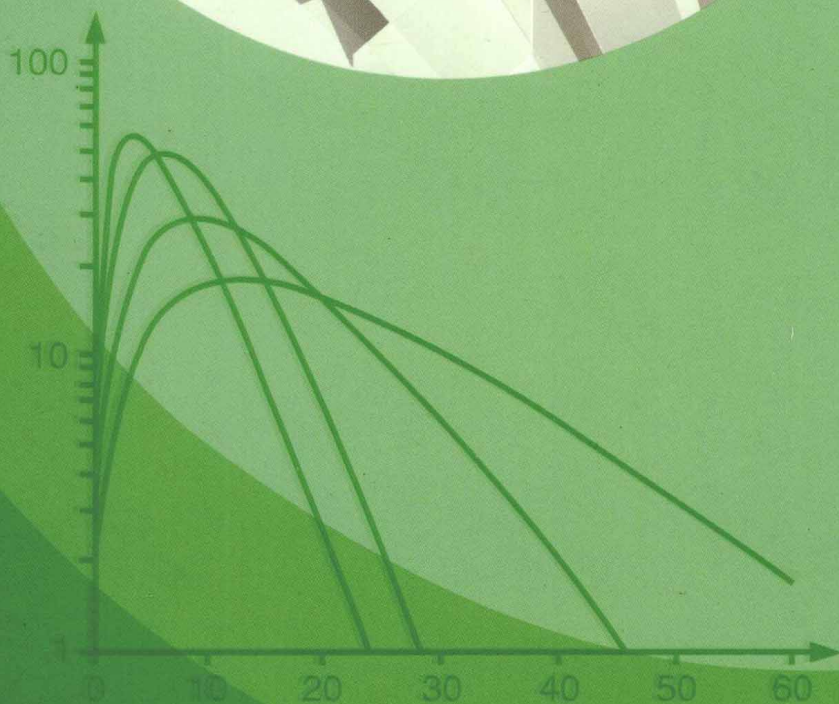


# 现代药物动力学

主 编 蒋新国



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 现代药物动力学

第二版



人民卫生出版社



# 现代药物动力学

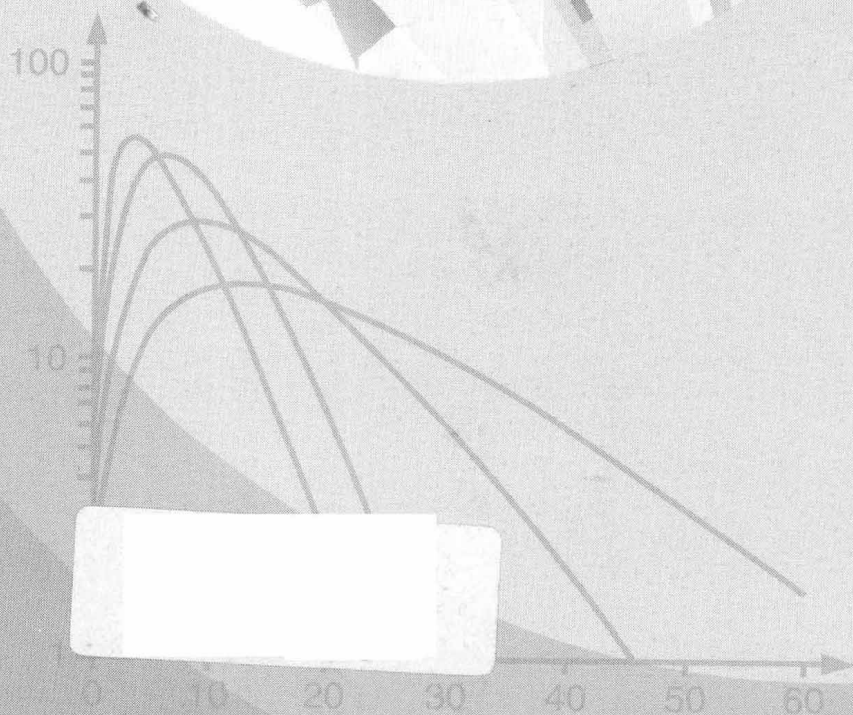
主 编 蒋新国

副主编 王建新 张奇志

编 委 (以姓氏拼音为序)

陈 钧 蒋新国 焦 正

庞志清 王建新 张奇志



人民卫生出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

现代药物动力学/蒋新国主编. —北京:人民卫生出版社, 2011. 12

ISBN 978-7-117-14990-7

I. ①现… II. ①蒋… III. ①药物代谢动力学  
IV. ①R969. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 213746 号

|                                                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| 门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询、网上书店            |
| 卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训 |

版权所有, 侵权必究!

## 现代药物动力学

主 编: 蒋新国

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司(宏达)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 25 插页: 2

字 数: 640 千字

版 次: 2011 年 12 月第 1 版 2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14990-7/R · 14991

定 价: 65.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

## 主编简介



蒋新国,1982年毕业于上海第一医学院药学专业,获理学学士学位。目前为复旦大学药学院药剂学研究员,博士研究生导师;兼任中国药学会药剂学专业委员会副主任委员,上海市药学会药剂学专业委员会主任委员;《药学学报》、《中国药学杂志》等10本药学杂志的编委。

主要从事新型药物制剂的研制及其体内外评价,侧重于脑靶向递药系统研究。作为首席科学家负责国家重大科学研究计划1项,负责和参加国家自然科学基金课题8项,省部级科研课题6项;与制药企业合作进行新型药物制剂的研制及其药物动力学和生物利用度评价70余项。申请发明专利17项,其中授权专利9项;完成多项新药研究。近年来共发表科研论文180余篇;主编教材和专著2本。曾以负责者和主要研究者获得教育部自然科学一等奖和上海市自然科学二等奖各1项,卫生部和上海市科技进步三等奖4项,上海市优秀发明奖3项。培养研究生40余名,其中获得全国优秀博士学位论文1篇,全国优秀博士学位论文提名论文1篇。

## 内容简介

药物动力学是定量研究药物及制剂在生物体内吸收、分布、代谢和排泄诸过程动态变化规律的一门科学。其阐明了药物的化学结构、剂型因素、生物体的生理和病理因素等与药物生理效应之间的关系,对于新药研发、药物新剂型和新制剂设计、药物疗效和毒副反应监测以及临床合理应用均具有重要的指导意义,已成为药学专业的公共基础知识和医药工作者不可或缺的专业理论。

本书的内容分十七章,主要包括三部分。第一部分为药物动力学的基础内容,系统介绍药物动力学的基本概念和基础知识,旨为药物动力学研究和应用提供理论铺垫。第二部分介绍近年来药物动力学领域的主要研究进展,包括群体药物动力学、生理模型药物动力学、遗传多态性对药动学的影响等,其反映了药动学研究的前沿问题 and 研究进展。第三部分介绍药物动力学在新药研发、中药研究和临床给药方案设计中的应用,尤其是介绍了目前药学热点研究领域——靶向递药系统特殊的药动学性质及其研究方法。上述内容反映出本书具有基础理论与实际应用紧密结合的特点,也体现了本书有别于经典药物动力学的“现代”性。

本书的内容系统、新颖,资料丰富,涉及面广,可以作为医药院校本科学生和研究生的教学参考书,同时也可作为药学研究、药物开发、临床药师和医师以及药品生产企业技术人员的培训教材和参考资料。

# 前言

药物动力学是定量研究药物及其制剂在生物体内吸收、分布、代谢和排泄诸过程动态变化规律的一门科学。其阐明了药物的化学结构、剂型因素、生物体的生理和病理因素等与药物的生理效应、治疗效果和毒副作用之间的关系,对于新药研发、药物新剂型和新制剂的设计、药物疗效和毒副反应监测以及临床合理应用等均具有重要的指导意义,已成为药学专业的公共基础知识和医药工作者不可或缺的专业理论。

本书主要包括三部分,分十七章。第一部分(第一章~第五章)为药物动力学的基础内容,系统介绍药物动力学的基本概念和基础知识、药物动力学的主要参数及其计算方法,旨在为读者作必要的知识复习及继续阅读和研究的理论铺垫。第二部分(第六章~第十三章)重点介绍近年来药物动力学领域的主要研究进展和相关的研究方法,包括群体药物动力学、生理模型药物动力学、遗传多态性对药动力学的影响、时辰药动学和手性药物动力学等,其反映了药物动力学的前沿问题和研究进展,拓展了药物动力学的研究领域。第三部分(第十四章~第十七章)介绍药物动力学在新药研发、中药研究和临床给药方案设计中的应用,尤其是介绍了目前药学热点研究领域——靶向递药系统特殊的药动学性质及其研究方法。上述内容反映出本书具有基础理论与实际应用紧密结合的特点,也体现了本书有别于经典药物动力学的“现代”性。为药学工作者从事新药研发或临床药学工作打下必要的理论基础,也为读者提供有价值的参考资料。

药物动力学的特点是公式多、参数多,为此,本书配备了一定数量的例题和思考与计算题,以利于读者熟练掌握公式和概念。目前,药物动力学有关书籍中绝大多数采用常用对数表达式和数学运算,本书尝试采用自然对数替代常用对数,以期简化公式和参数计算。

本书的编写宗旨力求系统阐明基础知识和基本理论,重视理论与实际应用的紧密结合,重视读者自学能力的培养,同时确保必要的知识面、新颖性和实用性。因此内容较为系统、新颖,资料丰富,涉及面广,适合作为医药院校本科生、研究生和教师的教学参考书,同时也可作为药学研究、药物开发、临床药师和医师以及药

## 6 前 言

---

厂技术人员的培训教材和参考资料。

复旦大学附属儿科医院丁俊杰副主任药师和源资信息有限公司的曹晓芳老师参加了附录五的编写以及其他辅助工作;复旦大学博士生任锦峰等也做了很多辅助工作,在此一并致谢。

虽然我们已经尽了很大的努力,但限于个人的学术水平和学科的迅速发展,难免有疏漏、不妥和错误的地方,恳请广大专家和读者批评指正。

复旦大学蒋新国  
2011年8月于上海



# 目 录

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| <b>第一章 药物动力学概述</b> .....             | 1  |
| <b>第一节 药物动力学的定义及其发展</b> .....        | 1  |
| 一、药物动力学的定义 .....                     | 1  |
| 二、药物动力学的发展 .....                     | 1  |
| <b>第二节 药物动力学的研究内容及与相关学科的关系</b> ..... | 3  |
| 一、药物动力学的内容 .....                     | 3  |
| 二、药物动力学与相关学科的关系 .....                | 4  |
| <b>第三节 药物动力学的基本概念和主要参数</b> .....     | 6  |
| 一、血药浓度、药-时曲线及曲线下面积 .....             | 6  |
| 二、血药峰浓度和达峰时间 .....                   | 7  |
| 三、速率过程 .....                         | 8  |
| 四、速度(率)常数 .....                      | 8  |
| 五、半衰期 .....                          | 9  |
| 六、表观分布容积 .....                       | 9  |
| 七、清除率 .....                          | 10 |
| 八、隔室模型 .....                         | 10 |
| <b>第二章 一室模型药物动力学</b> .....           | 14 |
| <b>第一节 一室模型静脉注射药动学</b> .....         | 14 |
| 一、血药浓度的药动学数据处理 .....                 | 14 |
| 二、尿药浓度的药动学数据处理 .....                 | 17 |
| <b>第二节 一室模型静脉滴注药动学</b> .....         | 23 |
| 一、静脉滴注期间血药浓度与时间的关系 .....             | 23 |
| 二、停止静脉滴注以后的药-时关系 .....               | 26 |
| 三、静脉滴注的负荷剂量 .....                    | 27 |
| <b>第三节 一室模型血管外给药的药动学</b> .....       | 28 |
| 一、血药浓度的药动学数据处理 .....                 | 28 |
| 二、尿药浓度的药动学数据处理 .....                 | 38 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 第三章 多室模型药物动力学 .....                 | 45 |
| 第一节 二室模型药物动力学 .....                 | 46 |
| 一、静脉注射 .....                        | 46 |
| 二、静脉滴注 .....                        | 51 |
| 三、血管外给药 .....                       | 53 |
| 第二节 三室模型药物动力学 .....                 | 60 |
| 一、静脉注射的血药浓度与时间关系 .....              | 60 |
| 二、药物动力学参数的计算 .....                  | 61 |
| 第三节 药物动力学模型的判别 .....                | 61 |
| 一、图解法/回归分析法 .....                   | 62 |
| 二、残差平方和法 .....                      | 62 |
| 三、拟合度法 .....                        | 63 |
| 四、AIC 法 .....                       | 63 |
| 五、 $F$ 检验 .....                     | 64 |
| 第四章 多剂量给药动力学 .....                  | 66 |
| 第一节 多剂量函数 .....                     | 66 |
| 第二节 一室模型的多剂量给药 .....                | 67 |
| 一、静脉注射 .....                        | 67 |
| 二、血管外给药 .....                       | 70 |
| 三、多剂量给药的其他药动学参数 .....               | 72 |
| 第三节 二室模型的多剂量给药 .....                | 77 |
| 一、血药浓度与时间的关系 .....                  | 77 |
| 二、其他药动学参数 .....                     | 78 |
| 第五章 非线性药物动力学 .....                  | 80 |
| 第一节 概述 .....                        | 80 |
| 一、药物的非线性药动学现象及其原因 .....             | 80 |
| 二、非线性药物动力学的特点 .....                 | 81 |
| 三、非线性药物动力学的判断 .....                 | 82 |
| 第二节 非线性药物动力学方程 .....                | 84 |
| 一、Michaelis-Menten 方程 .....         | 84 |
| 二、Michaelis-Menten 方程的药物动力学特征 ..... | 84 |
| 第三节 非线性药物动力学的血药浓度与时间关系及参数计算 .....   | 86 |
| 一、非线性药物动力学的血药浓度与时间关系 .....          | 86 |
| 二、药物动力学参数的计算 .....                  | 86 |
| 第四节 非线性药物动力学的研究进展 .....             | 92 |
| 一、新发现的非线性动力学药物 .....                | 92 |
| 二、引起药物非线性动力学现象的其他因素 .....           | 93 |

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| 三、药物的非线性结合 .....                 | 93         |
| 四、非线性药物动力学研究的新技术 .....           | 93         |
| 五、其他 .....                       | 93         |
| <b>第六章 统计矩原理在药物动力学中的应用 .....</b> | <b>96</b>  |
| <b>第一节 统计矩的基本概念 .....</b>        | <b>96</b>  |
| 一、零阶矩 .....                      | 97         |
| 二、一阶矩 .....                      | 97         |
| 三、二阶矩 .....                      | 98         |
| <b>第二节 统计矩法计算药物动力学参数 .....</b>   | <b>98</b>  |
| 一、生物半衰期 .....                    | 98         |
| 二、清除率 .....                      | 99         |
| 三、表观分布容积 .....                   | 99         |
| 四、平均稳态血药浓度和达稳态时间 .....           | 100        |
| <b>第三节 统计矩法研究药物的体内过程 .....</b>   | <b>101</b> |
| 一、药物体内的释放动力学 .....               | 101        |
| 二、药物体内的吸收动力学 .....               | 103        |
| <b>第七章 群体药物动力学 .....</b>         | <b>106</b> |
| <b>第一节 概述 .....</b>              | <b>106</b> |
| 一、基本原理和特点 .....                  | 106        |
| 二、群体药动学研究的常用方法 .....             | 107        |
| <b>第二节 群体药动学的研究方法 .....</b>      | <b>109</b> |
| 一、研究目的 .....                     | 109        |
| 二、研究方案 .....                     | 109        |
| 三、群体药动学的数据分析 .....               | 110        |
| 四、群体药动学模型的评价 .....               | 113        |
| <b>第三节 群体药动学的应用和实例 .....</b>     | <b>115</b> |
| 一、概况 .....                       | 115        |
| 二、应用实例 .....                     | 116        |
| <b>第八章 生理药动学模型 .....</b>         | <b>124</b> |
| <b>第一节 概述 .....</b>              | <b>124</b> |
| 一、生理药动学模型的发展 .....               | 124        |
| 二、生理药动学模型的基本原理和特点 .....          | 124        |
| <b>第二节 生理药动学模型的研究方法 .....</b>    | <b>125</b> |
| 一、模型结构 .....                     | 125        |
| 二、模型参数 .....                     | 126        |
| 三、模型方程和计算 .....                  | 127        |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| 第三节 生理药动力学模型的应用和实例      | 128 |
| 一、概况                    | 128 |
| 二、应用实例                  | 128 |
| 第九章 药物动力学与药效动力学的关系      | 137 |
| 第一节 药效动力学及其生理机制         | 137 |
| 一、药物和受体                 | 137 |
| 二、受体占据理论                | 137 |
| 三、量反应型和质反应型的量效关系        | 138 |
| 第二节 药效动力学模型             | 139 |
| 一、固定作用模型                | 139 |
| 二、线性和对数线性模型             | 139 |
| 三、最大效应模型                | 139 |
| 四、Sigmoid 最大效应模型        | 140 |
| 第三节 药物动力学-药效动力学联合模型     | 141 |
| 一、直接效应                  | 141 |
| 二、间接效应                  | 142 |
| 三、药动学-药效学联合模型的一般解析步骤    | 145 |
| 第四节 药动学-药效学模型的应用和实例     | 145 |
| 一、概况                    | 145 |
| 二、应用实例                  | 145 |
| 第十章 遗传药理学及药物基因组学与药物动力学  | 149 |
| 第一节 概述                  | 149 |
| 一、历史和背景                 | 149 |
| 二、药物基因组学的研究目的和内容        | 149 |
| 三、药物基因组学的应用             | 150 |
| 第二节 药物基因组学的分子生物学基础      | 150 |
| 一、基因型与表型                | 150 |
| 二、编码药物代谢相关的蛋白质基因多态性的重要性 | 151 |
| 第三节 药物体内过程相关蛋白的遗传多态性    | 152 |
| 一、药物代谢酶及其遗传多态性          | 152 |
| 二、药物转运蛋白的遗传多态性          | 160 |
| 三、药物结合蛋白的遗传多态性          | 162 |
| 四、药物作用靶点的遗传多态性          | 163 |
| 第十一章 临床药物动力学            | 167 |
| 第一节 概述                  | 167 |
| 一、临床药动学的基本概念            | 167 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 二、临床药动学的研究内容 .....          | 167 |
| 第二节 临床给药方案的设计 .....         | 170 |
| 一、给药方案设计的一般原则 .....         | 170 |
| 二、给药方案设计的方法 .....           | 171 |
| 第三节 临床给药方案的调整 .....         | 178 |
| 一、肝、肾功能改变对药物体内过程的影响 .....   | 178 |
| 二、肝、肾功能改变患者的临床给药方案调整 .....  | 181 |
| 第四节 治疗药物监测 .....            | 190 |
| 一、血药浓度与给药方案的个体化 .....       | 190 |
| 二、治疗药物监测的指征 .....           | 192 |
| 三、治疗药物监测的流程 .....           | 194 |
| 四、临床常进行 TDM 的药物举例 .....     | 195 |
| 第五节 药物体内过程的相互作用 .....       | 198 |
| 一、概述 .....                  | 198 |
| 二、药物吸收过程的相互作用 .....         | 199 |
| 三、药物分布过程的相互作用 .....         | 204 |
| 四、药物代谢过程的相互作用 .....         | 205 |
| 五、药物排泄过程的相互作用 .....         | 211 |
| <br>                        |     |
| 第十二章 时辰药物动力学 .....          | 214 |
| 第一节 概述 .....                | 214 |
| 第二节 时辰药物动力学的机制 .....        | 215 |
| 一、药物吸收的时辰差异 .....           | 216 |
| 二、药物分布的时辰差异 .....           | 217 |
| 三、药物代谢的时辰差异 .....           | 217 |
| 四、药物排泄的时辰差异 .....           | 218 |
| 第三节 时辰药物动力学研究的方法及数学模型 ..... | 219 |
| 一、时辰药物动力学研究的实验方法 .....      | 219 |
| 二、时辰药动学研究的影响因素 .....        | 219 |
| 三、时辰药物动力学研究的数学模型 .....      | 221 |
| 第四节 时辰药物动力学与剂型设计 .....      | 224 |
| 第五节 时辰药物动力学研究的临床意义 .....    | 224 |
| <br>                        |     |
| 第十三章 手性药物的药动学 .....         | 228 |
| 第一节 概述 .....                | 228 |
| 第二节 手性对映体的药动学差异 .....       | 230 |
| 一、吸收过程的药动学差异 .....          | 230 |
| 二、分布过程的药动学差异 .....          | 230 |
| 三、代谢过程的药动学差异 .....          | 232 |



|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| 四、排泄过程的药动学差异 .....               | 236        |
| 第三节 影响手性药物对映体动力学差异的因素 .....      | 236        |
| 一、种属和遗传因素 .....                  | 237        |
| 二、生理、病理状况 .....                  | 237        |
| 三、药物相互作用 .....                   | 238        |
| 四、剂型和剂量 .....                    | 238        |
| 第四节 手性药物动力学研究的实验方法及意义 .....      | 239        |
| 一、手性药物动力学研究的实验方法 .....           | 239        |
| 二、手性药物动力学研究的意义 .....             | 239        |
| <b>第十四章 中药的药物动力学研究 .....</b>     | <b>242</b> |
| 第一节 概述 .....                     | 242        |
| 一、中药药物动力学的概念与发展 .....            | 242        |
| 二、中药药物动力学的研究目的与意义 .....          | 243        |
| 三、中药药物动力学的研究对象与研究方法 .....        | 244        |
| 四、中药药物动力学的研究热点及发展趋势 .....        | 246        |
| 第二节 中药药物动力学的研究方法 .....           | 247        |
| 一、体内药物浓度法 .....                  | 248        |
| 二、药理效应法 .....                    | 249        |
| 三、药物累积法 .....                    | 252        |
| 四、中药药物动力学和药效学结合模型 .....          | 256        |
| 第三节 中药的代谢动力学研究 .....             | 257        |
| 一、中药的代谢与中药药理活性 .....             | 258        |
| 二、中药成分代谢的研究方法 .....              | 261        |
| 三、代谢组学在中药药动学研究中的应用 .....         | 263        |
| 第四节 中药药物动力学研究的新学说与新方法 .....      | 265        |
| 一、证治药动学 .....                    | 266        |
| 二、中药血清药理学和中药血清药物化学 .....         | 267        |
| 三、中药药代标示物 .....                  | 269        |
| <b>第十五章 药物动力学在新药研发中的应用 .....</b> | <b>274</b> |
| 第一节 新药研发中的药物动力学研究 .....          | 274        |
| 一、药物动力学在新药研发中的作用 .....           | 274        |
| 二、新药临床前药物动力学研究 .....             | 275        |
| 三、临床前药动学的研究内容 .....              | 276        |
| 四、新药临床药物动力学研究 .....              | 278        |
| 第二节 生物利用度和生物等效性 .....            | 281        |
| 一、概念和评价方法 .....                  | 281        |
| 二、生物利用度研究的基本要求 .....             | 284        |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 三、生物等效性的统计分析方法 .....                  | 287        |
| <b>第十六章 缓、控释制剂设计与评价的药物动力学 .....</b>   | <b>290</b> |
| <b>第一节 概述 .....</b>                   | <b>290</b> |
| 一、缓、控释制剂的定义 .....                     | 290        |
| 二、缓、控释制剂的特点 .....                     | 291        |
| 三、国内外缓、控释制剂的研究现状 .....                | 291        |
| 四、缓、控释制剂的类型 .....                     | 292        |
| <b>第二节 缓、控释制剂的药物选择和设计要求 .....</b>     | <b>292</b> |
| 一、药物的理化性质 .....                       | 292        |
| 二、药理学性质 .....                         | 292        |
| 三、药动学性质 .....                         | 293        |
| 四、生物药剂学考虑 .....                       | 293        |
| <b>第三节 缓、控释制剂的体内动力学 .....</b>         | <b>293</b> |
| 一、一级速度释药缓、控释制剂的药物动力学 .....            | 294        |
| 二、零级速度释药制剂的药物动力学 .....                | 299        |
| 三、缓、控释制剂的设计 .....                     | 302        |
| <b>第四节 缓、控释制剂的体内外评价 .....</b>         | <b>306</b> |
| 一、体外释放度实验 .....                       | 306        |
| 二、缓、控释制剂的生物利用度与生物等效性研究 .....          | 311        |
| 三、体内外相关性研究 .....                      | 311        |
| <b>第十七章 靶向递药系统设计及评价的药物动力学研究 .....</b> | <b>317</b> |
| <b>第一节 靶向递药系统概述 .....</b>             | <b>317</b> |
| <b>第二节 靶向递药系统的药物动力学 .....</b>         | <b>317</b> |
| 一、游离药物与靶向递药系统的药物动力学差异 .....           | 318        |
| 二、靶向递药系统的组织选择性 .....                  | 318        |
| 三、影响靶向递药系统药物动力学的因素 .....              | 318        |
| <b>第三节 靶向递药系统的药物动力学模型及数据分析 .....</b>  | <b>329</b> |
| 一、靶向递药系统的体内过程 .....                   | 329        |
| 二、靶向递药系统的药动学模型 .....                  | 331        |
| 三、药动学模型的数据分析 .....                    | 335        |
| <b>第四节 靶向递药系统的评价 .....</b>            | <b>337</b> |
| 一、靶向递药系统有效性的评价指标 .....                | 337        |
| 二、靶向递药系统有效性的评价 .....                  | 338        |
| <b>第五节 靶向递药系统的前景与挑战 .....</b>         | <b>339</b> |
| <b>附录一:常用药物动力学数学术语和缩写符号注释 .....</b>   | <b>344</b> |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 附录二:常用药物的药物动力学参数表 .....        | 348 |
| 附录三:一些常用药物的治疗浓度、中毒浓度及致死浓度..... | 365 |
| 附录四:拉普拉斯变换 .....               | 368 |
| 附录五:常用药动学/药效学软件简介.....         | 371 |
| 附录六:中英文对照索引 .....              | 378 |

# 第一章

## 药物动力学概述

### 第一节 药物动力学的定义及其发展

#### 一、药物动力学的定义

动力学(kinetics)是一种与速度有关的理论,主要研究物质的量随时间变化而变化的规律。它在很多领域都有应用,如考古领域,研究者可以根据古生物的 $^{14}\text{C}$ 含量,结合放射性衰变半衰期,推算其生存的年代;在药物稳定性研究领域,可以根据药物的量随时间变化的规律计算降解半衰期,预测其稳定性和储存有效期。相应的,药物动力学(pharmacokinetics)则是动力学理论在药物体内研究中的应用,是研究各种途径给药后生物体内的药量或药物浓度随时间变化而变化的规律,也即是应用动力学的原理,采用数学处理的方法定量地研究药物在体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、生物转化或代谢(biotransformation or metabolism)和排泄(excretion)诸过程(即 ADME)动态变化规律的一门科学。药物的体内过程如图 1-1 所示<sup>[1]</sup>。

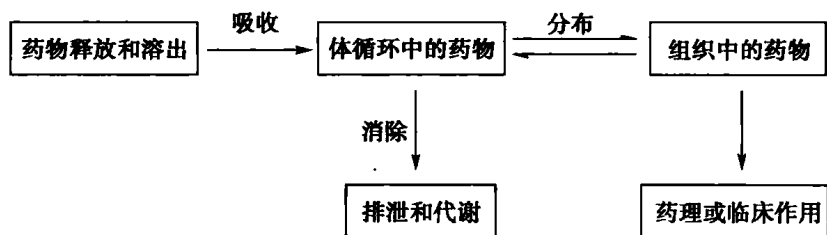


图 1-1 药物体内过程示意图

#### 二、药物动力学的发展

药物动力学的起源可追溯到 1913 年,Michaelis 和 Menten 等首先提出了药物在生物体内随时间而变化的动力学问题;1919 年,Widmark 利用数学公式对体内药物的动态变化数据进行了相应的分析,并于 1924 年与 Tandbery 共同构建了动力学模型的雏形;1937 年,Teorell 发表了两篇题为“物质进入机体的分布动力学”的论文<sup>[2,3]</sup>,更为明确地分析了药物在生物体内的动力学过程,初步奠定了药物动力学研究的理论基础和基本方法。但是,由于药物动力学计算所涉及的数学公式十分复杂,当时的科学技术水平有限,因此发展非常缓慢。到了 20 世纪 60 年代,随着科学的飞速发展,特别是分析化学技术的进步和电子计算机的应用,使研究者有可能通过少量的生物体液去定量地测定出其中的药物浓度;并且,能够由所得到的药物浓度随时间变化的数据,通过数学模型和公式计算出药物在生物体内的变化规律,因此