遗,特此致谢。

编者 1985. 3.

目 录

1 总 论	1
1.1 测定血药浓度的重要性	1
1.2 血药浓度经时变化的基本规律	3
1.2.1 单剂量的静脉注射	3
1.2.2 重复静脉注射	6
1.2.3 静脉滴注	7
1.2.4 血管外给药	7
1.3 临床用药过程中血药浓度的监测	8
1.3.1 血药浓度监测的临床指征	8
1.3.2 血药浓度监测与剂量调整	9
1.4 血药浓度测定	10
1.4.1 测定血药浓度的基本知识	10
1.4.2 测定血药浓度前必须掌握药物的性质	10
1.4.3 测定血药浓度的常用方法	11
1.4.4 取样与药物的提取	12
2 血药浓度测定方法篇	14
2.1 紫外分光与荧光分光光度法	14
2.1.1 紫外分光光度法	14
1. 基本原理	14
2. 定量分析-比尔定律	14
3. 比尔定律的偏离	15
4. 检测限、准确度和专一性	16
5. 紫外分光光度法在血药浓度测定中的应用	17
2.1.2 荧光分光光度法	18
1. 基本原理	18
2. 定量分析	19
3. 影响荧光强度的外界因素	19
4. 荧光与有机物分子结构的关系	21
5. 灵敏度和专一性	21
6. 荧光分光光度法在血药浓度测定中的应用	21
2.2 火焰光度与原子吸收光谱法	22
2.2.1 火焰光度法	22

2.2.2 原子吸收光谱法	25
1. 基本原理	25
2. 仪器	25
2.2.3 定量方法	27
1. 标准曲线法	27
2. 直接比较法和紧密内插法	27
3. 标准加入法	28
2.2.4 血药浓度测定中的应用	28
1. 血液中锂盐的测定	28
2. 血清中金盐的测定	28
3. 血样中锌盐的测定	29
2.3 极谱法	29
2.3.1 直流极谱	30
2.3.2 极谱分析新技术	32
1. 取样直流极谱	33
2. 快速扫描极谱	33
3. 脉冲极谱	34
2.3.3 有机化合物的极谱测定	36
1. 化学结构与极谱活性	36
2. 衍生物的制备	38
3. 体液中血药浓度的极谱测定	39
2.4 薄层层析法	40
2.4.1 薄层层析法的基本原理	41
2.4.2 薄层层析的操作技术	42
1. 吸附剂选择	42
2. 展开剂选择	42
3. 制版	42
4. 点样	42
5. 展开	43
6. 显色	45
2.4.3 薄层层析的定量方法	45
1. 方法原理	45
2. 光密度计	47
2.4.4 薄层层析扫描法在血药浓度测定中的应用	48
1. 直接反射法测定	48
2. 直接荧光法测定	49
3. 双波长法测定	49
4. 荧光熄灭法测定	50
5. 衍生化法测定	50
2.4.5 薄层层析新进展	50
1. 高效薄层层析	50
2. 程序多次展开	51

3. 程序蒸汽展开	52
2.5 气相色谱法	53
2.5.1 基本知识与原理	53
1. 基本术语	53
2. 基本原理	55
2.5.2 色谱柱	56
1. 固定液	57
2. 担体	57
3. 填充柱的制备	57
2.5.3 气相色谱法的定性定量技术	58
1. 定性	58
2. 定量	58
2.5.4 衍生化反应	60
2.5.5 检测器	63
1. 氢焰离子化检测器(FID)	63
2. 电子捕获检测器(ECD)	63
3. 氮检测器(N-FID)	66
4. 火焰光度检测器(FPD)	67
5. 质谱检测器	67
2.5.6 气相色谱法在血药浓度测定中的应用	72
2.6 高效液相色谱法	73
2.6.1 高效液相色谱法的基本原理	74
2.6.2 各类高效液相色谱法	74
1. 液-固吸附色谱法	74
2. 液-液分配色谱法	75
3. 离子交换色谱法	75
4. 离子对色谱法	75
5. 凝胶色谱法	75
2.6.3 高效液相色谱仪的装置	75
1. 高压泵	76
2. 色谱柱	76
3. 进样器	76
4. 检测器	77
2.6.4 体液样品中药物及代谢产物的高效液相色谱测定	77
1. 试样的预处理	77
2. 衍生物的制备	78
3. 色谱方法的选择及应用实例	80
2.7 高效液相色谱仪联用的电化学检测器	85
2.7.1 电化学检测器的今昔与特性	86
1. 安培检测器	86
2. 库仑检测器	89
2.7.2 体液中药物浓度的高效液相色谱-电化学检测法	91

1. 安培检测法	91
2. 库仑检测法	92
2.8 放射免疫分析法	93
2.8.1 基本原理	94
2.8.2 基本技术	94
1. 放射免疫分析法中抗原的要求	94
2. 抗血清的制备	98
3. 标记抗原的制备	99
4. 游离抗原和抗原-抗体复合物的分离	99
5. 放射免疫分析法的建立	99
2.8.3 应用	100
1. 放射免疫法在血药浓度测定中的某些应用	100
2. 应用实例	100
2.9 其他免疫分析法及微生物法	105
2.9.1 其他免疫分析法	105
1. 酶免疫测定法	105
2. 荧光免疫测定法简介	111
3. 游离基免疫测定法简介	112
2.9.2 微生物测定法	112
1. 材料	113
2. 加样方法	113
3. 测定方法	113
2.10 生物样品中药物的提取方法	116
2.10.1 样品的预处理	117
2.10.2 样品的简单提取法	117
1. 溶剂提取	117
2. 离子对提取	119
3. 液-固提取	121
2.10.3 生物试样的净化	122
1. 液-液回提	122
2. 薄层层析	123
3 血药浓度测定与临床应用篇	125
3.1 抗心血管病药物	125
3.1.1 药物的主要代谢产物及其药理活性	125
3.1.2 血药浓度的测定方法	126
3.1.3 测定实例	129
1. 用 GLC 法测定家兔静注硝异梨醇后的血药浓度	129
2. 用 GLC 法测定心得安的血药浓度	129
3. 用 HPLC 法测定普鲁卡因胺的血药浓度	131
3.1.4 药物动力学参数	133

3.2 催眠镇静和抗精神失常药物	134
3.2.1 药物的主要代谢产物及其药理活性	135
3.2.2 血药浓度的测定方法	135
3.2.3 测定实例	136
1. 用 GLC 法同时测定导眠能及 4-羟基-导眠能的血药浓度	136
2. 用 GLC 法测定安定及其代谢产物的血药浓度	137
3. 用气相-质谱联用法(GC-MS)测定三环抗忧郁药的药浓度	138
3.2.4 药物动力学参数	141
3.3 抗癫痫药物	142
3.3.1 药物的主要代谢产物及其药理活性	143
3.3.2 血药浓度的测定方法	143
1. 分光光度法	144
2. 气相色谱法	145
3. 高效液相色谱法	146
4. 免疫测定法	146
3.3.3 测定实例	147
1. 用 UV 法测定苯妥英的血药浓度	147
2. 用 GLC 法测定苯妥英和扑痫酮的血药浓度	147
3. 用 HPLC 法测定人血浆中的苯妥英和苯巴比妥(PB)的血药浓度	149
4. 用 RIA 法测定氯硝基安定的血药浓度	149
5. 用 EMIT 法测定苯妥英钠的血药浓度	151
3.3.4 临床药物动力学参数	151
3.4 抗生素	153
3.4.1 抗生素血药浓度测定的临床意义	153
3.4.2 抗生素的代谢产物及其排泄途径	153
1. 青霉素类代谢产物	154
2. 氯霉素的代谢产物	154
3. 其他抗生素的代谢与排泄	154
3.4.3 微生物法测定抗生素的血药浓度	156
1. 影响微生物测定的各种因素	156
2. 测定实例	157
3.4.4 高效液相法(HPLC)测定抗生素的血药浓度	158
测定实例	159
3.4.5 气相层析法测定抗生素的血药浓度	162
测定实例	162
3.4.6 荧光法测定抗生素的血药浓度	164
3.4.7 抗生素类药物动力学参数	164
3.5 磺胺类药物	165
3.5.1 常用磺胺类药物的结构、主要代谢物及分类	166
1. 结构	166
2. 主要代谢物	166
3. 分类	166

3.5.2 磺胺类药物的血药浓度测定	168
1. 比色法	168
2. 荧光法	169
3. 薄层扫描法	171
4. 气相色谱法	171
5. 高效液相色谱法	171
3.5.3 一些磺胺类药物的动力学参数	175
3.6 抗癌药物	175
3.6.1 抗癌药物的分类、作用机制和动力学性质	175
1. 烷化剂	175
2. 抗代谢药	176
3. 抗癌抗生素	177
4. 天然药物	177
3.6.2 体液中抗癌药物的各种定量方法	177
1. 气-液相色谱法	178
2. 高效液相色谱法	179
3. 气相色谱-质谱联用法	181
4. 柱层析和薄层层析法	182
5. 比色法、紫外分光光度法和荧光分析法	183
6. 放射免疫法和酶免疫法	183
7. 微生物分析法	185
8. 放射性同位素示踪法	185
9. 其他方法	185
3.7 血药浓度测定方法的研究和质量控制	186
3.7.1 血药浓度测定方法的研究	186
1. 原料药物的质量比较	186
2. 制剂生物利用度的测定	188
3. 临床治疗研究中药物剂量的调整	189
4. 临床治疗监测	193
5. 临床判断示例	193
6. 病例讨论示例	194
3.7.2 血药浓度测定中的质量控制	195

1 总 论

药物的血浓度或简称血药浓度(血液)是指用各种方式给药后未经分解或代谢的原药及有药理活性的代谢物在血浆或血清中的浓度。为什么要测定药物的血浓度? Brodie^[1]曾于 1967 年 9 月在纽约大学医学中心做了一个“人类对药物代谢的异质性(Heterogeneity)”报告,他强调由于个体差异使药物的血浓度比药物剂量更实用。他甚至断言,对高效及有毒副作用的药物讲,“每个病人需要自己剂量的方案”的时期已将来临。当时,许多听众认为他的断言是空想的,并且是脱离临床实际的,现在回顾起来,他对新生事物的来临颇有预见。

在过去十多年中报道的数以千计文献,对血药浓度与药理作用、与临床用药安全有效、与个体所需的药物剂量以及与药物的不同剂型之间的关系作了大量实验研究,写成专著的已有近 30 册。这些著作使人们对测定药物血浓度的价值及对所用测定方法的评价有所了解。目前已很清楚,测定了药物的血浓度后,对药物在体内的药理过程,可用药理模型及数学模式阐明,形成了药物动力学(Pharmacokinetics);测定了血药浓度之后,对药物在治疗过程中的疗效及毒副作用作出了定量标准,利用这些标准就能调整临床用药剂量和给药方案,形成了临床药物动力学(Clinical pharmacokinetics),保证了病人的用药安全有效;测定了药物血浓度后,对不同剂型的药物在生物体内呈现的生物效应能进行研究阐明,对这些剂型的生物利用度作出了定量解释,形成了生物药剂学(Biopharmaceutics 或 Biopharmacy)。这三门新兴学科相互依赖,并驾齐驱,但有一个共同的基础,尽管血药浓度并非唯一的指标,但在目前都需要药物的血浓度数据才能深入。

1.1 测定血药浓度的重要性

绝大多数药物都藉血液循环转运到细胞受体部位。血药浓度的大小往往直接影响到药理作用的强弱。许多重要药物在治疗上已确定了所需的血药浓度范围,或称谓药物的(有效)治疗血浓度范围,见表 1 这个浓度范围可作为血药浓度监测的标准。有些药物的治疗指数低,(有效)治疗血浓度范围小,则当血药浓度稍高时将会出现毒副作用。例如苯妥英的(有效)治疗血浓度在 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$,通常认为患者每天服 300mg 苯妥英可以控制癫痫发作,但事实上在这种给药方案下,并非所有患者能控制发作。国外某医院统计了 200 例门诊病人的结果是只有 28.5%的病人控制了发作,测其血药浓度为 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$;有 60%的病人达不到治疗效果,其血药浓度在 <10 $\mu\text{g}/\text{ml}$;有 11.5%患者的血药浓度超过 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$,而产生轻度中毒现象^[2]。这说明二个问题,一则因为病人的个体差异,相同的剂量不能产生相同的血药浓度,因而产生不同的疗效及毒副作用;二则血药浓度范围窄的药物,在用

以治疗过程中必须监测其血药浓度以达到治疗效果,防止毒副反应。所以对这类药物,按每个病人,根据其血药浓度来规定剂量及调整给药方案是非常必要的。除病人的个体差异外,所给药物的质量或剂型亦影响血药浓度的高低。例如,以每天服用 0.5mg 剂量狄戈辛片,经一个阶段用药后,测定其血药浓度,优质片的血药浓度在 $1.02 \pm 0.05 \text{ ng/ml}$,劣质片的为 $0.68 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$ ^[3],强的松龙片以 10mg 剂量单次服药,优质的血药浓度为 239.4 ng/ml ,劣质的为 60.86 ng/ml ^[4]。因此,治疗过程中,对某些重要药物作血药浓度监测,显得十分重要了。美国加利福尼亚旧金山大学在 1978 年一年内对 10 多种重要药物的血液监测次数为:苯妥英 1411 次、酰胺咪嗪 226 次、乙琥胺 112 次、扑痫酮 48 次、苯巴比妥 509 次、狄戈辛 1668 次、奎尼丁 233 次、利多卡因 31 次、普鲁卡因胺 81 次、庆大霉素 636 次、异烟肼 58 次、甲氨喋呤 262 次、水杨酸盐 250 次、茶碱 1326 次,监测的重要性由此可见。

表 1 重要药物的(有效)治疗血浓度范围及其生物半衰期^[5]

药 物	活性代谢物	血浆消除半衰期 (h)	治疗血药浓度范围 ($\mu\text{g/ml}$)	药 理 作 用
苯巴比妥		84~108	10~40	抗惊厥
扑痫酮	苯巴比妥	12 $\pm$ 6	6~12	抗惊厥
苯妥英		24 $\pm$ 12;9~11(黄种人)	10~20	抗惊厥
乙琥胺		24~72	40~100	抗惊厥
甲琥胺	N-去甲基物	2~4	10~40	抗惊厥
酰胺咪嗪(卡马西平)	10,11-环氧化物	18~65	5~10	抗惊厥
2-丙基戊酸		6~16	20~100	抗惊厥
利眠宁	N-去甲基物	20~24	1~3	安 定
氯丙嗪	单去甲物,7-羟物	6(分布)	0.05~0.30	安 定
氯硝基安定	7-氨基物	13~60	0.005~0.050	镇 静
安定	N-去甲安定	26~58	0.1~1.0	抗抑郁
丙咪嗪	去甲丙咪嗪	4~20	0.015~0.50	抗抑郁
阿密替林		15~25	0.1~0.30	抗抑郁
去甲替林		15~25	0.05~0.15	抗抑郁
吗啡	去甲物	2(分布)	0.07(峰值)	镇痛、麻醉
尼古丁		<1(分布)	0.015~0.088	麻 醉
水杨酸盐		2~4(低剂量) 15~30(高剂量)	50~100 150~300	镇痛、抗风湿
阿托品		13~38	ng以下	阻断副交感神经末梢
保泰松	氧苯基保泰松	72	100	镇 痛
狄戈辛		1.6天	0.0005~0.002	抗心律失常
普鲁卡因胺	N-乙酰化物	2.5~5	4~8	抗心律失常
利多卡因		100min	1.5~7	抗心律不齐
奎尼丁	3-羟化物	6~7	2~3	抗心律失常
心得安	4-羟化物	2~3	0.05~0.10	β -阻滞作用
硝异梨醇	~硝酸酯	30~50min	0.002~0.009	抗心绞痛
洋地黄毒甙	狄戈辛		0.01~0.035	强 心
烟酰胺		45~80min	0.1~0.9	抗结核菌
青霉素G		0.5~1.3	1.5~2.7(峰值)	抑 菌
氯霉素		1.5~3.5	20~40(峰值)	抑 菌
庆大霉素		2~4	4~12	抑 菌
磺胺类		8~14	30~150	抑 菌
5-氟尿嘧啶		10min	0.1~1.0	抗 癌
环磷酰胺	醛磷酰胺	5.6~8.4	0.01~0.15	抗 癌
甲氨喋呤		4~24	0.2~1.0	抗 癌
氢化可的松		1.2	0.02~0.23	抗炎、抗过敏
茶碱		5~6	5~20	支气管扩张

1.2 血药浓度经时变化的基本规律

不论在正常动物、正常人或病人体内研究血药浓度经时变化,对合理用药、提高疗效是一个重要基础。药物剂量及给药方案是否适中、疗效是否好坏、治疗时间的长短以及毒副作用等出现,都与药物在体内的吸收、分布、代谢及消除排泄有密切关系。所以,要利用药物血浓度来解释或预估临床治疗过程,必须首先掌握血药浓度经时变化的基本规律。

1.2.1 单剂量的静脉注射

药物按一定剂量静注后,于不同时间取血,从血浆或血清测定每 1ml 血样中原药的浓度。如果血药浓度的降低是时间的函数,且符合一级反应速率动力学过程,通常出现两种类型,一为单指数降低,另一为双指数降低,可用二种药理模型概括,即开放型一室型及二室型。所谓一室及二室或多室模型,主要指药物在体内转运过程中,根据速度不同而区别其存在状态。转运速度常因药物的亲脂性程度而定。亲水性药物被静注后,大部分集中在血循环中。它在血液中的浓度如果低于其代谢酶所能作用的饱和浓度者常表现为一室模型。亲脂性药物被静注后到达血循环中的药物有部分到达通透性较小的脂肪组织中直至平衡为止,常因转运速度不同而存在于二种乃至 3 种以上不同状态,表现为二室模型甚至多室模型。

实验结果若符合开放型一室模型,如图 1 所示,则血药浓度的经时变化符合下列数学模式。

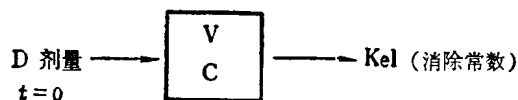


图 1 开放型一室模型

$$C_t = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t} \text{ 或 } \lg C_t = \lg C_0 - \frac{K_e}{2.303} \cdot t \quad (1)$$

(1)式中 C_t 为给药后,任何时间 t 的血浓, C_0 为给药后 $t=0$ 时血液中的初浓度, K_e 为消除常数,此式的意义是药物经静注后开始在血循环中均匀分布,然后按一级速率过程消除。例如,给家兔一次快速静注苯妥英 20mg/kg 后,实验结果为:^[6]

$t(h)$	0.5	1	2	3	4	6	8	10
$C_t(\mu g/ml)$	30.08	21.32	16.35	12.11	9.60	2.16	0.91	0.60

将 $\lg C_t$ 对 t 回归,得一直线方程 $y = a + bx$, y 即为 $\lg C_t$, x 为 t 。根据(1)式,直线的斜率 $b = -\frac{K_e}{2.303}$, $K_e = 2.303 \times b$,直线的截距 $a = \lg C_0$,由此可算出 $t=0$ 时的 C_0 值。本例中回归方程为 $\lg C_t = 1.5855 - 0.1894t$, $K_e = 2.303 \times 0.1894 = 0.4358(h^{-1})$, $C_0 = \text{anti lg } 1.5855$, $C_0 = 38.5 \mu g/ml$ 。

从 K_e 又可求算表现生物半衰期 $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$, 本例 $t_{1/2} = 1.59h$ 。半衰期 $t_{1/2}$

可帮助确定在重复给药中最佳间隔时间 τ 。事实上,如果给药间隔时间恒定,例如每间隔一个半衰期或二个半衰期给药一次,一般到达 6 个半衰期,血循环中的药物浓度可达到最高而且是稳定状态,见图 2。

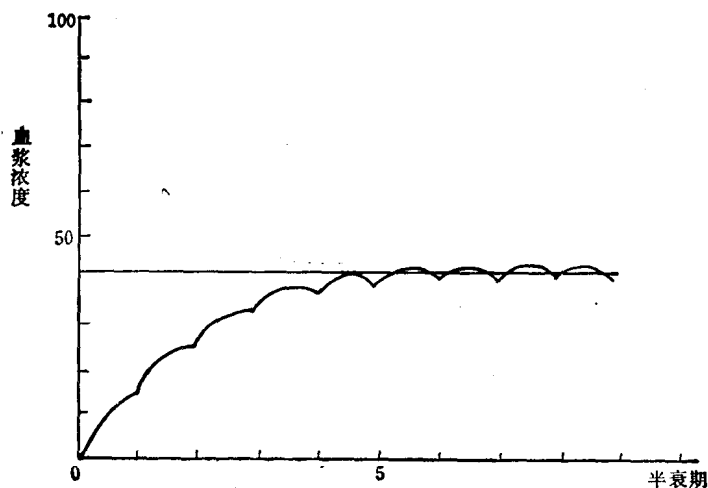


图 2 给药 6 个半衰期后的稳定浓度

若单剂量给药,则在给药后 6 个半衰期时,血药浓度降低了约 C_0 的 98%,见图 3。

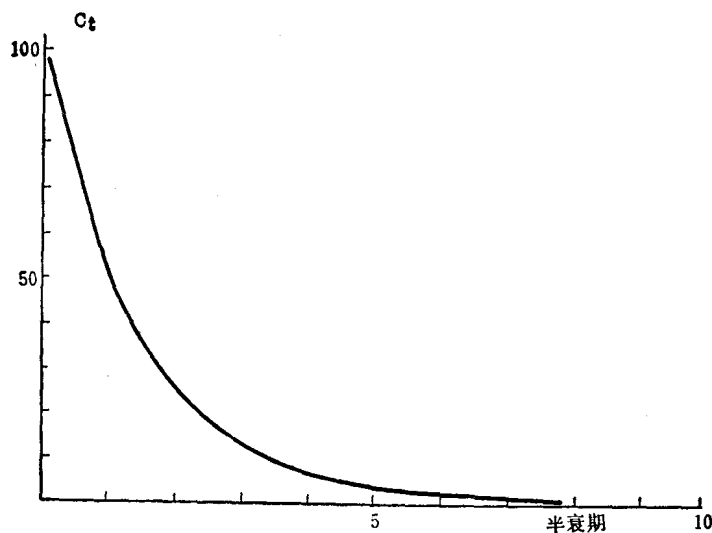


图 3 单剂量给药 6 个半衰期时,血药浓度降低情况

从 C_0 还可求算药物在体内的表现分布容积 V_d ,它是给药剂量或体内药量与血循环中初始浓度间的比值,常以 l/kg 表示,

$$V_d = \frac{\text{静注剂量}(\text{mg/kg})}{C_0(\text{mg/l})}, \text{静注剂量常用 } D_0 \text{ 表示,故 } V_d = \frac{D_0}{C_0},$$

在理论上也可用下式表示,

$$V_d = \frac{\text{静注剂量}(\text{mg/kg})}{AUC_{0 \rightarrow \infty} \cdot K_e(\text{mg/l})}$$

若给药后药物不立即向其他组织运行,仅停留在血浆中,上式所求出的容积应

为血液的容积。但事实上给药后药物立即在短时间内向某些组织运行,以致血药浓度降低,容积增大。分布容积并不代表分布场所的实体;分布容积大时,仅表示药物向血液以外的分布能力增大,所以是一种表观容积。式中所用的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 表示在给药以后, t 从 $0 \rightarrow \infty$ 时,以直角坐标作药-时曲线的曲线下面积,单位为 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$ 。理论上 $AUC = \frac{C_0}{K_e}$, 但事实上是把药-时曲线无限延长至 $t = \infty$ 时的面积。

面积的计算等于各矩形面积之和加上校正至 $t = \infty$ 时的面积,用 $\frac{C_n}{K_e}$ 表示,又称尾部校正面积。

通过此面积及 V_d 还可计算药物在体内的总廓清率 $TBCL$,

$$TBCL = \frac{\text{静注剂量}}{AUC_{0 \rightarrow \infty}} = K_e \cdot V_d$$

实验结果若符合开放型二室模型,则一室为血循环,假设为中央室;另一室为体液或组织等,假设为周边室,见图 4。

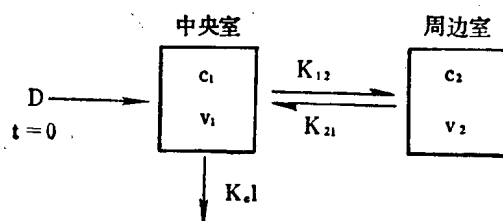


图 4 开放型二室模型

血药浓度的经时变化符合下列数学模式:

$$C_t = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad (2)$$

当药物一注入血循环后就从中央室运行到周边室,同时有一部分从中央室消除。当周边室的药物到达一定浓度后,又向中央室扩散,一直到药物在二室的表观容积 V_1 及 V_2 内的浓度达到平衡为止。平衡前的过程称 α 相;平衡后的过程称 β 相。所以在注射药物后,在较短的一段时间内,血药浓度同时决定于 α 及 β 值,但在一段时间后,决定于 β 值。 α 和 β 数值,可通过实验再经数学运算而得。一般说, α 值总是大于 β 值,亦即静注后,药物在血循环中很快达到均匀分布。例如给家兔一次静注抗癌药四氢呋喃 5-氟尿嘧啶 (FT-207) 的实验数据为:^[7]

$t(\text{min})$	2	5	8	15	30	45	60	90	120	180	240	300
$C(\mu\text{g/ml})$	11.31	10.51	9.74	9.46	8.80	8.79	8.00	7.59	7.02	6.48	6.23	5.68

在纵坐标为对数的坐标纸上作图,曲线符合双指数消除过程。选择有直线散布趋势的后面数点,以 $\lg C_t$ 与相应的时间作回归直线, $\lg C_t = 0.9043 - 0.0004884t$ 。前面讲过,任何时间 t ,血浆中 FT-207 的浓度可用式(2)计算。当 t 很大时, $e^{-\alpha t} \rightarrow 0$, 所以(2)式可视为

$$C_t = B \cdot e^{-\beta t} \text{ 或 } \lg C_t = \lg B - \frac{\beta}{2.303} \cdot t$$

上面回归直线中斜率等于 $\frac{\beta}{2.303}$, 所以 $\beta = 2.303 \times \text{斜率} = 0.00112 \text{ min}^{-1}$, $\lg B$

$$= 0.9043, B = 8.02 \mu\text{g/ml}.$$

$$\text{消除半衰期 } t_{1/2}(\beta) = \frac{0.693}{\beta} = \frac{0.693}{0.00112} = 10.31 \text{ h}$$

将曲线前面数据, 减去回归线上相应数值得残余数值 C_r , 则

$t(\text{min})$	2	5	8	15
$C_r(\mu\text{g/ml})$	3.31	2.52	1.79	1.57

取 $\lg C_r$ 与 t 回归, 得 $\lg C_r = 0.5261 - 0.02442t$ 此直线与式(2)中 $C_t = A_e^{-\alpha t}$ 一致,

$$\text{可写成 } \lg C_r = \lg A - \frac{\alpha}{2.303} t$$

$\alpha = 2.303 \times \text{斜率} = 2.303 \times 0.02442 = 0.0563 \text{ min}^{-1}$, $A = 3.36 \mu\text{g/ml}$, 分布半衰期 $t_{1/2}(\alpha) = \frac{0.693}{\alpha} = 12.3 \text{ min}$ 。所以, 式(2)在此实验中为 $C_t = 3.36e^{-0.0563t} + 8.02e^{-0.00112t}$ 若将不同时间 t 所算得的血药浓度与实验血浓比较, 可看出二者的相关程度。

由 α 、 β 、 K_e 及 $A+B=C_0$ 值还可计算下列各动力学参数

$$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B} = \frac{\alpha\beta}{K_e}$$

$$K_e = \frac{A+B}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} = \frac{\alpha\beta(A+B)}{A\beta + B\alpha} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_e = \frac{AB}{(A+B)^2} \cdot \frac{(\beta - \alpha)^2}{K_{21}}$$

$$V_1 (\text{中央室}) = \frac{D_0}{C_0}$$

$$V_2 (\text{周边室}) = V_1 \cdot \frac{K_{12}}{K_{21}}$$

$$V_a = \frac{D_0}{AUC_{0 \rightarrow \infty} \cdot \beta} = \frac{D_0}{\beta \cdot \left(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \right)} = V_1 \cdot \frac{K_e}{\beta}$$

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{D_0}{V_1 K_e}$$

$$\text{体内总廓清率 TBCl} = \frac{D_0}{AUC_{0 \rightarrow \infty}} = \frac{D_0}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} = K_e \cdot V_1 \text{ (l} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}\text{)}$$

TBCl 即单位时间内从体内清除的表现分布容积的部分, 它可代表药物的排除速率。

1.2.2 重复静脉注射^[8]

每次以相等剂量、相同时间间隔 τ 作静注, 其血药浓度的经时变化可用式(3)表示:

$$n \text{ 次给药后间隔中间血浓度: } C_{\frac{\tau}{2}} = C_0 \cdot \frac{1 - e^{-nK_e\tau}}{1 - e^{-K_e\tau}} \cdot e^{-K_e t} \quad (3)$$

式中当 $t=0$ 时为 n 次给药后的瞬时血浓度; 当 $t=\tau$ 时为 n 次给药后间隔末期血浓度。

例如, 某药, 按 100mg 重复静注, $\tau=2$ 小时, 则在静注 3 次、5 次、10 次及 50 次的末期, 血浓度各为多少? 已知 $V_d=50\text{L}$, $K_e=0.3465\text{h}^{-1}$ 。

解: 在第 3 次末期,

$$C_3 = \frac{100}{50} \cdot e^{-0.3465 \times 2} \times \frac{1 - e^{-3 \times 0.3465 \times 2}}{1 - e^{-0.3465 \times 2}} = 1.750 \mu\text{g/ml}$$

依次计算 $C_5 = 1.938 \mu\text{g/ml}$; $C_{10} = 1.998 \mu\text{g/ml}$; $C_{50} = 2.0 \mu\text{g/ml}$

可见, 重复静注的次数增多, 血药浓度几乎不再升高, 第 5 次 C_5 已达 C_{50} 的 95% 左右, 经多次给药后, 血浓度逐渐达到稳态, 此因 $n \rightarrow \infty$ 时, $e^{-nK_e\tau} \rightarrow 0$ 。所以稳态时的血浓度 $C_{\frac{\tau}{2}}^{\infty} = C_0 \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e\tau}} \cdot e^{-K_e t}$ 。

1.2.3 静脉滴注

A. 在一室模型的情况下, 当一药物以固定的速度经静脉滴注给药时药物经时变化按(4)式计算,

$$C_t = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} \cdot (1 - e^{-K_e t}) \quad (4)$$

式中 K_0 为滴药速度, 可用 T 时间内滴药量 D 除以 T 计算。当滴注时间很长以后, $C_t \rightarrow C_{ss}$, 此时进入体内的药量等于排出体外的药量, 当滴注时间达到 4 个半衰期, C 为 C_{ss} 时的 90—95%, 到达 7 个半衰期, C 为 C_{ss} 的 99%, 所以当 $T \gg 1/K_e \gg 1.44t_{1/2}$ 时, 血浓度的渐近值(即稳态值)为:

$$C_{ss} = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e}$$

B. 在二室模型的情况下, 如果药物按固定的滴注速度 K_0 注入, 则血药浓度可按(5)式计算,

$$C_t = \frac{K_0}{K_e \cdot V_1} \left[1 - \frac{K_e - \beta}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{K_e - \alpha}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta t} \right] \quad (5)$$

到达稳态时

$$C_{ss} = \frac{K_0}{K_e V_1}$$

1.2.4 血管外给药

血管外给药有口服、肌注、皮下注射, 用肛门锭等。给药后当药物达到体循环前先进过下列过程: 剂型的分散、适性成份的溶出及输送, 最后是实际药物的吸收而达到体循环。根据实验结果单剂量血管外给药符合开放型的一室或二室模型。

符合一室型的一级反应速率过程, 见图 5 所示

给药后药物并不完全分布到隔室中, 在 $t=0$ 时, 只有部分药物(常称吸

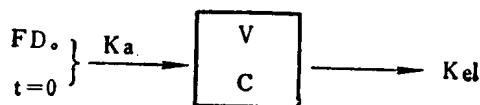


图 5 血管外给药的一室模型