

药 物 动 力 学

湖北省药检专科学校药剂教研室

一九八六年九月

目 录

第一章 药动学概论

第一节 概 述..... 1 2 2 6

一、定义、发展概况、术语..... 1 2 2 6

二、药动学的研究内容..... 1 2 2 9

第二节 药物的生物半衰期..... 1 2 3 0

第三节 单室模型..... 1 2 3 2

一、静脉注射..... 1 2 3 2

(一) 血药浓度..... 1 2 3 2

(二) 尿药排泄数据的处理..... 1 2 3 5

二、口服给药..... 1 2 3 8

(一) 血药浓度..... 1 2 3 8

(二) 尿药数据的处理..... 1 2 4 5

三、静脉输注..... 1 2 4 8

(一) 血药浓度..... 1 2 4 8

(二) 同时快速静注..... 1 2 5 0

(三) 尿药排泄数据..... 1 2 5 1

第四节 双室模型..... 1 2 5 3

一、静脉注射..... 1 2 5 6

(一) 血药浓度..... 1 2 5 6

(二) 尿药排泄数据的处理..... 1 2 5 9

二、口服吸收..... 1 2 6 2

三、静脉输注..... 1 2 6 6

(一) 血药浓度..... 1 2 6 6

(二) 同时快速静注.....	1 2 7 1
第五节 多剂量给药.....	1 2 7 4
一、多剂量给药后血药浓度的计算方法	
(“多剂量函数”法).....	1 2 7 5
二、稳态血药浓度的概念.....	1 2 7 7
三、“平均”稳态血药浓度	
(“平均”坪浓度).....	1 2 8 0

第二章 临床给药方法设计

第一节 概述.....	1 4 0 1
第二节 给药方法设计.....	1 4 0 1
一、按照药物的生物半衰期来	
制定给药计划.....	1 4 0 1
二、根据平均稳态血药浓度制定给药计划.....	1 4 0 2
三、使稳态血药浓度保持在一定浓度范围	
的给药计划.....	1 4 0 3
(一) 多剂量静注在体内呈现单室模型的药	
物.....	1 4 0 3
(二) 多剂量口服在体内呈现单室模型的药	
物.....	1 4 0 4
四、根据最低稳态血药浓度制定给药计划.....	1 4 0 4
五、首剂量的求法.....	1 4 0 6
六、维持量的求法.....	1 4 0 6
七、根据在给药间隔时间内体内消除的药	
物量来制定给药计划.....	1 4 0 7
八、静脉滴注的给药计划.....	1 4 0 8

九、间歇静脉滴注给药计划·····	1 4 0 9
(一) 达到最高血药浓度目标值的给药方法·····	1 4 1 0
(二) 使血药浓度保持在一定范围的给药计 划·····	1 4 1 0
十、器官病变时的给药法·····	1 4 1 1
十一、肾功能不良患者的剂量调节·····	1 4 1 3
(一) 连续用药·····	1 4 1 3
(二) 间歇用药·····	1 4 1 4
十二、根据临床检查结果来制定给药计划·····	1 4 1 5
第三节 举例·····	1 4 2 0

第一章 药 动 学 概 论

第一节 概 述

一、定义、发展概况、术语

药动学 (Pharmacokinetics) 也称药物动力学, 系将动力学 (Kinetics) 原理应用于 Pharmakon (希腊字, 意指“药物和毒物”), 研究药物在体内的动态行为与量变规律, 即研究体内药物的存在位置、数量(或浓度)与时间之间的关系。从本质上讲, 药动学是一门独立的工具学科, 与它关系最密切的药学科主要有: 临床药理及药物治疗学, 生化及分子药理学, 以及生物药剂学等。药动学的原理及解析方法已成功地应用于上述诸学科之中, 但它本身并不能被以上或其它任何实际应用学科所包括。

以控制药剂内在质量为目的、以研究剂型与药物的体内动态及疗效间的关系为重点的生物药剂学, 近年来从它的实验设计到数据处理, 由于越来越多地采用了药动学的成果, 使其与经典的实验药理学一起, 开始跳出那种简单地满足于生物体的局部解剖观察及现象性描绘的孤立、静止与浅表的研究旧窠, 走向经时采样解析, 去完整与全局性地把握制剂投用后药物在体内的动态行为的本质与规律, 从而使生物药剂学的研究水平高上一层楼。与此同时, 药动学的理论也经常从生物药剂学的科研应用中获得检验与启示。总之, 从内容的密切相关来看, 从发展史来看, 药动学与生物药剂学堪称姐妹学科。故国外已有合并探讨此两学科内容的期刊杂志及专著, 一般在生物药剂学的教科书中也都要开辟部分篇章, 扼要地叙述药动学的基本内容。

以下先介绍一下药动学领域中最常见的一些名词术语的基本概念。

(一) 吸收

吸收是指药物由机体的用药部位进入体内大静脉或大动脉的血液循环的过程。药物静脉速注或输注时, 由于直接进入体循环, 所以无需吸收过程。而肌注、皮内或皮下注射、腹腔内注射等则需有药物在注射部位的扩散, 进入周围毛细血管或淋巴管, 再进入血液循环这样一个吸收过程。但最为重要、且研究最多的是口服药剂的吸收过程, 此时药物的吸收乃指药物口服后经胃肠道吸收部位进入肝门静脉系统的过程。处于吸收过程中的药物称为处在“吸收相”, 吸收过程完成后, 则进入“吸收后相”。

(二) 分布

指药物吸收并进入体循环后, 即随血流, 向机体各可布及的组织、器官或体液转运的过程。一旦药物在血浆与机体各组织、器官或体液间的分布达到了动态平衡后, 就认为分布过程已经基本结束, 药物在体内从“分布相”进入了“分布后相”。

(三) 代谢

指药物用于机体后, 在体内环境的酸碱度、酶系统或肠道菌丛的作用下发生结构转化的过程, 有时候也称为体内的生物转化。药物经代谢后的产物(以下简称“代谢物”)一般都丧失了生理活性, 称为“灭活”。但有时候代谢物也可能有强力的生理活性, 如

有一类称为“前体药物”(Prodrugs)的药物,它们本身在体外没有生理活性,到体内代谢为活性代谢物后方发挥药效,这称为“赋活”。药物的代谢物可直接经排泄器官排至体外,也可能进一步被代谢后再排泄。药物的代谢主要在肝脏内进行。

(四) 排泄

指体内药物或其代谢产物排除到体外的过程。主要的排泄途径有“肾—尿”排泄、“胆汁—粪便”排泄,以及肺脏呼气排泄等。

(五) 消除

指体内某区域(或整个机体)中的原形药物消失与不复存在的过程,实际上它包括诸代谢作用与排泄作用的总和。

(六) 配置

机体用药后,根据药物和剂型特点、用药方法以及机体条件,其体内的吸收、分布与消除情况错综复杂。药物在体内的吸收、分布及消除的状况与特点,称为药物在体内的“配置状态”。在生理、药理学领域与药动力学领域稍有不同,其“配置”一词往往仅指药物的吸收与分布。

(七) 速度类型

动力学即速度论。药动力学是药物体内过程的速度论。在研究化学反应动力学时,需考虑反应速度与反应物的量(或浓度)之间的关系,可分为零级、一级或多级反应等。在药动力学进行体内药物动态研究时,虽一般不考虑化学反应速度,但要考虑“移除”速度,于是,与化学反应动力学相对应,假若机体内某部位药物的移除(“移除”一词可以指转移到其它部位,也可以指消除掉)速度,与该部位当时药物量的一次方成正比,则称为一级速度过程。假若与零次方成正比,称为零级速度过程。除上述以外的其它速度过程统称为非线性速度过程,由 Michaelis-Menten 方程式所表征的酶反应饱和和速度过程,是与药物在体内代谢等有关的、最常见的非线性速度过程。

在通常的用药剂量下,大多数药物在体内属于一级速度过程,也称为线性速度过程,本章仅讨论这种线性速度过程的药动力学。

与各种速度类型的特征直接有关的参数,称为速度常数。

(八) 配置模型与隔室

上面已谈到药物在体内的配置状况是复杂的,为了从数学上较方便地推导出药物体内配置状况的量变规律,需要做抽象化的处理——也就是需考虑建立合适的体内模型。药动力学现仍主要采用“隔室模型”理论。根据这种理论,把药物在体内的配置状况分成若干隔室。凡在同一隔室内,此部分与彼部分区域中的药物,均处在动态平衡的状态,即一个隔室内的药物视作分布已经完成,而不同隔室之间则继续进行转运与分布。按这种隔室理论给出的配置模型,称为“隔室模型”,简称“室型”。体内只有一个隔室的药物模型称为单室(一室)模型,其它可类似地定义双室(二室)或多室模型。

室型描述了药物在体内的空间的配置状况,而速度类型则表明药物在体内空间“来去”速度的特征,它们是经典药动力学的两大基本要素。

隔室只是药动力学中的抽象划分,不一定有直观的生理解剖学的意义。

最近数年,随着体液内微量药物及代谢物的测定水准的提高以及计算机技术的引用,有人在研究比隔室模型更复杂、具体与精密化的“生理学模型”;有人则走另一条

道路,根据工程控制论经典理论中的“黑箱”原理^[1~3],避开体内模型,采用“频率域”中的传递函数以及卷积积分或其逆运算的方法,直接探讨药物的“进入行为”与“测样反映”之间的关系。总之,在模型精密化与非模型化的工作方面近数年来均取得了一定的进展。但本章限于篇幅,只讨论室型理论。

(九) 开室与闭室; 开型与闭型

既有药物“来”(可指从体外进入,也可以从体内其它的隔室运入)又有药物“去”(可以从本隔室消除掉,也可以运入体内其它隔室)的隔室称为“开放型隔室”,简称“开室”,有的文献上称为“传运隔室”;反之,若只有药物“来”,没有药物“去”的隔室(如若将尿液看作一个隔室时即属于这种情况)则称为“闭合型隔室”,简称“闭室”。把以上概念引伸到整个隔室系统(模型),则既有药物进入模型,又有药物从模型出去时,该种模型称为开放型模型,简称“开型”;反之,没有药物出去的模型,称为闭合型模型,简称“闭型”。

(十) 药动力学模型参数

药动力学模型参数是指足以代表与决定药物的速度类型及模型特征的一些常数,其中主要有:

吸收速度常数 k_a , 或与其相应的时间常数 τ_a

从 m 室向 n 室转运的室间转运速度常数 k_{mn} , 或与其相应的时间常数 τ_{mn}

消除速度常数 K , 或其相应的时间常数 τ , 或消除半衰期 $t_{1/2}$ (消除半衰期 $t_{1/2}$, 习惯上称为“生物半衰期”)

表观分布容积 V

中室的分布容积 V_c

排泄速度常数 k_e , 或与其相应的时间常数 τ_e

肾清除率 Q_r

机体清除率 Q_B

肝清除率 Q_H

等等。本章中将陆续在各有关部分对以上大多数参数的意义予以详细说明。

(十一) “药一时”曲线、“药一时”半对数曲线。

是指以时间为横坐标,以药物的一些数量特征(如血药量、血药浓度、尿药排泄速度、累计尿药量、尿药亏量等)为纵坐标作出的各种曲线。而若纵坐标单方面取对数座标时,作出的曲线则称为半对数曲线,这种半对数曲线在药动力学分析中特别有用。在药动力学的科研中大多是通过血样或尿样的测定,绘制各种各样的“药一时”曲线或其半对数曲线,最终究明某药的药动力学特征的。最近药动力学领域已开始采用数值电子计算机,通过编制程序,可对测定数据进行直接处理;尽管如此,“药一时”曲线或半对数曲线仍具有直观、生动、一目了然地反映药物体内动态概貌的优点。

(十二) 混杂参数

“药一时”曲线、特别是半对数曲线上常有一些特征常数,如半对数曲线尾段直线相的斜率,外推线的截距,残数线(请见本章下文有关处的具体说明)的斜率与截距等。这些常数尽管本不属于药动力学的模型参数,但它们与模型参数密切有关,实际上它们中的许多常数,均可由好几个药动力学参数混杂构成,即可用几个药动力学参数通过数学式来

表达这些常数，所以称为“混杂参数”。但对于较复杂的模型，混杂参数虽然是模型参数的函数，但没有明显的公式表示。

在实际工作中，一般先通过实验数据求出混杂参数，再通过各混杂参数进一步求出药动学模型参数；至于复杂的模型，只能依借于电子计算机，方能求出模型参数。

二、药动学的研究内容

药动学就其研究内容来看，大致可分为如下十一个方面：

(一) 提出模型与求出模型的解。所谓模型的解，主要是指求出各室中的药物量(或浓度)的时间函数的解析表达式。70年代前期，药动学中一大类十分重要的模型——线性多室乳突模型的通解问题已经解决^[4,5]。近年来随着非线性速度模型的渐多应用，有些模型已经不能用简单的代数或超越函数来表示的解析解，这种情况下，则应寻求数值积分等替代办法给出近似的数值解，最常用的有 Rung-Kutta 法、Gill 法等。近几年来，基于傅利叶 (Fourier) 变换的“频谱”分析法，也已开始应用。

(二) 探讨求出模型解的各种简便实用的方法，如拉普拉斯 (Laplace) 变换法，输入函数与配置函数法，以及流程图法等。

(三) 对于药动学实验中获得的实测数据，寻求能比较客观地反映药物体内动态特征的数学处理方法。70年代尚多采用图解法(以“残数法”应用最广)，线性回归法等；最近，电子计算技术在国内外的药动学领域中有广泛的应用，人们可以用模拟电子计算机初设模型，然后用数值电子计算机，通过非线性最小二乘法迭代程序进行模型与数据的嵌合，比较合理地求出各药动学参数，这是一种精密、高效与省时的数据处理方法，反映了80年代药动学实验数据的处理水平。

(四) 应用上述一些方法，通过实验，求出各具体药物的药动学模型参数，从而把握这些药物在体内量变过程的规律性。尚可用统计矩原理分析药物的体内动态过程。

(五) 研究药物制剂的“生物利用度”等体内的质量指标的测定原理与计算方法，从而给出药剂内在质量较为客观的评价指标。关于“生物利用度”的讨论，请见本书第三十五章。

(六) 研究用药动学模型参数或混杂参数作依据，制定合理的用药方案，用以指导临床用药。计算出诸如首剂剂量、维持剂量、剂量间隔时间等主要用药指标，以及制定两种以上途径的复合用药方案等。

(七) 研究药物在体外的物理动力学特征(如崩解时间，溶解速度等)与体内的药动学特征之间的关系，寻找比较便捷的体外方法来合理地反映药物的体内指标。

(八) 指导与评价药物的剂型设计与生产，为各种药物释运系统(D. D. S.)的研制提供理论依据。应根据受体部位药物效应的定量要求、或对血药浓度曲线的特征的要求(这些要求应从临床科研中得出)，反过来计算出制剂中所需的药物释放规律，提供产品试制部门作为制剂工艺设计的目标。

(九) 应用药动学的方法，研究处方配伍中的各药物在体内是否存在相互作用。当药物在体内存在相互作用时，被作用药物的药动学参数多半会发生具有统计学意义的变化；反之，若某药物与另一药物合用后，其药动学参数发生了显著变化，则可推断两药在体内有相互作用存在。

(十) 探讨“药物结构—药动学—药效学”之间的相关关系,指导新药的定向筛选,或在原有药物结构的基础上,通过结构改造,寻找高效与低毒、即“中靶”的新药。

(十一) 在了解某药属于何种药动学配置模型后,进一步研究分析这种配置模型,究竟蕴涵着什么样的生理生化意义,这就需要进一步开展生理、药理、生化学等内容的研究。最近几年,一种新趋势是:在原有药物有关的生理、生化、药理工作为先导的情况下,直接提出药物的比较具体的生理学模型,并进行此类模型与实验数据的对照,检验有关生理学模型的各个特征参数。

第二节 药物的生物半衰期

许多药物在静脉注射后,其血药浓度的“经时过程”(指随时间而变化的过程,下同。)是一条如图 36-1 形状的负指数型曲线。血药浓度一开始最高,接着较快跌落,以后下降的速度逐渐变慢。从该图中还可以看出,该药的血药浓度,从开始数值($140\mu\text{g/ml}$)下降一半(为 $70\mu\text{g/ml}$)需要 2 小时 14 分钟,此后 再经过 2 小时 14 分钟,又从当时的浓度($70\mu\text{g/ml}$)下降为一半(变为 $35\mu\text{g/ml}$)。可见,不管从用药后的任何时间算起,在原有浓度的基础上下降一半所需要的时间,对许多具体药物来说,都是固定的常数(上例中,为 2 小时 14 分钟),该常数,我们称它为生物半衰期。

药物的生物半衰期,可用来衡量药物消除过程的特征。表 36-1 列出了近百种药物的生物半衰期。从表中看出各种药物的生物半衰期差别很大,即使具有同一类药理作用的药物,甚至是同系物都不例外。

药物作用期的长短,在很大程度上取决于给药剂量和药物的生物半衰期。容易证明:单室模型的药物经 3.3 倍半衰期后,体内药物已消除掉 90%,经 6.7 倍半衰期后,体内药物仅留存 1%。

但是,只有当药物的吸收和分布远快于消除的情况下,生物半衰期才能比较准

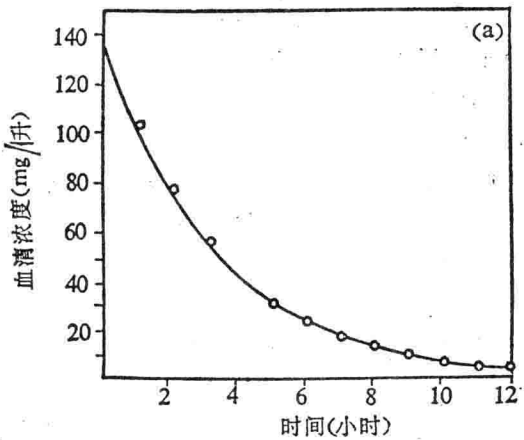


图 36-1 某单室模型药物的“血药浓度-时间”曲线图

表 36-1 一些药物的生物半衰期

药 物	生物半衰期($t_{1/2}$)	药 物	生物半衰期($t_{1/2}$)
青霉素 G	30~50 分钟	卡那霉素	4 小时
先锋霉素 I	40 分钟	四环素	8~10 小时
先锋霉素 II	90 分钟	土霉素	9 小时 12 分钟
氨苄青霉素	1 小时	金霉素	2~3 小时
链霉素	2~3 小时	吡咯烷甲基四环素	4~4.5 小时
杆菌肽	77 分钟	氯霉素	4 小时
红霉素	2~3 小时	新生霉素	1~3 小时
利福霉素	1.5 小时	林肯霉素	4.5~5.5 小时

药 物	生物半衰期($t_{1/2}$)	药 物	生物半衰期($t_{1/2}$)
维生素A	8小时	己巴比妥	17小时
维生素D	40天	导眠能	10小时
维生素B ₁	20分钟	水合氯醛	7.5小时
叶酸	40~45分钟	苯妥英钠	9小时
抗坏血酸	16天	安宁	11~14小时
藕粉	30分钟	安定	27~28小时
碘溴酞	5.5分钟	双香豆素乙酯	1~2小时
吲哚花青绿	2.7分钟	双香豆素	32小时
胆红素	60分钟	华法令	30~40小时
孟德立酸(苦杏仁酸)	2小时	肝素	60~90分钟
对氨基酸水杨酸钠	45分钟~1小时	洋地黄毒甙	4~6天
异菸肼	2~3小时	狄戈辛	40~50小时
磺胺二甲嘧啶(SM ₂)	7小时	赛洛卡因	75分钟
磺胺苯吡唑	10小时	镇痛新	2小时
磺胺醋酰	7小时	去甲麻黄素	4小时
磺胺嘧啶(SD)	17小时	麻黄素	3~4小时
磺胺	9小时	甲基麻黄素	4~5小时
磺胺甲嘧啶(SM ₁)	24小时	喘咳宁	8~15小时
磺胺甲氧吡嗪	60小时	右旋苯丙胺	6~7小时
磺胺二甲氧嘧啶(长效磺胺E)	41小时	右旋甲基苯丙胺	12~14小时
长效磺胺D(SMD)	38小时	右旋乙基苯丙胺	13~17小时
甲磺丁脲	3.5小时	右旋异丙基苯丙胺	2~3小时
优降糖(HB419)	6小时	右旋二甲基苯丙胺	5.5~6小时
氯磺丙脲	34.5小时	哌苯甲醇	22~27小时
磺胺异丁脲	40小时	奋亢明(Fencamfamine)	10~12小时
乙酰肿胺	20分钟	咖啡因	3~6小时
水杨酸	4~4.5小时	N, N-二乙基麦角酰胺(LSD)	3小时
非那西汀	45~90分钟	丙咪嗪	3.5小时
安替比林	10~15小时	去甲基丙咪嗪	30~35小时
保泰松	3天	苯丁胺	19~24小时
羟基保泰松	3天	恢压敏(甲苯丁胺)	17~18小时
氨基比林	3小时	对氯苯丁胺	37~38小时
扑热息痛	95~170分钟	阿的平	5天
巴比妥	4~5天	六烃季铵	1.5小时
苯巴比妥	3.5天	筒箭毒碱	12~15分钟
丁巴比妥	30~45小时	琥珀酰胆碱	3.5分钟
戊巴比妥	42小时	那可丁	40~50分钟
硫贖妥	16小时		

正确地衡量体内药物的消除速度。因此,测定长效或延效制剂中药物的半衰期就没有什么意义。所以有的文献将青霉素G钠盐与普鲁卡因青霉素的半衰期相比就会造成误解和紊乱。应记住,药物的生物半衰期实际上指的是消除半衰期。

若药物与血浆蛋白有高度的结合,生物半衰期应与给药剂量有关,将随剂量的改变而改变。仅在药物属于一级消除过程的情况下,生物半衰期才真正是反映消除的常数。

至于多室模型的药物,其生物半衰期的定义,将在下文第四节中有关部分提及。

第三节 单室模型

前面在第一节介绍隔室模型概念时已经指出,有些药物进入体循环后能很快地向全身可分布的组织、器官、体液分布,使药物在血液与各组织、脏器间很快就达到分布上的动态平衡,成为动力学上所谓的“均一”状态,此时,整个机体可视为一个隔室,这类药物称为单室模型的药物。象上节介绍的例子就属于这种单室模型的药物。本节将对单室模型药物静脉注射(速注),口服给药,以及静脉输注等情况,进行较详细的药动学分析。

一、静脉注射

(一) 血药浓度

若单室模型的药物,其消除速度符合一级速度过程(见前面的图36-1),亦即组织及体液内的药物量越多,消除越快,消除速度与体内药量的一次方成正比,则静脉注射时,消除速度可由下面的微分方程式来表示

$$\frac{dx}{dt} = -KX \quad (1)$$

式中的 X 为体内药量, $\frac{dx}{dt}$ 为消除速度, K 为比例常数,亦称为消除速度常数。上式右边的负号表示体内药量是随时间推移而趋向于减少的。

(1)式移项后,得

$$\frac{dx}{x} = -Kdt$$

两端取积分,得

$$\ln X = -Kt + \ln A \quad (2)$$

$$X = A \cdot e^{-Kt} \quad (3)$$

上两式中, A 为待定常数。若静注剂量为 X_0 ,即 $t=0$ 时, $X=X_0$,以此代入上式,得

$$X_0 = A \cdot e^{-K \cdot 0} = A \quad (4)$$

(4)式再代回到原来的(3)式,得

$$X = X_0 \cdot e^{-Kt} \quad (5)$$

(4)式代回(2)式,则得

$$\ln X = -Kt + \ln X_0 \quad (6)$$

改成以 10 为底的常用对数, 则得

$$\log X = -\frac{K}{2.303}t + \log X_0 \quad (7)$$

(5) 式及 (6)、(7) 式均为单室模型药物静脉注射后, 体内药量经时过程的基本公式。

以上公式中用的是体内药量, 若改为血药浓度, 则由于

$$X = V \cdot C \quad (8)$$

式中 C 为血药浓度, V 为表观分布容积 (关于 V 的意义的详细说明, 请见本书第三十二章第二节)。以 (8) 式代入 (5) 式及 (6)、(7) 式, 则分别得

$$C = C_0 \cdot e^{-Kt} \quad (9)$$

$$\ln C = -Kt + \ln C_0 \quad (10)$$

$$\log C = -\frac{K}{2.303}t + \log C_0 \quad (11)$$

(9)、(10)、(11) 式是单室模型的药物静脉注射后血药浓度经时过程的基本公式。

前面一节中的图 36-1, 就是根据人静注某单室模型药物后的血清或血浆浓度数据而算出的血清和血浆浓度曲线。这种曲线就如 (9) 式所示的单项指数曲线。

但 (11) 式在处理实验数据时特别有用, 因为根据 (11) 式, 以实验所得的血药浓度的对数对于时间作图 (一般称为 “ $\log C-t$ ” 图或 “浓度—时间” 的半对数图), 可得到一条直线, 其斜率为 $-\frac{K}{2.303}$, 由此就可求出药物的消除速度常数 K , 该常数是反映药物的体内药动学特征的一个重要参数。同时尚可将上述直线外推至与纵轴相交, 其对数刻度即为 C_0 , 从而亦可了解该药的表观分布容积 V (因 $V = \frac{X_0}{C_0}$) (见图 36-2)。

有的文献中, 把各种速度常数的倒数称之为 “时间常数”。例如, 可以把以上三式中 K 的倒数, 称作消除时间常数, 可用 τ 代表, 它与 K 的关系式为

$$\tau = \frac{1}{K} \quad (12)$$

以 (12) 式代入 (5)、(9)、(10) 式, 则分别得

$$X = X_0 \cdot e^{-t/\tau} \quad (13)$$

$$C = C_0 \cdot e^{-t/\tau} \quad (14)$$

$$\ln C = -t/\tau + \ln C_0 \quad (15)$$

本章仅在这里提一下 “时间常数” 这样的概念, 但在以下叙述中, 只采用 “速度常数” 的表述方式, 好在两者互为倒数, 换算极易。

求出药物的消除速度常数后, 就可了解药物的生物半衰期。因为消除速度常数 K , 与生物半衰期 $t_{1/2}$ 之间存在如下的关系

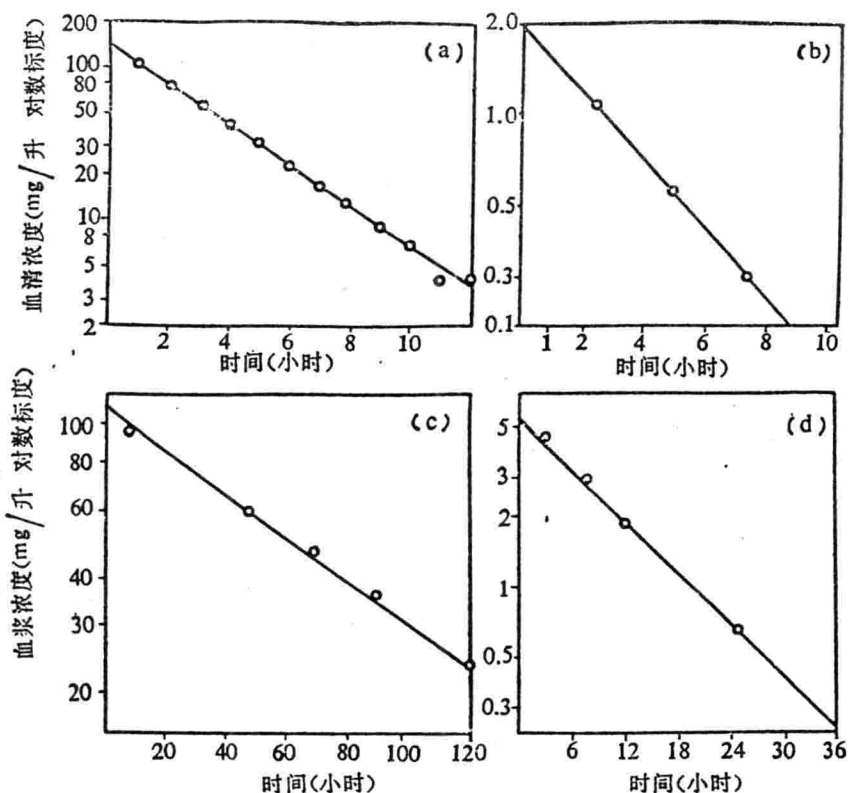


图 36-2 应用图36-1的数据画出的“血药浓度-时间”的半对数曲线

(a) $K=0.3121\text{hr}^{-1}$	$V=7.01$
(b) $K=15.36\text{hr}^{-1}$	$V=3.751$
(c) $K=0.077\text{hr}^{-1}$	$V=5.41$
(d) $K=0.0144\text{hr}^{-1}$	$V=47.41$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0.693}{K} \quad (16)$$

上式是很容易从 (10) 式推导出来的, 因为 (10) 式中令 $t = t_{1/2}$ 时, 则 $C = \frac{1}{2}C_0$, 从而 (10) 式变为

$$\ln \frac{1}{2} C_0 = -K \cdot t_{1/2} + \ln C_0 \quad (17)$$

从而

$$K \cdot t_{1/2} = \ln C_0 - \ln \frac{1}{2} C_0 = \ln \frac{C_0}{\frac{1}{2} C_0} = \ln 2$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0.693}{K}$$

药物的生物半衰期, 除取决于药物本身的性质外, 尚与用药者的机体条件有关。生理及病理状况会影响药物的生物半衰期。肾功能不全, 或肝病患者的药物生物半衰期一般都将延长。

最后让我们求算一下单室模型的药物静脉注射后,其“血药浓度-时间”曲线下的总面积(用 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 表示)。显然,只要将(9)式从0到无穷大时间内取定积分即可求出:

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} C dt = \int_0^{\infty} C_0 e^{-kt} dt = \frac{C_0}{K} = \frac{X_0}{KV} \quad (18)$$

(18)式亦可改写为如下形式:

$$V = \frac{X_0}{K \cdot AUC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (19)$$

因此,为了了解某药的表观分布容积,亦可通过以已知剂量 X_0 静注后的血药浓度数据,求出 K (见前述),并通过量读方法,使用测面积仪的方法,或“矩形法”、“梯形法”、“辛普生(Simpson)氏法”等近似计算的方法等^[6],求出 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$,从而即可通过公式(19)算出 V 值。

(18)式是药动学中一条著名的定律,所谓“Dost 面积定律”的一个特例。该定律提供了药物制剂的生物利用度求算的理论依据(详见第三十五章)。

(二) 尿药排泄数据的处理

上述可见,当血药浓度有条件精密测定时,血药浓度曲线是提供药动学参数值的好方法。但如下一些情况下,测定血药浓度有困难。

1. 药物本身缺乏精密度较高的含量测定方法。
 2. 一些剧毒或强效药物,其服用剂量太小,或者还有一些药物服用剂量虽不太小,但体内的表观分布容积太大,这些都造成血药浓度过低,往往难以准确检出。
 3. 测定时无法区分血液中的干扰物质。
 4. 有些单位缺乏严密的医护条件,不便于对用药对象进行多次采血。
- 但在这种情况下,如若

1. 有较多的药物从尿中排泄,从而可方便地测定尿药浓度,计算出尿药量。
2. 假定药物的肾排泄过程亦符合一级速度过程,即尿中原形药物*的出现速度(即药物的尿排泄速度,以下简称“尿药速度”)与体内当时的药量成正比。

则此时可采用受试对象的尿药测定数据,作为药动学分析的基础。

设某单室模型的药物,其静注剂量为 X_0 ,体内的消除速度常数为 K ,根据上述的条件2,尿药排泄速度与当时的体内药量成正比,即

$$\frac{dx_u}{dt} = k_e \cdot X \quad (20)$$

式中 X_u 为 t 时间排泄于尿中的原形药物累计量, X 为 t 时间的体内药量, k_e 为表观一级肾排泄速度常数。

现将(5)式代入以上的(20)式,得

$$\frac{dx_u}{dt} = k_e \cdot X_0 \cdot e^{-kt} \quad (21)$$

* 若尿中代谢物的比例很大,但代谢物的排泄符合一级速度过程时,亦可谨慎地采用尿中排泄速度法,详见文献[7]。

上式两边取对数, 可得

$$\log \frac{dx_u}{dt} = -\frac{K}{2.303}t + \log(k_e \cdot X_0) \quad (22)$$

从上式可知, 此时若以时间为横座标, 尿药排泄速度的对数为纵座标作图, 可得到一条直线, 该直线的斜率仍然为 $-\frac{K}{2.303}$, 即这条直线, 与血药浓度的对数对时间作图所得的直线, 其斜率是一样的, 因而两条直线是平行的。

这里需要注意三个问题:

第一, 应注意静脉注射后, 尿药速度的对数对时间作图, 所得直线的斜率, 仅跟体内药物总的消除速度常数 K 有关 (等于 $-\frac{K}{2.303}$)。因此通过这条直线求出的是总消除速度常数 K 值, 而不是肾排泄速度常数 k_e 值。

k_e 值也是可以求出的, 只要把上述 “ $\log \frac{dx_u}{dt} - t$ ” 直线外推至与纵轴相交, 设其截距的对数座标为 I_0 。则根据 (22) 式

$$\begin{aligned} I_0 &= k_e \cdot X_0 \\ k_e &= \frac{I_0}{X_0} \end{aligned} \quad (23)$$

所以肾排泄速度常数, 可通过上述直线与纵轴相交的截距的对数标度值, 除以静注剂量即得。

第二, 应注意如何作 “ $\log \frac{dx_u}{dt} - t$ ” 图。严格讲, 理论上 $\frac{dx_u}{dt}$ 应该为 t 时间的瞬间尿药速度。但事实上, 这种瞬间的药尿速度是不可能测出的。我们只能在某段间隔时间内集尿, 以该段时间内排出的尿药量 ΔX_u , 除以该段时间 Δt , 可得到一个平均尿药速度 $\frac{\Delta X_u}{\Delta t}$ 。已经有人证明^[8], 该平均尿药速度 $\frac{\Delta X_u}{\Delta t}$, 可以近似地看作该段集尿期之内, 其中点时间 t_c (或称中间时间, 以下统称中点尿药时间, 比如在 5~7 小时内集尿, 则中点尿药时间应为 6 小时) 的瞬间尿药速度。于是可采用 “ $\log \frac{\Delta X_u}{\Delta t} - t_c$ ” 作实际数据的图, 以代替理论上的 “ $\log \frac{dx_u}{dt} - t$ ” 图。

第三, 在这种 “ $\log \frac{dx_u}{dt} - t$ ” 图中, 实验数据的点子常会出现较大的散乱波动性, 亦即这种图线对于测定误差很敏感。故当方法上有一定程度的处置不当从而带来测定误差时, 则在 “ $\log \frac{dx_u}{dt} - t$ ” 图中, 各实验数据点将偏离直线较大。在这种情况下, 若无一定的经验, 采用目视作图法来决定直线, 会有较大的人为误差。此时最好采用非线性最小二乘法回归分析, 直接从 “ $x_u - t$ ” 来拟合模型, 以便使求出的参数的可信程度大一些。

采用尿药数据还有第二种处理方法, 它也是经常为人们采用的一种好方法, 称为

“亏量法”，现介绍如下：

首先，为求出尿药量 x_u 与时间 t 的关系，可解微分方程式 (21)

$$\frac{dx_u}{dt} = k_e \cdot X_0 \cdot e^{-k_e t} \quad (21)$$

将上式移项积分，并注意到初始值 $t=0$ 时， $x_u=0$ ，则最终可得

$$x_u = \frac{k_e X_0}{K} (1 - e^{-Kt}) \quad (24)$$

由此就求出了 t 时间的累计尿药量与时间 t 的直接关系。

上式中，令 $t \rightarrow \infty$ ，得

$$X_u^\infty = \frac{k_e X_0}{K} (1 - e^{-K \cdot \infty}) = \frac{k_e X_0}{K} \quad (25)$$

X_u^∞ 为尿中排泄的最终药量，以下简称为总尿药量。

总尿药量 X_u^∞ 除以给药剂量 X_0 ，可得

$$\frac{X_u^\infty}{X_0} = \frac{k_e}{K} \quad (26)$$

上式右端的 $\frac{k_e}{K}$ ，称为药物的肾排泄率，这是一个有用的指标，它反映了肾排泄途径在药物的总消除中所占的比率。我们用符号 f_r 来代表肾排泄率，则上式可改写为

$$\frac{X_u^\infty}{X_0} = f_r \quad (27)$$

这个公式说明，静注给药后，药物在尿中的回收率，等于该药的肾排泄率。

以 (25) 式减去 (24) 式，得

$$X_u^\infty - x_u = \frac{k_e X_0}{K} e^{-Kt} \quad (28)$$

上式两边取对数，得

$$\log (X_u^\infty - x_u) = -\frac{K}{2.303} t + \log \frac{k_e X_0}{K} \quad (29)$$

由于 $\frac{k_e X_0}{K} = X_u^\infty$ ，故上式亦可写为

$$\log (X_u^\infty - x_u) = -\frac{K}{2.303} t + \log X_u^\infty \quad (30)$$

或写成

$$\lg(x_u^\infty - x_u) - \lg x_u^\infty = -\frac{K}{2.303} t \quad \lg \left[\frac{x_u^\infty - x_u}{x_u^\infty} \right] = -\frac{K}{2.303} t$$

$$\log \left(1 - \frac{x_u}{x_u^\infty} \right) = -\frac{K}{2.303} t \quad \lg \left(\frac{x_u^\infty - x_u}{x_u^\infty} \right) = -\frac{K}{2.303} t \quad (31)$$

由 (30)，(31) 式可见， t 时间后尚待排泄的尿中药量（即总尿药量减去 t 时间内已排出的尿药量， $X_u^\infty - x_u$ ）或待排泄尿药量的分数（即 $1 - \frac{x_u}{x_u^\infty}$ ），取它们的对数对

时间 t 作图, 亦将得到直线, 它们的斜率还是 $-\frac{K}{2.303}$ 。可见单室模型的药物, 在静脉注射后, 采用如下三种方法中的任何一种。

1. 血药浓度的对数对时间作图
2. 尿药速度的对数对时间作图
3. 待排泄尿药量 (或其分数) 的对数对时间作图

所作出的图线均为直线, 且其斜率均为 $-\frac{K}{2.303}$, 亦即这三种直线是平行的, 从它们的斜率均可求出 K 值。

$(X_{\infty} - X_u)$ 是一个很重要的数据, 以下我们简称为“尿药亏量”或“亏量”。故以上方法可简称为“亏量法”。

采用亏量法也可以进一步求出尿药排泄速度常数 k_e , 因为由 (29) 式可知, 亏量法作出的直线, 外推至纵轴的截距为 $\log \frac{k_e X_0}{K}$, 而 K 可先从直线斜率求出, X_0 为已知, 故可通过截距求出 k_e 。

采用亏量法, 与尿药速度法相比, 有如下特点

1. 亏量法作图时, 对误差因素不甚敏感, 实验数据得出的点子一般比较规则, 离直线不远, 较易作图, 这是该法的最大优点, 相比之下, 也暴露了尿药速度法的最大缺点。
2. 但亏量法作图, 由于需求出总尿药量, 故集尿时间必须足够地长, 最好总时间长于 7 倍药物的生物半衰期, 至少也应 4 倍于半衰期。这使得一些半衰期较长的药物在采用亏量法时有具体困难。当然也可以适当缩短集尿期, 而通过简单的数学方法, 从理论上推估出总尿药量^[9], 但这样做准确性又较差, 这是亏量法应用上的局限性, 相比之下, 尿药速度法的最大优点则是集尿的总时间不需要太长。

二、口服给药

(一) 血药浓度

除急救等特殊用途、以及在一些动物实验中采用静脉注射外, 临床上用药多数采用其它的给药形式, 其中由于口服给药最为方便, 故用得最广泛。下面我们要专门讨论口服给药的药动学。

有很多药物口服后, 其“血药浓度—时间”曲线, 符合具有一级吸收速度常数 k_a 以及一级消除速度常数 K 的模型, 称为一级吸收模型, 见图 36-3。

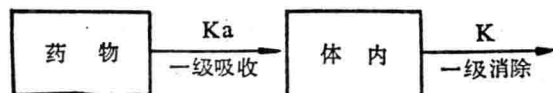


图 36-3 单室一级吸收模型

事实上, 除口服给药外, 象肌肉注射等用药方式也多半符合一级吸收模型, 只是其一级吸收速度常数与口服时有所不同而已。

显然, 在这种一级吸收模型中, 如下一组微分方程式成立

$$\frac{dx_a}{dt} = -k_a \cdot X_a$$