

# 新编药物动力学

MODERN PHARMACOKINETICS

郭 涛 主编



中国科学技术出版社

# 新编药物动力学

Modern Pharmacokinetics

郭 涛 主编

中国科学技术出版社

·北 京·

## 图书在版编目 (CIP) 数据

新编药物动力学/郭涛主编. —北京: 中国科学技术出版社, 2004. 12  
ISBN 7-5046-1390-8

I. 新... II. 郭... III. 药物代谢动力学 IV. R. 969. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 128336 号

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码: 100081

电话: 010-62103210 传真: 010-62183872

科学普及出版社发行部发行

北京长宁印刷有限公司印刷

\*

开本: 787 毫米 × 1092 毫米 1/16 印张: 37.75 字数: 1 100 千字

2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷

印数: 1-3000 册 定价: 105.00 元

---

(凡购买本社的图书, 如有缺页、倒页、  
脱页者, 本社发行部负责调换)

# 序言

随着科学技术突飞猛进的发展,在 20 世纪后叶药理学领域出现了一个新的分支学科——药物动力学。

药物动力学是应用动力学的原理研究药物进入体内随时间动态变化的规律,并研究模型所需数学关系式的学科,它对临床用药方案的设计、新药研究、剂型改革及中药现代化的研究具有重要作用。

《新编药物动力学》是一批在教学一线和在医院临床药理学一线工作的中青年医务工作者编著的,不仅在理论上有一定深度,更重要的是其实践性,它的最大特点是:新颖、实用。将近年来与药动学有关的新理论、新知识、新技术都收集到这本书中;实用性强,结合各单位近二十多年来的临床研究成果编写而成,内容贴近临床,通俗易懂,用起来得心应手,可操作性强,临床价值就不言而喻了。我很高兴为这本书作序,并推荐给广大读者。

总之,该书的出版对提高我国医药学特别是医院药学工作的水平,具有重要理论价值和实际指导意义。

奚念朱  
2003年2月于上海

# 前言

药物动力学(pharmacokinetics)是应用动力学原理与数学处理方法,定量地描述药物通过各种途径进入机体的吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化规律及这种动态行为对药效的影响,并提出解释这些数据所需要的数学关系式的科学。药物动力学是一门新兴的、介于数学与药学之间的边缘学科,它的基本原理、分析方法与研究成果已渗入生物药剂学、临床药剂学、药剂学、药理学、药物治疗学、临床药理学、分子药理学、毒理学、生物化学、药物化学、分析化学、分子生物学和遗传学等多种学科领域,并与这些学科互相推动而蓬勃发展。药物动力学的理论与实践对于新药的设计与研究、药物新制剂的开发、药物内在质量的评价、最佳给药方案的优化设计及指导临床合理用药具有重要的指导和实用价值。

药物动力学的概念由 Dost 于 1953 年首次提出,20 世纪 60~70 年代,各种药物动力学房室模型相继建立,理论发展日趋成熟,到 20 世纪 70 年代初,药物动力学发展成为一门独立的学科。近年来,随着现代分离理论与分析技术的发展,细胞生物学和分子生物学技术也日臻成熟和完善,许多新理论、新技术和新方法在药物动力学研究中得到应用,从而强有力地推动了这门学科的发展,使药物动力学的研究领域不断拓展,目前的研究热点主要包括:药物转运的细胞机制与分子机制,药物代谢的化学、生物学和生物化学基础及其与生物活性的关系,药物代谢酶的遗传药理学研究,特定类别药物的吸收、转运和靶向性机制,药物动力学与药效学的相关性,人体内药物代谢与药物动力学的预测,制剂生物利用度与生物等效性的预测,手性药物立体选择性体内过程研究,中药化学成分及中药制剂的代谢与动力学研究,生物大分子药物的代谢与动力学研究等。

自 20 世纪 70 年代以来,国内外已有一系列药物动力学专门期刊和专著相继问世,国内的药物动力学专著,大都是在 20 世纪 80 年代和 90 年代出版的,对新近的药物动力学研究技术与成果尚未有专著及时进行全面的总结。为此,我们组织了国内从事药物动力学、药剂学和临床药理学之教学、科研和临床工作的高等院校、医院临床药理基地的专家、教授、国家食品药品监督管理局(SFDA)新药评审专家库成员以及工作在第一线的医药工作者,在总结多年教学、科研、新药评审等工作经验的基础上,依据 SFDA 的有关政策,结合各自工作的实际,并汲取国内外近年来药物动力学研究的最新成果编著了这本《新编药物动力学》,以期使广大医药学工作者系统了解和掌握药物动力学的经典理论与最新进展,促进我国新药及药物新制剂的研究与开发,提高药品的内在质量,为临床制定安全、有效、经济、合理的用药方案,减少不良反应的发生,提高药学服务的水平,有力推动我国医药科学事业的发展。

CBQ 40/67

# 前言

全书共分十九章,第一章扼要介绍了药物动力学的基本概念、基本理论、研究步骤和最新进展;第二章至第八章主要阐述了药物动力学的模型理论及其数学分析方法和应用实例;第九章至第十六章重点论述了时辰药物动力学、手性药物动力学、特殊人群的药物动力学、药物代谢的基本理论、最新进展与实验方法、常用及新近开发的药物动力学应用软件及评价,药物动力学和人体生物利用度与生物等效性研究的技术要求、实验方法和应用实例、中药药物动力学和蛋白多肽类药物动力学;第十七章至第十九章主要介绍了体内药物分析的方法及其进展,编著者就实际工作中积累的经验,结合国内的实际情况,分析总结了临床给药方案设计与治疗药物监测的理论与方法,并列举了大量实际血药浓度测定和治疗药物监测的临床药动学研究实例。

本书最大的特点是理论与实践并重,内容丰富、新颖、实用。对于基本理论的介绍,深入浅出;对于药物动力学研究的最新进展,广征博引;对于药物动力学研究中的实际问题和方法要求,力求具体实用,可操作性强。本书旨在使广大药学工作者以及临床医师和高级护理人员都能读懂,而且具体应用于指导临床合理用药和新药的研究开发等。在编著过程中,有的符号未统一,是出于尊重原著作者的意愿。书后附有部分参考资料以便于读者查询。本书可作为医药院校研究生、本科生的教材,也可作为临床医师、药师、检验师、高级护理人员、医药生产和研究开发技术工作者的参考书。

在本书编写过程中,得到了沈阳药科大学、第二军医大学、大连医科大学及其他参编医院有关领导和专家的大力支持,沈阳军区总医院的领导和药剂科的同志们为本书的编著出版付出了大量艰辛的劳动。金进教授、韩国柱教授、孙其荣教授、张恒弼教授、刘宝庆主任药师于百忙中对本书的编著给予了悉心的指导和审阅,著名的药物动力学专家复旦大学药学院奚念朱教授为本书作序。中国科学技术出版社的编辑们为本书的策划和出版给予了极大支持,在此特致以衷心感谢。

由于药物动力学的发展日新月异,加之我们本身知识所限,认识欠深,书中不妥、遗漏之处在所难免,恳请广大读者批评指正,殷盼有关专家不吝指教,以便再版时加以修正提高。

郭 涛

2004年10月于沈阳

## 编 委 会

|       |     |     |     |     |     |     |         |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------|
| 主任委员  | 陈兴华 | 金 进 |     |     |     |     |         |
| 副主任委员 | 郭 涛 | 张恒弼 | 胡晋红 | 白 路 | 李彦兵 | 隋 因 |         |
| 委 员   | 凌树森 | 曾仁杰 | 韩国柱 | 陈志良 | 胡晋红 | 钟大放 | 程 刚 高 申 |
|       | 刘泉林 | 汤 真 | 吴笑春 | 宋洪涛 |     |     |         |
| 名誉主编  | 金 进 | 陈兴华 |     |     |     |     |         |
| 主 编   | 郭 涛 |     |     |     |     |     |         |
| 副 主 编 | 刘泉林 | 汤 真 | 宋洪涛 |     |     |     |         |
| 主 审   | 孙其荣 | 张恒弼 | 刘宝庆 | 韩国柱 |     |     |         |
| 学术秘书  | 隋 因 | 宋洪涛 |     |     |     |     |         |

## 编写人员

|     |            |       |       |       |
|-----|------------|-------|-------|-------|
| 郭 涛 | 沈阳军区总医院    | 主任药师  | 教授    | 博导    |
| 夏东亚 | 沈阳军区总医院    | 主任药师  | 教授    | 硕导    |
| 隋 因 | 沈阳军区总医院    | 副主任药师 |       |       |
| 宋洪涛 | 沈阳军区总医院    | 副主任药师 | 副教授   | 博士 硕导 |
| 高声传 | 沈阳军区总医院    | 副主任药师 | 硕士    |       |
| 颜 鸣 | 沈阳军区总医院    | 副主任药师 |       |       |
| 党大胜 | 沈阳军区总医院    | 药师    | 硕士    |       |
| 刘 涛 | 沈阳军区总医院    | 主管药师  |       |       |
| 蔡朝红 | 沈阳军区总医院    | 药师    |       |       |
| 韩国柱 | 大连医科大学     | 教授    | 硕导    |       |
| 钟大放 | 沈阳药科大学     | 教授    | 博士 博导 |       |
| 程 刚 | 沈阳药科大学     | 副教授   | 博士 硕导 |       |
| 张淑秋 | 沈阳药科大学     | 硕士    |       |       |
| 陈志良 | 第一军医大学南方医院 | 主任药师  | 教授    | 博导    |
| 刘世震 | 第一军医大学南方医院 | 副主任药师 | 硕士    |       |
| 高 申 | 第二军医大学药学院  | 教授    | 博导    |       |
| 范国荣 | 第二军医大学药学院  | 副教授   | 博士 硕导 |       |
| 卞 豪 | 第二军医大学药学院  | 讲师    | 博士    |       |
| 胡晋红 | 第二军医大学长海医院 | 主任药师  | 教授    | 博士 博导 |
| 孙华君 | 第二军医大学长海医院 | 副主任药师 | 博士    |       |
| 刘泉林 | 第二军医大学长征医院 | 主任药师  | 教授    | 博士 博导 |
| 卢建丰 | 南京军区南京总医院  | 副主任药师 | 博士    |       |

|     |             |       |          |
|-----|-------------|-------|----------|
| 凌树森 | 南京军区南京总医院   | 主任药师  | 硕导       |
| 芮建中 | 南京军区南京总医院   | 副主任药师 | 博士       |
| 曾文  | 南京军区南京总医院   | 副主任药师 | 博士       |
| 曾仁杰 | 成都军区成都总医院   | 主任药师  | 硕导       |
| 张勤  | 成都军区成都总医院   | 副主任药师 | 博士 硕导    |
| 孙成春 | 济南军区济南总医院   | 副主任药师 | 硕士       |
| 吴笑春 | 广州军区武汉总医院   | 主任药师  |          |
| 叶丽卡 | 解放军第 202 医院 | 副主任药师 | 硕士       |
| 陈研研 | 解放军第 202 医院 | 副主任药师 |          |
| 戴华  | 解放军第 202 医院 | 药师    |          |
| 汤真  | 解放军第 208 医院 | 主任药师  | 硕导       |
| 王艳萍 | 解放军第 208 医院 | 副主任药师 | 硕导       |
| 刘福强 | 解放军第 208 医院 | 副主任药师 |          |
| 宁文  | 解放军第 208 医院 | 主管药师  |          |
| 王晓波 | 解放军第 210 医院 | 主任药师  | 教授 博士 硕导 |
| 裴荣刚 | 解放军第 210 医院 | 主管药师  | 博士       |
| 姚文  | 解放军第 210 医院 | 副主任药师 |          |
| 李功奇 | 广东省韶关市省粤北医院 | 副主任药师 |          |

# 目 录

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 第1章 药物动力学基本概念 .....              | (1)  |
| 第一节 概述 .....                     | (1)  |
| 一、药物动力学的概念 .....                 | (1)  |
| 二、药物动力学研究的内容 .....               | (1)  |
| 三、临床药物动力学 .....                  | (2)  |
| 第二节 药物动力学的基本理论 .....             | (2)  |
| 一、速率过程 .....                     | (2)  |
| 二、隔室模型与非隔室模型 .....               | (5)  |
| 三、基本药物动力学参数 .....                | (10) |
| 第三节 药物动力学研究步骤 .....              | (14) |
| 一、体内药物浓度测定 .....                 | (15) |
| 二、隔室模型的嵌合 .....                  | (18) |
| 三、药物动力学基本参数的计算 .....             | (18) |
| 四、药物体内动态变化规律的推测与结果评价 .....       | (18) |
| 第四节 药物动力学新进展 .....               | (19) |
| 一、群体药物动力学 .....                  | (19) |
| 二、药物动力学与药效学结合模型 .....            | (19) |
| 三、手性药物的药物动力学 .....               | (21) |
| 四、蛋白多肽类药物动力学 .....               | (21) |
| 五、Caco-2 细胞模型在药物动力学吸收研究的应用 ..... | (23) |
| 六、中药药物动力学 .....                  | (25) |
| 第2章 单室模型 .....                   | (28) |
| 第一节 静脉注射给药 .....                 | (28) |
| 一、血药浓度 .....                     | (28) |
| 二、尿药排泄数据 .....                   | (32) |
| 三、清除率 .....                      | (34) |
| 第二节 静脉滴注给药 .....                 | (36) |
| 一、血药浓度 .....                     | (36) |
| 二、尿药排泄数据 .....                   | (39) |
| 三、静脉注射与恒速静脉滴注同时给药 .....          | (40) |
| 第三节 血管外途径给药 .....                | (40) |
| 一、血药浓度 .....                     | (41) |
| 二、尿药排泄数据 .....                   | (45) |
| 第四节 多剂量给药 .....                  | (46) |
| 一、多剂量函数 .....                    | (46) |
| 二、多剂量给药血药浓度与时间关系 .....           | (47) |
| 三、稳态血药浓度 .....                   | (47) |
| 四、平均稳态血药浓度 .....                 | (48) |
| 五、积累程度与积累系数 .....                | (49) |

# 目 录

|                                        |             |
|----------------------------------------|-------------|
| 六、达稳态浓度分数所需时间 .....                    | (50)        |
| 七、负荷剂量 .....                           | (50)        |
| <b>第3章 多隔室模型 .....</b>                 | <b>(52)</b> |
| 第一节 静脉注射 .....                         | (52)        |
| 一、血药浓度 .....                           | (52)        |
| 二、尿药排泄数据 .....                         | (57)        |
| 三、清除率 .....                            | (59)        |
| 第二节 静脉恒速输入 .....                       | (61)        |
| 一、血药浓度 .....                           | (61)        |
| 二、静注与恒速输入同时给药 .....                    | (63)        |
| 第三节 血管外给药 .....                        | (65)        |
| 第四节 重复给药 .....                         | (68)        |
| 一、重复给药的血药浓度 .....                      | (68)        |
| 二、平均稳态血药浓度 .....                       | (73)        |
| 三、重复给药时体内药物量的蓄积 .....                  | (76)        |
| 四、首剂量与维持剂量 .....                       | (78)        |
| 五、间歇性静脉注射给药 .....                      | (78)        |
| 六、重复给药的血药浓度波动程度 .....                  | (81)        |
| 第五节 隔室模型的判别 .....                      | (82)        |
| 一、作图判断 .....                           | (82)        |
| 二、用残差平方和判断 .....                       | (83)        |
| 三、用拟合度( $r^2$ )判断 .....                | (83)        |
| 四、AIC 法 .....                          | (83)        |
| 五、F 检验 .....                           | (83)        |
| <b>第4章 非线性药物动力学 .....</b>              | <b>(85)</b> |
| 第一节 概 述 .....                          | (85)        |
| 一、非线性药物动力学定义 .....                     | (85)        |
| 二、非线性药物动力学的特点 .....                    | (85)        |
| 三、非线性药物动力学识别 .....                     | (86)        |
| 第二节 吸收、分布、代谢和排泄过程中的非线性药<br>物动力学 .....  | (87)        |
| 一、非线性吸收 .....                          | (87)        |
| 二、非线性分布 .....                          | (88)        |
| 三、非线性代谢 .....                          | (91)        |
| 四、非线性排泄 .....                          | (95)        |
| 第三节 Michaelis - Menten 型非线性药物动力学 ..... | (98)        |
| 一、Michaelis - Menten 型非线性药物动力学方程 ..... | (98)        |
| 二、 $K_m$ 与 $V_m$ 值的体内测定 .....          | (99)        |
| 三、动力学参数的测定 .....                       | (103)       |

# 目 录

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 第四节 阿司匹林的非线性药物动力学 .....       | (107) |
| 一、阿司匹林及其代谢产物的肾脏排泄 .....       | (107) |
| 二、阿司匹林体内消除动力学的特点 .....        | (108) |
| 第5章 统计矩原理在药物动力学上的应用 .....     | (110) |
| 第一节 统计矩的基本概念 .....            | (110) |
| 一、 $K$ 阶原点矩 .....             | (110) |
| 二、一阶原点矩 .....                 | (111) |
| 三、 $K$ 阶中心矩 .....             | (111) |
| 四、二阶中心矩 .....                 | (111) |
| 第二节 药物动力学中矩量的计算 .....         | (111) |
| 一、零阶矩 .....                   | (112) |
| 二、一阶矩 .....                   | (112) |
| 三、二阶矩 .....                   | (113) |
| 第三节 用矩量估算药物动力学参数 .....        | (114) |
| 一、生物半衰期和消除速率常数 .....          | (114) |
| 二、吸收速率常数 .....                | (114) |
| 三、清除率 .....                   | (115) |
| 四、表观分布容积 .....                | (115) |
| 五、平均稳态血药浓度和达稳态时间的预测 .....     | (116) |
| 六、生物利用度 .....                 | (117) |
| 七、应用实例 .....                  | (117) |
| 第四节 尿药排泄速率时间曲线的矩量 .....       | (118) |
| 一、尿药排泄速率定义统计矩 .....           | (118) |
| 二、应用实例 .....                  | (119) |
| 第五节 统计矩在制剂体内释放动力学研究中的应用 ..... | (120) |
| 第六节 统计矩在缓释、控释制剂研究中的应用 .....   | (123) |
| 第七节 统计矩在体内外相关性研究中的应用 .....    | (126) |
| 第八节 统计矩在胃肠道转运动力学研究中的应用 .....  | (127) |
| 第九节 统计矩在药效动力学研究中的应用 .....     | (130) |
| 一、实验方法 .....                  | (130) |
| 二、结果 .....                    | (131) |
| 三、讨论 .....                    | (133) |
| 第6章 生理药物动力学模型 .....           | (135) |
| 第一节 生理药物动力学的理论基础 .....        | (135) |
| 一、生理药物动力学模型的概述 .....          | (135) |
| 二、生理药物动力学模型的发展史 .....         | (136) |
| 三、生理药物动力学模型的基础 .....          | (136) |
| 四、生理药物动力学模型的优缺点 .....         | (137) |
| 第二节 整体生理药物动力学模型的建立 .....      | (137) |

# 目 录

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| 一、收集资料                           | (137)        |
| 二、资料整理与模型建立                      | (138)        |
| 三、物质平衡方程                         | (139)        |
| 四、组织中药物浓度预测                      | (139)        |
| 五、模型的验证与修订                       | (139)        |
| 六、应用实例                           | (140)        |
| 第三节 药物在组织中的过程                    | (141)        |
| 一、药物消除模型及清除率                     | (141)        |
| 二、分布                             | (143)        |
| 三、生理药物动力学模型参数的来源                 | (144)        |
| 第四节 比例放大                         | (145)        |
| 一、生理药物动力学模型                      | (145)        |
| 二、异速增大方程                         | (145)        |
| <b>第7章 药动学—药效学结合模型</b>           | <b>(148)</b> |
| 第一节 临床药效学简介                      | (148)        |
| 一、什么是临床药效学                       | (148)        |
| 二、给药方案及药物效应                      | (148)        |
| 三、蛋白结合和药物效应                      | (148)        |
| 第二节 药效指标的选择                      | (149)        |
| 一、对药效指标的要求                       | (149)        |
| 二、中枢神经系统药物的药效指标                  | (150)        |
| 三、心血管系统药物的药效指标                   | (150)        |
| 第三节 药动学—药效学结合研究                  | (151)        |
| 一、药效学与浓度的关系                      | (151)        |
| 二、药效学研究的重要性                      | (152)        |
| 三、临床药效学研究中的问题                    | (152)        |
| 第四节 药效学模型                        | (152)        |
| 一、药效学的几个基本模型                     | (152)        |
| 二、药效模型在体内药效研究中的应用                | (154)        |
| 第五节 药动—药效结合模型                    | (155)        |
| 一、参数法                            | (156)        |
| 二、非参数药效模型方法                      | (157)        |
| 三、非参数药动-药效模型方法(扩展的非参数法)          | (158)        |
| 第六节 应用实例                         | (158)        |
| 一、治疗妊娠高血压时硫酸镁的药动学-药效学模型          | (158)        |
| 二、美托洛尔对实验动物和原发性高血压患者的药动—药效结合模型研究 | (160)        |
| 三、人体内药动学—药效学结合研究中的模型选择问题         | (160)        |

# 目 录

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 第8章 群体药物动力学理论基础与应用 .....  | (163) |
| 第一节 群体药物动力学 .....         | (163) |
| 一、引言 .....                | (163) |
| 二、基本概念 .....              | (164) |
| 三、非线性混合效应模型(NONMEM) ..... | (165) |
| 四、群体药物动力学参数及其意义 .....     | (165) |
| 第二节 NONMEM 法基本原理 .....    | (165) |
| 一、数学模型 .....              | (165) |
| 二、实验设计 .....              | (167) |
| 三、数据收集 .....              | (169) |
| 第三节 群体药物动力学参数估算 .....     | (169) |
| 一、基本方法 .....              | (169) |
| 二、目标函数 .....              | (170) |
| 三、数据分析 .....              | (171) |
| 四、实例说明 .....              | (172) |
| 第四节 群体分析法的应用 .....        | (174) |
| 一、在常规治疗监测中的应用 .....       | (174) |
| 二、特殊生理病理病人群体分析 .....      | (175) |
| 三、生物利用度研究 .....           | (175) |
| 四、合并用药的定量化研究 .....        | (175) |
| 五、生理模型群体分析 .....          | (175) |
| 六、群体药效学 .....             | (175) |
| 七、新药开发和临床评价 .....         | (176) |
| 八、优化个体给药 .....            | (176) |
| 第五节 NONMEM 程序简介 .....     | (177) |
| 一、组成 .....                | (177) |
| 二、运行环境 .....              | (177) |
| 三、NONMEM 的安装 .....        | (178) |
| 四、使用 .....                | (178) |
| 五、NONMEM 软件的新进展 .....     | (182) |
| 第六节 群体药动学的临床应用 .....      | (182) |
| 一、群体药动学与临床合理用药 .....      | (182) |
| 二、茶碱的群体药动学研究 .....        | (184) |
| 三、其他药物群体药动学研究 .....       | (192) |
| 四、群体药动学临床应用的步骤 .....      | (197) |
| 第9章 时辰药物动力学 .....         | (200) |
| 第一节 时辰药物动力学的概念 .....      | (200) |
| 一、节律对药动学参数的影响 .....       | (200) |
| 二、时辰药动学的机理和意义 .....       | (201) |

# 目 录

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| 第二节 药物转运的时间节律 .....          | (202)        |
| 一、吸收 .....                   | (202)        |
| 二、分布 .....                   | (204)        |
| 三、排泄 .....                   | (206)        |
| 第三节 药物生物转化的时间节律 .....        | (208)        |
| 一、肝血流量 .....                 | (208)        |
| 二、肝药酶 .....                  | (209)        |
| 三、代谢物 .....                  | (211)        |
| 第四节 时辰药物动力学研究的意义 .....       | (212)        |
| 一、指导临床合理使用药物 .....           | (212)        |
| 二、指导药物新剂型开发 .....            | (214)        |
| <b>第10章 手性药物动力学 .....</b>    | <b>(221)</b> |
| 第一节 手性药物的基本概念 .....          | (221)        |
| 一、立体化学术语 .....               | (221)        |
| 二、手性药物表示方法 .....             | (222)        |
| 第二节 手性药物的药效学特点 .....         | (222)        |
| 一、手性药物的三点作用模式 .....          | (222)        |
| 二、手性药物的优映体与劣映体 .....         | (223)        |
| 三、药物对映体的药理作用类型 .....         | (223)        |
| 第三节 手性药物动力学特征 .....          | (225)        |
| 一、立体选择性吸收 .....              | (225)        |
| 二、立体选择性分布 .....              | (226)        |
| 三、立体选择性代谢 .....              | (227)        |
| 四、立体选择性排泄 .....              | (228)        |
| 第四节 手性药物合理应用的临床意义 .....      | (228)        |
| 一、药物剂型、给药途径及服用剂量 .....       | (229)        |
| 二、临床合并用药及其相互作用 .....         | (229)        |
| 三、病理、生理状态及遗传多态性 .....        | (229)        |
| 四、手性药物的生物等效性评价 .....         | (230)        |
| 第五节 手性药物分离分析技术 .....         | (231)        |
| 一、手性气相色谱法 .....              | (231)        |
| 二、手性高效液相色谱法 .....            | (231)        |
| 三、高效毛细管电泳 .....              | (233)        |
| <b>第11章 特殊人群的药物动力学 .....</b> | <b>(236)</b> |
| 第一节 肾脏病人的药物动力学 .....         | (236)        |
| 一、肾脏功能的评价 .....              | (236)        |
| 二、肾功能受损时药物的消除 .....          | (237)        |
| 三、肾功能不全时药物剂量的调整 .....        | (238)        |
| 第二节 肝脏病人的药物动力学 .....         | (243)        |

# 目 录

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 一、肝脏疾病对药物吸收的影响             | (244) |
| 二、肝脏疾病对药物分布的影响             | (244) |
| 三、肝脏疾病对药物代谢的影响             | (244) |
| 四、肝脏疾病对药物排泄的影响             | (245) |
| 五、肝脏疾病对药物肝清除率( $CL_H$ )的影响 | (246) |
| 六、肝病患者的用药调整                | (247) |
| 七、实例                       | (247) |
| 第三节 孕妇及胎儿的药物动力学            | (248) |
| 一、药物在胎盘的转运与代谢              | (248) |
| 二、妊娠时母体药物动力学               | (249) |
| 三、药物对胎儿的影响                 | (249) |
| 四、孕期用药对致畸的影响               | (250) |
| 五、胎儿的药动学特点                 | (251) |
| 第四节 儿童的药物动力学               | (252) |
| 一、吸收                       | (252) |
| 二、分布                       | (252) |
| 三、代谢                       | (252) |
| 四、消除                       | (253) |
| 五、实例                       | (255) |
| 第五节 老年人的药物动力学              | (257) |
| 一、吸收                       | (257) |
| 二、分布                       | (257) |
| 三、代谢                       | (258) |
| 四、排泄                       | (258) |
| 五、实例                       | (259) |
| 第12章 药物代谢基本理论与实验方法         | (264) |
| 第一节 药物代谢的基本概念              | (264) |
| 一、体内药物代谢的主要部位              | (264) |
| 二、药物代谢与药理作用                | (264) |
| 第二节 药物代谢酶及代谢途径             | (265) |
| 一、药物代谢酶系统                  | (265) |
| 二、药物代谢途径                   | (266) |
| 第三节 影响药物代谢的因素              | (273) |
| 一、内在因素                     | (273) |
| 二、外界因素                     | (274) |
| 三、药物代谢酶的诱导                 | (275) |
| 四、药物代谢酶的抑制                 | (276) |
| 第四节 典型药物代谢举例               | (277) |
| 一、米帕明                      | (277) |

# 目 录

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| 二、地西洋                      | (278)        |
| 三、吗啡                       | (279)        |
| 四、布洛芬                      | (280)        |
| 五、普罗帕酮                     | (281)        |
| 六、硝酸甘油                     | (283)        |
| 七、罗红霉素                     | (284)        |
| 八、左旋多巴                     | (285)        |
| 第五节 研究药物代谢的常用方法            | (287)        |
| 一、在体药物代谢研究方法               | (287)        |
| 二、体外药物代谢研究方法               | (288)        |
| 三、LC/MS 在药物代谢研究中的应用        | (289)        |
| <b>第 13 章 药物动力学中的应用软件</b>  | <b>(292)</b> |
| 第一节 常用药物动力学软件              | (292)        |
| 一、WinNonlin 软件             | (292)        |
| 二、3P87(3P97)实用药物动力学程序      | (293)        |
| 三、DAS 统计软件                 | (294)        |
| 四、PKBP - N1 软件             | (295)        |
| 五、其他药物动力学软件                | (295)        |
| 第二节 3P87/3P97 药物动力学程序的使用方法 | (297)        |
| 一、3P87/3P97 使用方法           | (297)        |
| 二、3P87 计算实例                | (300)        |
| 第三节 WinNonlin 的使用          | (301)        |
| <b>第 14 章 生物利用度与生物等效性</b>  | <b>(305)</b> |
| 第一节 生物利用度概述                | (305)        |
| 一、生物利用度研究的目的和意义            | (305)        |
| 二、生物利用度的概念                 | (305)        |
| 三、需要研究生物利用度的药物             | (307)        |
| 四、生物利用度研究的程序               | (307)        |
| 五、影响药物生物利用度的因素             | (308)        |
| 第二节 生物等效性                  | (309)        |
| 一、概念                       | (309)        |
| 二、药物动力学参数的选择               | (309)        |
| 三、实验设计                     | (310)        |
| 四、生物等效性统计分析                | (310)        |
| 五、生物等效性的评估                 | (312)        |
| 六、可以不作生物等效性研究的剂型           | (312)        |
| 七、应用实例                     | (312)        |
| 第三节 常规制剂生物利用度研究            | (313)        |
| 一、生物利用度研究实验设计              | (313)        |

# 目 录

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| 二、生物利用度研究中分析方法的建立和确证      | (315)        |
| 三、数据处理及统计分析               | (316)        |
| 四、生物利用度的计算                | (316)        |
| 五、研究结果报告内容及所需提供的数据        | (317)        |
| 六、应用实例                    | (317)        |
| 第四节 缓控释制剂生物利用度研究          | (318)        |
| 一、单剂量给药试验                 | (318)        |
| 二、多剂量给药稳态试验               | (320)        |
| 三、缓控释制剂的体内评价参数            | (320)        |
| 四、应用实例                    | (321)        |
| 第五节 体内-体外的相关性研究           | (322)        |
| 一、体外溶出度试验                 | (322)        |
| 二、释放度试验方法                 | (322)        |
| 三、释放试验的介质与释放度标准           | (322)        |
| 四、药物释放曲线的拟合               | (323)        |
| 五、体内外相关性确证                | (323)        |
| 六、应用实例                    | (323)        |
| 第六节 药物动力学研究的方法            | (324)        |
| 一、化学药品临床前药物动力学            | (324)        |
| 二、化学药品临床药物动力学             | (327)        |
| 三、新生物制品药物动力学              | (330)        |
| <b>第 15 章 中药药物动力学</b>     | <b>(338)</b> |
| 第一节 概 述                   | (338)        |
| 一、中药药物动力学研究的意义和任务         | (338)        |
| 二、中药药物动力学研究的特点            | (340)        |
| 三、新中国成立后我国中药药物动力学研究进展     | (340)        |
| 四、中药药物动力学研究展望             | (342)        |
| 第二节 中药活性成分药物动力学           | (344)        |
| 一、生物碱类活性成分的药物动力学          | (344)        |
| 二、苷类活性成分的药物动力学            | (348)        |
| 三、萜类活性成分的药物动力学            | (356)        |
| 第三节 中药有效部位、中药单方及其方剂的药物动力学 | (358)        |
| 一、中药有效部位的药物动力学            | (358)        |
| 二、中药单方及方剂的药物动力学           | (359)        |
| 第四节 中药药物动力学研究方法           | (366)        |
| 一、直接血药浓度法                 | (366)        |
| 二、效应成分血药浓度法               | (366)        |
| 三、药理效应法                   | (367)        |