

高等医药院校教材

供医药院校各专业选用

临床药理学

王永铭 李端 主编

杨藻宸 审阅



上海医科大学出版社

高等医药院校教材

临床药理学

主编 王永铭 李 端
审阅 杨藻宸

编写者(按章节次序排列)

王永铭 李 端 邵以德
宋涛能 程述祖 姚光弼
黄仲义 陈瀨珠 程彰华
汪 复 赵体平

上海医科大学出版社

特邀编辑 王声本
封面设计 吴平

高等医药院校教材
临床药理学

主编 王永铭 李端

上海医科大学出版社出版
上海市医学院路138号
邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

商务印书馆上海印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15.5 字数 377000

1991年8月第1版 1991年8月第1次印刷

印数 1—8,000

ISBN 7-5627-0083-4/R·74

科目 242-263 定价: 4.05元

前 言

“临床药理学”(Clinical Pharmacology)这一概念的提出,起始于20世纪30年代,受到医药学界的重视则稍晚,直至近20余年才迅速发展起来,并逐渐形成近代药理学中的一门新兴学科。

临床药理学以人体为对象,研究药物与人体相互作用的关系和规律。通过对药物疗效与毒性研究,临床药物动力学与生物利用度研究,新药临床试用研究,药物相互作用与作用机制研究,疾病对药物作用影响的研究等,旨在弄清新药的疗效与安全性,体内转运与转化的规律,不良反应的性质与程度,药物相互作用等。根据研究结果,可为制定合理的给药方案,指导临床合理而安全有效地用药,对药物作出确切而科学的评价,将有助于发展药物治疗学和医药学教育,加强药品的管理。因此,临床药理学既是药理学的一个分支,也是药理学研究的最后综合阶段。

本书为上海医科大学药理专业的必修课教材,系由国内从事教学、科研、医疗实践和药事管理等方面具有丰富经验的专家教授编写而成。自1980年上海医科大学创设药理专业以来,即于1982年编写出第一本《临床药理学》讲义,并于1983年在全国各医药院校中首先系统开设了本课程,嗣后,通过教学实践和资料积累,曾三次进行修改或补充,才使本书内容日臻完善。我们非常感激上海医科大学药学院领导的推荐,并获上海医科大学教材审定委员会批准,得以公开出版发行。

本书约30万字,共18章,除简要地介绍临床药理学发展及临床药物动力学基础外,根据药物与人体相互作用的规律和机理,对药物疗效和安全性评价的原则,临床药理学实验设计,不良反应的性质和监测方法,临床药理学的咨询服务,疾病对药物作用的影响,药物相互作用的机制以及药品管理法规等作了比较详细阐明;另外,还对作用于神经精神系统、心血管系统、呼吸系统、消化系统的临床药理以及抗生素、抗癌药的临床合理用药进行了讨论。

承杨藻宸教授审阅全书,并提出宝贵建议,使我们受益匪浅;杨申同志承担了本书编写过程的秘书工作,并编排了中、英文索引。

尽管我们力求使各章内容紧密结合临床实际,希望尽可能多地介绍临床药理学的新资料。但由于本学科发展迅速,文献资料浩如烟海,限于我们的水平,错误和遗漏之处在所难免,恳切希望读者及同道们批评指正。

王永铭 李 端
1991年1月

目 录

第 1 章	绪论	(1)
第 2 章	临床药物动力学基础	(5)
第 3 章	治疗药物监测	(27)
第 4 章	药物不良反应及上市后监测	(35)
第 5 章	药物相互作用及其临床意义	(40)
第 6 章	临床药理咨询服务	(50)
第 7 章	新药临床评价	(66)
第 8 章	药品管理法规	(80)
第 9 章	孕妇用药与围生期药理学	(95)
第 10 章	老年临床药理学	(105)
第 11 章	肝脏病与临床用药	(112)
第 12 章	肾病与临床用药	(125)
第 13 章	神经精神药物的临床药理	(134)
第 14 章	心血管疾病的治疗药物	(148)
第 15 章	呼吸系统疾病的临床药理	(168)
第 16 章	消化系统疾病治疗药物的临床药理	(174)
第 17 章	抗感染药物的临床药理	(188)
第 18 章	抗癌药的临床药理	(213)
附录 1	药物对临床实验室试验结果的影响	(222)
附录 2	一些常用药物的药动学数据	(230)
	中文索引	(234)
	英文索引	(238)

第1章 绪 论

临床药理学 (Clinical Pharmacology) 是研究人体和药物之间相互作用及其规律的一门新兴学科,是药理学紧密联系临床医学的桥梁,也是药理学研究的最后综合阶段。通过运用药理学的基本理论和方法,研究药物在人体的作用规律,阐明药动学、药效学、药物不良反应以及药物相互作用,有助于弄清作用机理,并对药物的合理应用提出指导性意见。临床药理学研究,对寻找和评价新药、药品的生产和管理、临床医学和医学教育等方面都有很大的促进作用,在现代医、药学发展中占有极为重要的地位,因而受到医药学界和卫生领导部门的支持和重视,发展迅速。

1.1 临床药理学的发展概况

“临床药理学”这一概念起始于30年代,但直到1947年美国 Harry Gold 教授在 Cornell 大学举办临床药理学讲座开始才逐渐形成一门独立学科。同年, Harry Gold 教授被美国政府授予院士职称,这标志着临床药理学有了代表人物。1954年,美国 John Hopkins 大学在 L. Lasagna 教授领导下,建立了世界上第一个临床药理室,并开始讲授临床药理学课程。随后,许多欧美国家以及澳大利亚、新西兰和日本等国也纷纷建立临床药理研究机构,开设临床药理学课程,培训专业人员,创办临床药理学杂志及出版临床药理学专著等。1980年在英国伦敦召开了第一届国际临床药理与治疗学会议,它标志着临床药理学作为一门独立的学科已得到普遍承认,它的重要性已引起足够重视。本门学科之所以发展迅速,主要由于以下三方面原因:①随着投入市场的药品越来越多,新药的品种和数量不断增加,因此急需加强对新药的评价与管理;②由于药物不良反应的严重性,特别是60年代初欧洲发生了“反应停”(Thalidomide)致畸的药害事件,引起世界震惊,进而使人们认识到加强对药物不良反应研究及监测的重要性和必要性;③从长期医学实践中认识到为了安全有效地使用药物,必须加强对人体内作用规律的系统研究,做到合理用药。

我国开展临床药理学工作起步并不晚。早在1961年,我国药理学工作者在上海召开的“寻找新药的理论基础和临床实际”学术会议上,已进行有关临床药理学的介绍和讨论,并强烈呼吁在全国范围内组织临床药理队伍,推动和开展临床药理工作。但是由于种种原因,使我国的临床药理事业长期处于停顿状态。1979年7月卫生部在北京召开了第一届全国临床药理专题讨论会,重点讨论了“临床药理研究的重要性及其内容”及“新药临床前药理与临床药理研究的项目、指标和要求”两个专题。由于领导重视,老一辈科学家的关怀以及全体代表的共同努力,使这次会议顺利进行并达到预期目的,为开创我国的临床药理事业奠定了基础。1980年4月北京医科大学建立了我国第一个临床药理研究所,我国的临床药理事业从此开始得到了迅速发展。在卫生部领导下,自1979~1988年短短的10年间,全国许多有条件的医学院校和综合性医院先后建立了临床药理基地共31个,承担和加强了对新药的

临床评价及临床药理的教学与培训工作。此外,出版了我国第一本专门刊物——《中国临床药理学杂志》及大型参考书——《临床药理学》。1986年,中国药理学会成立了临床药理分科学会,并先后被国际化学治疗学会(International Society of Chemotherapy)和国际药理学会所属的临床药理学会(Section of Clinical Pharmacology of the International Union of Pharmacology, IUPHAR)接纳为团体会员,在与国际间的合作与交往方面,发挥了积极的作用。现在,我国已经有了一支初具规模的临床药理专业队伍。1983年上海医科大学为药理专业本科生系统开设临床药理学课程,由各学科的专家、教授担任讲课,并编写了全国第一本临床药理学讲义。许多医学院校也相继开设了临床药理学选修课或讲座。综上所述,我国临床药理专业已形成了队伍,有了自己的学术组织与刊物,并已在科研、教学、培训、医疗会诊、药品审评及技术咨询等方面发挥着积极作用。虽然我们已取得了很大成绩,但由于我国临床药理学开展不平衡,经验尚不足,因此必须加倍努力,认真学习国际先进经验并与我国实际相结合,学以致用。要团结广大临床药理工作者与各相关学科领域的专家,相互学习,取长补短,为推动我国临床药理事业的发展与普及作出我们应有的贡献。

1.2 临床药理学的内容

1.2.1 临床药效学(Clinical Pharmacodynamics)

主要研究药物对人体生理、生化效应及其机制,以及药物剂量与效应之间的关系。通过临床药效学研究,以确定最佳治疗剂量,在此基础上制订合理给药方案,使药物发挥最大疗效,避免或减少不良反应的产生。

1.2.2 临床药物动力学简称临床药动学(Clinical pharmacokinetics)

主要研究药物在人体内转运和转化的动态规律,也就是研究药物及其代谢物在体液内浓度随时间变化的过程。药物进入人体后,其吸收、分布、代谢和排泄是一个动态过程,按其规律将机体模拟为数学模型(房室模型),用数学公式计算出各种参数,这对制订和调整给药方案具有重要意义。利用药动学原理来研究和评价同一药物剂量的不同剂型的吸收速度与量的差别,给药量与吸收量的比例称为药物的生物利用度(Bioavailability,或称生物有效度)。

1.2.3 毒理学(Toxicology)

研究药物在人体内的药效时,应同时观察药物可能发生不良反应的性质与程度等。在临床试验过程中,应详细记录受试者用药后的主、客观症状,进行必要的实验室检查。如出现不良反应时,应分析其发生原因,提出可能的防治措施等。关于毒理学研究,必须与动物实验结果结合起来分析判断。

1.2.4 临床试用(Clinical Trial)

新药临床试验,主要评价新药的疗效与毒性。通过临床试用,对新药的安全有效性提供研究数据与评价结论。按我国新药审批办法规定,临床试验分3期进行。在进行任何一期临床试验前,应具备与该期要求相应的动物毒性试验资料。临床药理学家在整个试验期间自始至终都担负着重要作用。

1.2.5 药物相互作用 (Drug Interaction)

药物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,药物在体内(甚至在体外容器内)产生作用和效应的变化。由于药物相互作用的结果,可直接影响疗效或产生不良反应。因此药物相互作用是临床药理学研究的重要内容之一。目前研究药物相互作用的目的主要是防止严重的不良反应。

1.3 临床药理学的主要职能

主要包括:

(1) 承担新药的评价与老药的再评价,促进新药的研究和发展,在新药开发审评过程中,通过 I、II、III 期临床试验,对新药的安全有效性提供研究数据与评价结论。为加强新药临床评价,卫生部先后在全国范围内有条件的医学院校与综合性医院内建立了不同专业的临床药理基地 31 个,承担新药临床试验和评价任务;并成立了由专家组成的各级新药审评委员会。为了使新药审评要求和试验水平符合国际标准,承担新药临床药理研究和评价的部门在接受任务过程中既发挥了促进新药开发的作用,也受到新药研究任务的压力与推动,不断提高其研究水平,促进了自身的发展与成长。

(2) 对药物不良反应进行调查和监测 这是临床药理学研究的一项重要内容,也是临床药理研究单位协助卫生行政部门加强对药品管理与监督的一项重要工作。随着药品种类日益增多,药物不良反应的发生率也逐年增加。鉴于药物不良反应的严重性,许多国家从 60 年代初开始先后建立了药物不良反应报告、登记和管理制度,并成立了相应的监测机构。有本国的、国与国之间的以及国际间的合作。目的在于早发现新药没预料到的严重不良反应;确立已知的或新发现的不良反应情况;对药物不良反应进行流行病学调查以及研究其机理和后果等。我国药物不良反应监测工作开展得较晚,上海医科大学临床药理研究所曾比较系统地进行了工作。自 1984 年 5 月开始,先后在上海 9 所医院选择病房,对 1200 名住院病人进行为期 3 个月至 1 年的药物不良反应监测。通过试点,得出了我国第一批药物不良反应的流行病学数据,对医院药物不良反应发生率有了概貌性了解,并发现了一些具有倾向性的问题。在卫生部领导下,正在全国范围内逐步筹建和开展这项工作。1988 年在北京、上海两地选定 10 所医院再次进行监测试点工作;1989 年又扩大至广东、黑龙江和湖北三省。同年 11 月,卫生部在北京成立了药物不良反应监察中心。由于我国社会主义制度的优越性和组织严密性,为开展药物不良反应监测工作提供了极为有利的条件,在各级卫生行政部门的领导和有关单位的配合支持下,药物不良反应监测工作定能在我国迅速顺利地展开,为保障人民健康和用药安全而发挥积极的作用。

(3) 承担临床药理学的教学与培训 我国许多医学院校已较普遍地对医学生开设了临床药理学选修课程或讲座。其中,上海医科大学为药理专业本科生系统开设了临床药理学必修课,学时 107 h。该专业不少学生毕业后分配在高等医学院校或医院中担任临床药理工作,能够发挥应有的作用。有些院校还招收临床药理专业的硕士或博士研究生。除学生教学任务外,各地临床药理专业机构结合实际需要,为临床医生、药师及药理教师开设临床药理培训班。卫生部在全国已建立四个临床药理培训中心,其主要任务是通过举办培训

班或进修,提高医务人员的临床药理基础知识和临床试验研究能力。学员通过培训,基本上能掌握临床药理学基础理论与基本方法,以及新药审评要求,临床试验设计原则和试验方法等。

(4) 提供临床药理服务与指导临床合理用药 ① 开展治疗药物监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)。主要通过采用灵敏的测试仪器来研究病人体液,特别是血液(血浆或血清)中的药物浓度和疗效及毒性的关系,从而获得最佳治疗剂量,制订个体化给药方案。② 协助临床研究人员制订药物治疗的研究计划。③ 通过临床药理会诊,协助临床解决本专业疑难病例的诊断与治疗,包括药物不良反应的诊断与处理,指导临床合理用药。④ 在药品研制、生产和使用管理中向政府药政领导部门以及生产、研制和使用单位提供咨询意见。

1.4 临床药理学的发展趋势

- (1) 进一步研究各种临床条件下对药物动力学的改变。
- (2) 加强对人体药效学,尤其是采用非创伤性测试技术的研究。
- (3) 根据临床用药中存在的问题,进一步开展合理治疗方案的研究。
- (4) 加强对新药和上市后药品不良反应的监测。

(王永铭)

第2章 临床药物动力学基础

药物动力学(Pharmacokinetics)是应用动力学原理研究药物在机体的吸收、分布、转化和排泄过程的速度规律,并用数学方程定量地预测药物体内过程的性质。由于药物的吸收和分布过程决定药物作用的启动,而作用时间的长短取决于:原型活性药物的排泄;活性分子生物转化为非活性分子;在组织内的再分布。因此,药物在人体发挥作用,其剂量和效应的关系,直观地为药效学(Pharmacodynamics)研究内容,其实还涉及药物动力学。由图2.1可见,药物进入机体后,各部位的药物浓度就在随时间不断地变化。当药物在作用部位达到一定浓度时,即可同细胞的某些组成发生作用,引起细胞功能的变化,导致一系列生理、生化改变,产生药理效应。虽说这些变化很复杂,但药物的体内过程还是服从一定规律的。

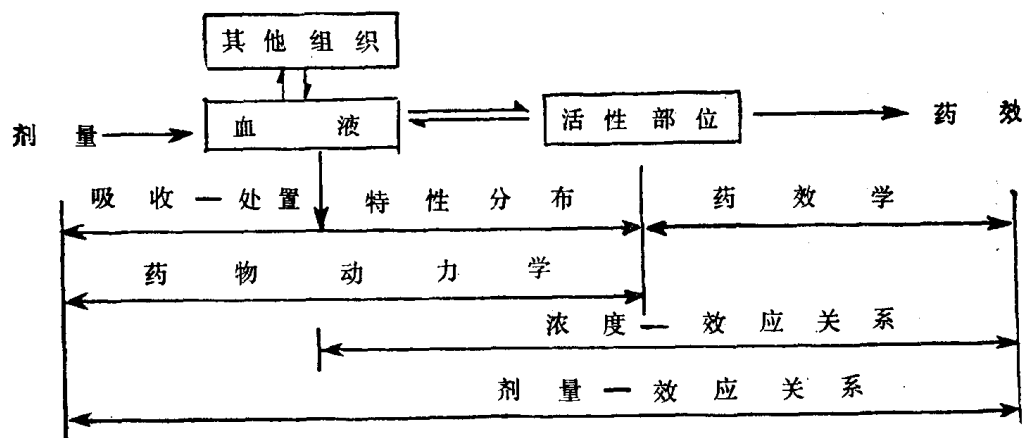


图2.1 药物的剂量-效应关系

随着药物动力学研究资料的急骤增加,其研究成果不仅丰富了药理学基本理论,成为现代药理学的重要组成部分。而且在临床上,药物动力学的概念和原理有广泛应用,包括:药物剂量与药理效应的相互关系研究;人体生理及病理状态对药物吸收与处置的影响;在疾病状态的剂量调整;药物制剂的生物利用度测定;药物相互作用的评价等。在临床药物治疗中,最重要的用途是:通过体液药物浓度检测,应用药物动力学参数阐明药物体内诸过程的规律性,为达到所期望的治疗药物浓度,拟订适宜的给药剂量和时间间隔,以使用药个体化,发挥最有效的作用,此乃是临床药物动力学(Clinical pharmacokinetics)

2.1 药物动力学基本概念

2.1.1 房室模型(Compartment model)

药物动力学通常用房室模型模拟人体,房室是组成模型的基本单位。只要体内某些部位接受或消除药物的速率常数相似,即可归入一个房室,而不受解剖位置和生理功能的限制。

房室模型仅是进行药物动力学分析的一种抽象概念,不一定代表某个具体的器官组织,归入同一房室的各器官组织,药量也可不等。根据这个概念,可对药物体内吸收、分布和消除的特性构划模式图,并建立数学模型,以揭示动态变化规律。

根据药物的转运规律,常用一室模型或二室模型描述药物在体内的分布特征。

2.1.1.1 一室模型(One-compartment)

假定身体为一同质单元(Homogenous units),给药后药物瞬即在全身各体液和组织中达到动态平衡。此后,血浆药物浓度呈单相性下降。虽然,只少数药物符合一室模型概念,但在临床却是一种有用而简单的近似法。

2.1.1.2 二室模型(Two-compartment)

把身体分为药物分布速率较大的中央室和分布速率较小的周边室。中央室往往代表血液、细胞外液以及心、肝、肾、脑、腺体等血液供应充沛的组织。周边室代表脂肪、皮肤、或静息状态的肌肉等血流供应较少、血流缓慢的组织。至于哪些组织属中央室?哪些组织归周边室?常与药物转运速率或血流快慢有关;中央室与周边室的划分,常由被研究药物的性质决定。例如,脑组织的血流相当丰富,但因与血浆之间隔有一层脂性的血脑屏障,故对脂溶性药物来说可能属中央室,对极性高的药物来说可能归周边室。用此模型,静脉注射给药血浆浓度呈双相下降,快相为分布相(即 α 相),慢相为消除相(即 β 相)。多数药物的动力学特性,可用二室模型描述。

2.1.1.3 三室模型(Three-compartment)

药物的体内运行,除常用一室和二室模型模拟外,偶尔有些药物需用三室模型进行药物动力学分析。三室模型各室间的搭配关系较为复杂。假定药物进入中央室后,即逐渐向两个周边室转运,同时,两个周边室又向中央室返回一部分药物,两周边室之间也互相交换一部分药物,但药物主要从中央室消除。在两个周边室中,也可把一个视为浅室,作为药物分布早期的一个为时短暂的房室,用于表示药物与某些成分短暂的结合,尔后进行再分布;另一个视为深室,指药物进入较缓慢的组织,同时药物消除离开这些组织的速率也较慢。胍乙啶在神经组织中的药物消除速率缓慢即为一例。

2.1.2 速率过程(Rate processes)

2.1.2.1 一级速率(First-order rate)

药物在单位时间内以恒定的百分率转运或转化,称一级速率过程。如药物按一级过程衰减,任一时刻体内药量(X)的消除速率($\frac{dX}{dt}$)将与当时体内药量呈正比。呈被动转运过程的药物吸收属一级过程,其转运速率与待吸收药量呈正比;药物的代谢,或肾小管分泌及胆汁分泌虽是主动转运机制,但因多数药物在治疗浓度范围,仍可遵循一级动力学。

在数学上,一级动力学用下式表示:

$$\frac{dX}{dt} = -kX \quad (1)$$

式中 x 为体内可转运或可转化的药量, k 为一级速率常数(First-order rate constant)。式(1)经积分、移项、可得表示在时间 t 时药量(X_t)与初始药量(X_0)之间的关系式:

$$X_t = X_0 e^{-kt} \quad (2)$$

在一室模型, 因血药浓度(C)与体内各部位瞬即达到平衡, 式(2)两边同除以分布容积 (Volume of distribution, V), 即 $\frac{X_t}{V} = \frac{X_0}{V} e^{-kt}$, 得用浓度表示的关系式:

$$C_t = C_0 e^{-kt} \quad (3)$$

此式可预测浓度随时间的变化。式(3)两边取对数, 还可从血药浓度-时间数据估算 K 和 V 值:

$$\ln C = \ln C_0 - kt \quad (4)$$

以常用对数表示, 因 $\ln C = 2.303 \log C$, 则

$$\log C = \log C_0 - \frac{K}{2.303} t \quad (5)$$

将血药浓度-时间数据在半对数坐标纸上作图, 用目测法确定一条直线; 要得精确, 最好用最小二乘法确定此直线。该直线的截距为 $\log C_0$, 斜率为 $-K/2.303$, 从而可计算 K 和 V 值。

举例: 一患者体重 50 kg, 静注某抗生素 6 mg/kg, 测得不同时间的血药浓度数据如下:

t (h)	0.25	0.5	1.0	3.0	6.0	12.0	18.0
C ($\mu\text{g/ml}$)	8.21	7.37	7.23	5.15	3.09	1.11	0.40

求 K 和 V 值?

解: 按式(5), $\log C$ 对 t 作直线回归, 则 $\log C = a + bt$ 该直线的斜率 b 和截距 a , 按下式计算:

$$b = \frac{n \sum t \log C - \sum t \sum \log C}{n \sum t^2 - (\sum t)^2}$$

$$a = \frac{1}{n} (\sum \log C - b \sum t)$$

式中, n 为数据点数目。

将上述 $c-t$ 数据列表:

序号	t	$\log C$	t^2	$t \log C$
1	0.25	0.9143	0.0625	0.2236
2	0.5	0.8960	0.25	0.4480
3	1.0	0.8591	1.0	0.8591
4	3.0	0.7118	9.0	2.1354
5	6.0	0.4399	36.0	2.9397
6	12.0	0.0453	144.0	0.5438
7	18.0	-0.3979	324.0	-7.1629
Σ	40.75	3.5185	514.3125	-0.0083

把表中有关数据代入, 得:

$$b = \frac{7 \times (-0.0083) - 40.75 \times 3.5185}{7 \times 514.3125 - 40.75^2} = -0.07395$$

$$a = \frac{1}{7} [3.5185 - (-0.07395) \times 40.75] = 0.9330$$

把 a, b 代入式(5), 得回归直线方程:

$$\log C = 0.9330 - 0.07395t$$

则,

$$K = -2.303 \times (-0.07395) = 0.17h^{-1}$$

$$C_0 = \log^{-1} 0.9330 = 8.57 \mu g/ml$$

$$V = \frac{6000 \mu g/kg \times 50 kg}{8.57 \mu g/ml} = 35 L$$

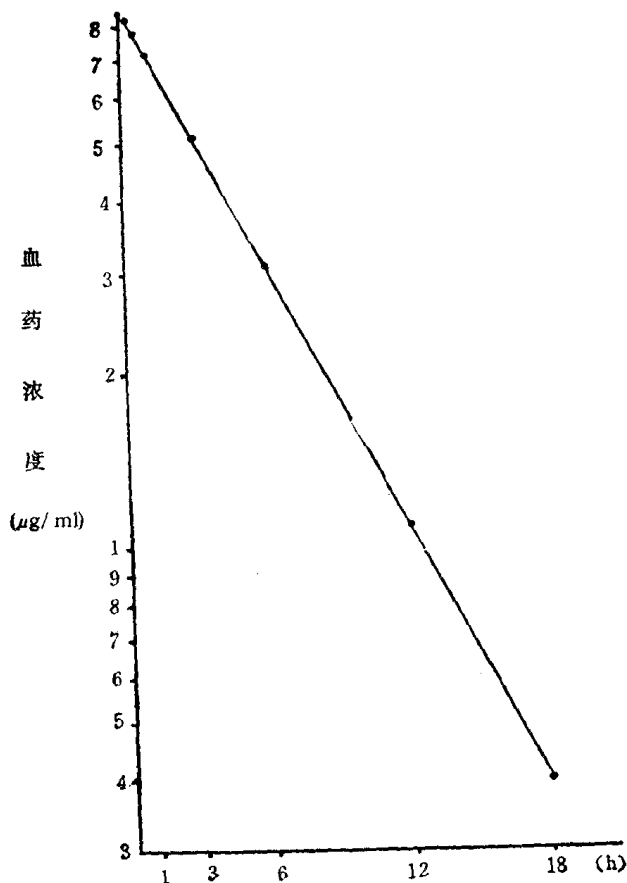


图 2.2 血药浓度-时间数据半对数作图

或剂量的大小。在临床常用药物中,苯妥英钠、阿司匹林、双香豆素和丙磺舒的代谢过程属此例。

恒速静滴药物,是零级过程给药的典型例子。

2.1.2.3 Michaelis-Menten 动力学

需酶参与的主动转运和代谢过程,对药量有一定的容量限度。若体内药量在转运过程中使酶受到饱和,其最大速率(V_m)与特定酶或转运系统呈函数关系。根据 Michaelis-Menten 方程式,药物浓度的下降速率($-dc/dt$)与药物浓度(C)和 V_m 有关。

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m + C} \quad (8)$$

K_m 是米氏常数,它表示下降速率为最大速率一半时的药物浓度。

考虑两种特殊情况:

当 $K_m \gg C$, 即在低浓度时,上式可简化为:

测得 K 和 V 值后,即可据式(3)推断血药浓度的动态变化;也可预测多次给药或静滴过程中血药浓度的动态变化,为拟定给药方案提供依据。

2.1.2.2 零级速率 (Zero-order rate)

药物在任何时间均以恒定的速率转运或转化,而与体内浓度无关,称零级速率过程。体内的许多酶系统,如代谢、肾或胆汁排泄,胃肠道主动吸收和易化转运等,都属可饱和过程。当药物浓度足够高,酶系统饱和时,药物剂量与血药浓度之间便不复存在常数关系。药物消除过程服从零级动力学,不管药物浓度如何,单位时间消除的药量是个定值,其关系式为:

$$\frac{dC}{dt} = -K_0 \quad (6)$$

k_0 为零级速率常数 (Zero-order rate constant)。积分,得

$$C = C_0 - K_0 t \quad (7)$$

式(7)为一直线方程,表示体内药物消除之快慢,取决于初始血药浓度 C_0

$$-\frac{dO}{dt} = \frac{V_m}{K_m} \cdot O \quad (9)$$

即 Michaelis-Menten 动力学可用一级动力学作近似计算。表现为药物下降速率与药物浓度成正比。由于大多数药物的治疗浓度常远低于 K_m ，同时酶反应或分泌活动的速率远低于可能的最大速率，因而它们均为一级动力学过程。

当 $O \gg K_m$ ，即在高浓度时，上式可简化为：

$$-\frac{dO}{dt} = V_m \quad (10)$$

表示药物浓度下降速率已处于可能达到的最大速率，为零级过程。

实际上，米氏型消除包括了零级和一级过程在内的混合型消除。在高浓度时，消除呈零级过程，血药浓度-时间数据呈直线，而对数浓度-时间数据为曲线；反之，在低浓度时，消除呈一级过程， $c-t$ 数据呈指数曲线，而 $\log O-t$ 数据为直线。从高浓度降至低浓度，即由零级过渡到一级过程时，则是一条曲线。

将米氏方程(8)直线化，利用图解法或最小二乘法可估算 K_m 和 V_m 值：

(1) Lineweaver-Burk 法

将方程(8)改写成：

$$\frac{1}{\frac{\Delta O}{\Delta t}} = \frac{K_m}{V_m} \cdot \frac{1}{O_{\#}} + \frac{1}{V_m} \quad (11)$$

据此本法又称双倒数法。用 $\frac{1}{O_{\#}}$ 对 $\frac{1}{\frac{\Delta O}{\Delta t}}$ 作图，可得一直线。其截距为 $\frac{1}{V_m}$ ，斜率为 $\frac{K_m}{V_m}$ (见图 2.3)。

(2) Woolf 法

将方程(8)改写成：

$$\frac{\Delta O}{\Delta t} = -K_m \frac{\Delta O}{O_{\#}} + V_m \quad (12)$$

用 $\frac{\Delta O}{O_{\#}}$ 对 $\frac{\Delta O}{\Delta t}$ 作图，可得一直线。其截距为 V_m ，斜率为 $-K_m$ (见图 2.4)。

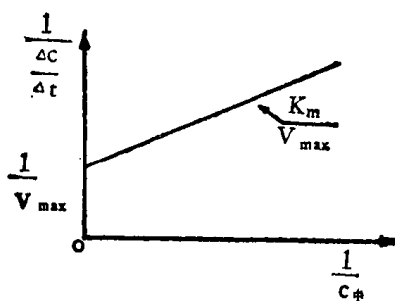


图 2.3 Lineweaver-Burk 法作图

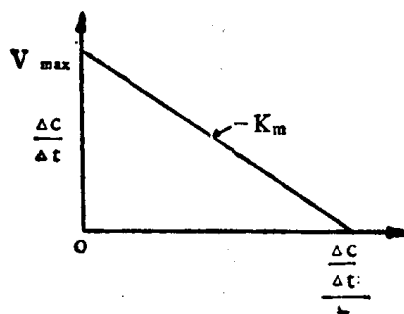


图 2.4 Woolf 法作图

2.1.3 半衰期 (Half-life)

通常指药物消除半衰期,即血药浓度下降一半所需要的时间。在一级消除过程中,半衰期与消除速率常数 K 值呈反比,不论给药剂量大小, $t_{1/2}$ 均为一常数:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K} \quad (13)$$

现以符合一室模型的药物安替比林为例,单次给药 10 mg,按一级动力学过程消除,其血药浓度-时间图形在半对数纸上呈一直线,从其斜率得 $K = 0.066 \text{ h}^{-1}$ 。因此, $t_{1/2} = 0.693/0.066 = 10.5 \text{ h}$ 。将直线外推至时间 0 时的浓度 C_0 为 19.1 mg/L,按下式可计算出任何时间的浓度,它与实测数据相一致。

$$C = 19.1e^{-0.066t}$$

对于符合二室模型的药物,当静注给药后,如果以血药浓度的对数对时间作图,所得曲线明显分为两个部分。在药物分布至组织达平衡后,曲线进入一缓慢下降的 β 相(或消除相),主要表示中央室内药物产生不可逆的消除。其消除半衰期($t_{1/2\beta}$)由下式算出:

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad (14)$$

β 为药时曲线末端相的斜率,单位为时间的倒数。

零级过程的半衰期不像一级过程,它由下式算出:

$$t_{1/2} = \frac{0.5X_0}{K_0} \text{ 或 } \frac{0.5C_0}{K_0} \quad (15)$$

可见, $t_{1/2}$ 与开始的浓度有关,即开始的浓度越大,半衰期越长。通过变更开始的浓度或剂量,以及测定的半衰期,这种差别可用来辨别零级和一级过程。

如果体内药物的消除符合 Michaelis-Menten 方程,则称为米氏型消除。在快速静注,一室模型的情况下,根据半衰期的定义,令 $C = C_0/2$ 代入式(8)积分的解中,得:

$$t_{1/2} = \frac{C_0 + 2K_m \ln^2}{2V_m} = \frac{C_0 + 1.386 K_m}{2V_m} \quad (16)$$

可见从初始浓度 C_0 下降一半所需的时间 $t_{1/2}$ 依赖于 C_0 ,从而依赖于剂量 x_0 。

药物的半衰期长,表示它在体内消除慢,滞留时间长。因此,测定药物的半衰期,对于确切了解药物在体内的停留时间、积蓄程度,特别是确定反复用药的给药间隔以及器官病变时给药方案的调整都有很大价值。各种药物的半衰期长短不一,一律按每日用药 3~4 次的方法未必妥当。例如,磺胺嘧啶的 $t_{1/2} = 17 \text{ h}$,过去将其误列入“短效磺胺”,每日投药次数过多,药物大量积蓄,肾毒性发生率大大增高;若按半衰期计算,每日只需给药二次,剂量还可减少。

由于半衰期是体内消除过程效能的一个指征,因此半衰期的任何变化,还可反映消除器官的机能状态。根据半衰期的变化,可用肌酐或菊粉来估计肾脏的功能,用酚磺酞研究肝功能,都是这个道理。鉴于大多数药物在体内都是通过肝、肾而逐渐消除的,一旦肝、肾功能受损,就会影响药物的清除率,增加积蓄程度,延长药物在体内的持续时间。所以,如以主要经肾消除的药物用于严重肾功能不全的患者,或从肝脏代谢的药物用于肝病患者时,必须根

据药物的消除率或半衰期而随时调整剂量。

2.1.4 表观分布容积 (Apparent volume of distribution V_d)

人体并非同质单元, 药物在各组织中的浓度各不相同。表观分布容积是血药浓度与体内药物间的一个比值, 意指体内药物按血浆中同样浓度分布时所需的体液总容积, 并不代表具体的生理空间。若体内药量为 x , 血浆与组织中药物浓度动态平衡后的血药浓度为 C , 则

$$X = CV_d \text{ 或 } V_d = \frac{X}{C} \text{ (L/kg)} \quad (17)$$

体重 70 kg 的人, 血浆容积约 3 L, 细胞间液约 9 L, 细胞内液约 28 L, 血液以外的水分达 37 L。因多数药物在体内有一定量药物与血浆蛋白或组织蛋白结合, 分布并不均匀, 所以按公式计算分布容积, 有时可能会比体液总容积大或小得多。表观分布容积的药理意义在于利用它可对药物在体内分布的情况作出推测, 反映药物分布的广泛程度或药物与组织成分的结合程度。

当药物的 V_d 小于 1 L/kg 时, 则说明药物的组织浓度低于血浆浓度。华法令的 V_d 为 0.1 L/kg, 表明它的血浆浓度比全身平均浓度高 10 倍。

药物的 V_d 可用多种方法测定, 对于上述符合一室模型的安替比林, 将静注剂量除以外推至时间 0 的表观血药浓度 (C_0), 即可得出 V_d :

$$V_d = \frac{10 \text{ mg/kg}}{19.1 \text{ mg/L}} = 0.52 \text{ L/kg}$$

另一较好的测定法为:

$$V_d = \frac{F \cdot X_0}{K \cdot AUC_{0-\infty}} \quad (18)$$

F 为药物被吸收的百分率, x_0 为剂量, K 为消除速率常数, $AUC_{0-\infty}$ 是指从时间 0 至无穷大之间血药浓度-时间曲线下的面积。如果药物是静注, $F X_0$ 即为 X_0 ; 如果药物是口服, 需知道药物吸收的程度才能准确地了解体内药物总量。

对于二室模型的药物, 可用下式计算:

$$V_d = \frac{F \cdot X_0}{\beta \cdot AUC_{0-\infty}} \quad (19)$$

倘若已知 F 值, 利用 V_d 可算出产生某确定平均血药浓度 (\bar{C}) 所需的药物剂量。根据定义, \bar{C} 等于给药间隔内的 AUC 除以给药间隔时间 (τ):

$$\bar{C} = AUC / \tau \quad (20)$$

由于

$$AUC = \frac{F \cdot X_0}{K \cdot V}$$

则

$$\bar{C} = \frac{F \cdot X_0}{K \cdot V_d \cdot \tau} \quad (21)$$

因而

$$X_0 = \frac{\bar{C} \cdot K \cdot V_d \cdot \tau}{F} \quad (22)$$

因

$$t_{1/2} = 0.693 / K$$

故

$$X_0 = \frac{\bar{C} \cdot V_d \cdot \tau}{1.44 \cdot F \cdot t_{1/2}} \quad (23)$$

2.1.5 消除率(Clearance, Cl)

消除率是机体消除药物之速率的另一种表示方法, 指在单位时间内机体清除血药量的能力, 以血浆容积表示, 单位是 mL/min。实际上, 总体清除率即是单位时间内从体内清除的药物表观分布容积数。只要 K 和 V 值不发生变化, 尽管体内药量随时间变化, CL 仍是一定值。由于清除率仅指特定的药物, 在计算时不受药物代谢物的影响, 故它能较半衰期更好地表示药物从体内清除的情况。其表示公式为:

$$Cl_{\text{总}} = K \cdot V_d = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}} \quad (24)$$

或

$$Cl_{\text{总}} = \frac{F \cdot X_0}{AUC} \quad (25)$$

总体清除率的上限值, 系根据全部排除器官的血流而得到, 约为 3L/min 或 0.042L/min/kg。如果一个 70 kg 的男人, 若药物在总体液中分布均匀, $V_d = 0.6$ L/kg, 总体清除率为 3L/min, 则 $t_{1/2} = 9.7$ min。

因总体清除率包含肾清除率($Cl_{\text{肾}}$)及肾外清除率($Cl_{\text{肾外}}$)。 $Cl_{\text{肾}}$ 指每 min 肾脏清除血药量的能力, 也以血浆容积表示; $Cl_{\text{肾外}}$ 指药物经其他途径清除的速率, 包括胆汁、肺、乳汁、皮肤及生物转化等。

$$Cl_{\text{肾外}} = Cl_{\text{总}} - Cl_{\text{肾}} \quad (26)$$

而

$$Cl_{\text{肾}} = \frac{U \cdot V_u}{C_t} \text{ (ml/min)} \quad (27)$$

U 表示尿药浓度(mg/ml), V_u 表示每分钟排出的尿量(ml/min), C_t 表示 t 时的血药浓度。

例如, 某药在 0~0.5h 内尿中排出量为 37.5 mg, 在 0.25 h 血浆药物浓度为 10 $\mu\text{g/ml}$, 则 $Cl_{\text{肾}} = \frac{(37.5 \times 1000)/0.5}{10} = 7500 \text{ ml/h} = 125 \text{ ml/min}$ 。

2.1.6 首过效应(First-pass effect)

口服药物吸收时必定首先通过胃肠壁和肝门脉系统。当药物初次通过肠壁或肝脏即经受代谢被清除, 称首过效应。其结果是药物的生物利用度降低, 疗效减弱。注射给药、舌下给药、或经直肠给药可避免首过效应。假如药物口服吸收完全, 而产生相同疗效或血药浓度, 口服量和注射量相差较大, 就应考虑可能存在首过效应。当发生首过效应时, 静注给药尿中的原型药物与代谢物的比率, 应比口服相同剂量后的比率为大。具有明显首过效应的药物有异丙肾上腺素、心得舒、普萘洛尔、多巴胺、甲基多巴、左旋多巴、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、去甲替林、吗啡、度冷丁、镇痛新、丙氧吩、阿司匹林、非那西丁、阿托品、利多卡因、硝酸甘油及天然雌激素类等

如果药物的代谢物具有活性, 则首过效应的影响减小, 如普萘洛尔、心得舒、阿司匹林等。