



药动学

Pharmacokinetics

天津医科大学
娄建石



一、绪言(introduction)

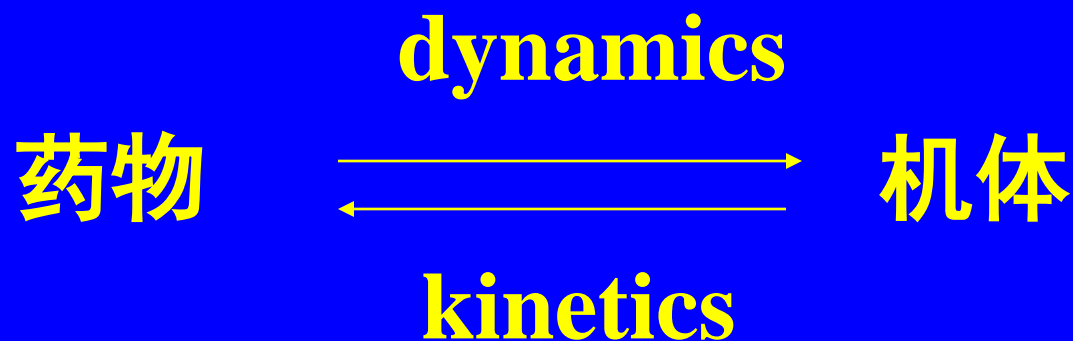
二、体内过程(process in the body)

三、速率过程(rate process)

四、多次给药(repeated doses)



一、绪言 (introduction)



- 概念:

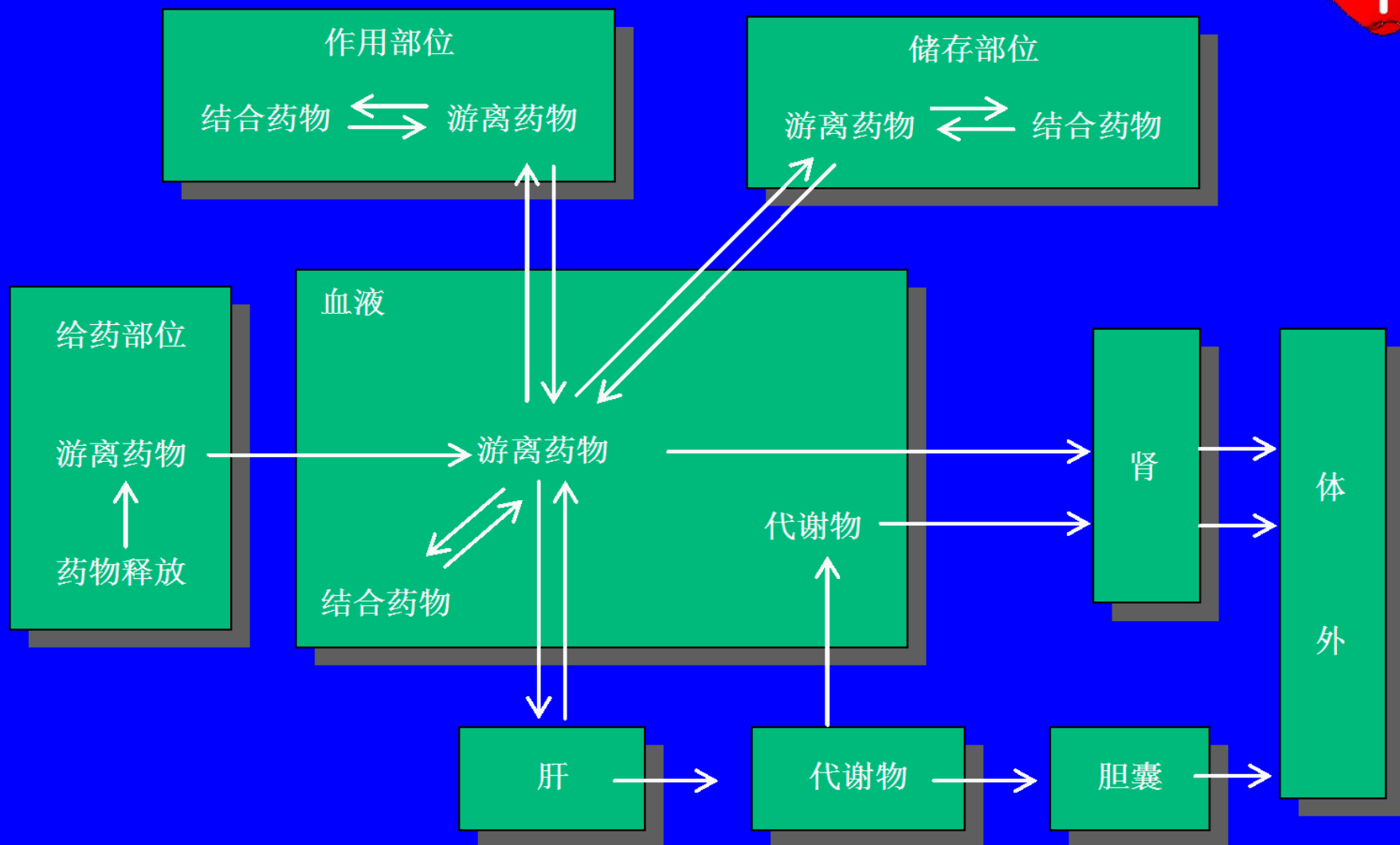
药代动力学(pharmacokinetics, PK)是研究机体对药物处置过程（吸收、分布、代谢、排泄）的动态变化，简称药代学或药动学。



一、绪言 (introduction)



体内过程又称为ADME系统



药物体内过程相互联系示意图



二、体内过程（process in the body）

- 基本规律：

转运方式：

被动转运 主动转运 膜动转运

存在方式：

游离型 结合型



转运方式(fashion of transportation)

- **被动转运(passive transport):** 药物由浓度高的一侧向浓度低的一侧转运称之。又称下山转运。包括简单扩散(simple diffusion)、滤过(filtration)和易化扩散(facilitated diffusion)。
- **特点:** 不需载体; 不耗能量; 无饱和现象; 无竞争抑制; 平衡时停止。



转运方式(fashion of transportation)

- **简单扩散(simple diffusion):** 又称**脂溶扩散(lipid diffusion)**, 脂溶性药物可溶于脂质细胞膜中而通过, 脂溶性越强越易通过。扩散速度公式:

$$R=D'A(C_1-C_2)/X$$

D'为扩散常数, A为膜面积, (C_1-C_2) 为浓度梯度, X为膜厚度。



- **影响因素(affecting factors):**

- **溶解性(solubility):**

- 脂溶性(lipid solubility)

- 水溶性(water solubility)

- 参数: 油水系数(oil/water coefficient)**

- **解离度(degree of dissociation):**

- 极性分子(polar molecule)

- 离子型分子(ionic molecule)

- 参数: pKa(dissociation constant)**



弱酸性药物(weak acids)的解离公式:



$$\text{Ka} = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pKa} = \text{pH} - \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\therefore 10^{\text{pH} - \text{pKa}} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{if } \text{pH} = \text{pKa}, \quad [\text{HA}] = [\text{A}^-]$$



弱碱性药物(weak bases)的解离公式:



$$\text{Ka} = \frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{pKa} = \text{pH} - \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

$$\therefore 10^{\text{pKa} - \text{pH}} = \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

$$\text{if } \text{pH} = \text{pKa}, \quad [\text{B}] = [\text{BH}^+]$$



弱酸性和弱碱性药物在不同酸碱环境中的吸收排泄情况

| 药 物 | 环境 | 解离 | 吸收 | 排泄 |
|-----|----|----|----|----|
| 弱酸性 | 酸性 | 少 | 多 | 少 |
| | 碱性 | 多 | 少 | 多 |
| 弱碱性 | 酸性 | 多 | 少 | 多 |
| | 碱性 | 少 | 多 | 少 |



转运方式(fashion of transportation)

- **滤过(filtration):** 又称**水溶扩散(aqueous diffusion)**, 是指分子量小于100的水溶性药物借助膜两侧的流体静压和渗透压被水携带到低压侧的过程。
- **易化扩散(facilitated diffusion):** 是借助于细胞膜上的**通透酶(permease)**而扩散, 不需能量。



- **主动转运(active transport):** 指药物必须依赖细胞膜提供的转运系统进行的转运, 可以由浓度低的一侧向浓度高的一侧转运。又称上山转运。
- **特点:** 需载体; 耗能量; 有饱和现象; 有竞争抑制; 完成时停止。



- **膜动转运(cytosis):** 大分子物质的转运伴有膜的运动。包括:
- **胞饮(pinocytosis):** 又称吞饮或入胞。大分子物质通过膜的内陷形成小胞而进入细胞。
- **胞吐(exocytosis):** 又称胞裂外排或出胞。大分子物质从细胞内转运到细胞外。



存在方式(fashion of existence)

- 游离型(free)
- 结合型(bound)

游离型 \rightleftharpoons 结合型

在血液中只有游离型才能被转运



• 基本过程(basic process)

- 吸收 (absorption):
药物由给药部位入血的过程。
- 分布 (distribution) :
药物由血液分配至组织器官的过程。
- 代谢 (metabolism) :
药物在体内发生化学变化的过程。
- 排泄 (excretion) :
药物向体外排出的过程。



- **吸收(absorption)**

按给药途径不同分为：

- 血管外给药
- 血管内注射
- 血管内滴注

只有血管外给药才有吸收。



影响药物吸收的因素

(factors affecting drug absorption)

- 药物的理化性质。
- 首过效应(first-pass effect): 又称首过消除(first-pass elimination)。指某些药物在通过肠黏膜和肝时, 部分可被代谢灭活而使进入全身循环的药量减少, 药效降低。
- 吸收环境: 包括胃肠蠕动、排空、胃肠液酸碱度、内容物、血流量等。



•分布(distribution):

药物在体内的分布有明显规律性:

- 理论上可以认为是均匀分布，实际上是不均匀分布。
- 血液和器官达到平衡时，二者浓度成比值关系。



影响药物分布的因素

(factors affecting drug distribution)

血浆中和药物结合的蛋白：

- 白蛋白(albumin)：有3个结合位点，主要结合弱酸性药物。
- α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acid glycoprotein)：有一个结合位点，主要结合弱碱性药物。
- 脂蛋白(lipoprotein)：结合脂溶性强的药物。

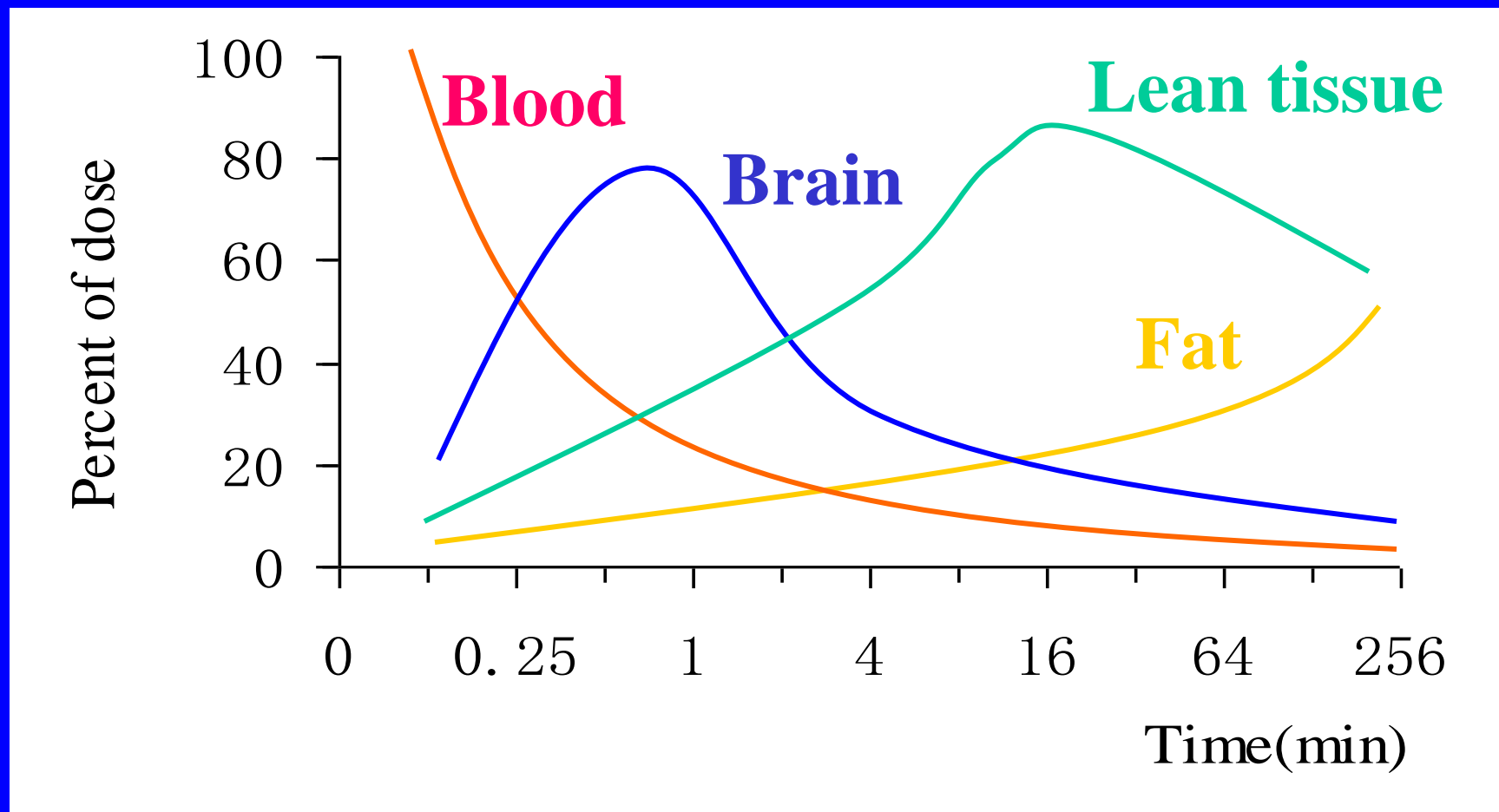
大多数药物呈可逆性结合，仅游离药物可转运和产生药效。

高结合率药物可发生竞争性抑制。



组织器官血流量

- 血流量以肝最多，肾、脑、心次之，脂肪组织最少，但容积很大。
- 先向血流量大的器官分布，然后向血流量小的器官分布。



静脉注射硫喷妥(thiopental)后的体内再分布



体内存在的特殊屏障:

- 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)
- 胎盘屏障(placental barrier)
- 血眼屏障(blood-eye barrier)



体内存在的跨膜蛋白：

P糖蛋白（P-glycoprotein, PgP）存在于细胞膜，主要功能是将胞内药物外排到间液中，减少药物的吸收，或增加排泄，也与耐药有关。



体液的pH:

- 细胞内液pH约7.0，细胞外液pH约7.4。
弱酸弱碱在细胞内外分布有差异。
- 人为改变细胞外液pH，可以改变药物的分布和排泄。



组织亲和力:

- 某些药物对特殊组织有较高的亲和力。
- 碘主要集中分布在甲状腺中。
- 四环素与钙络合沉积于骨骼和牙齿。
- 硫喷妥重分布到脂肪组织。



• 代谢(metabolism)

药物在体内生物转化的规律为：

- 主要在肝，其次在肠黏膜上皮细胞、肺、血液、肾上腺等。
- 多数药物经转化后失去活性，称为灭活(inactivation)。
- 少数药物经转化后出现药理活性，称为活化(activation)，该药称为前药(prodrug)。
- 大多数代谢物无活性，少数有活性（与母药相同或不同），个别有毒性。



药物代谢的反应:

I 相: 氧化(oxidation)

还原(reduction)

水解(hydrolysis)

II 相: 结合(conjugation)



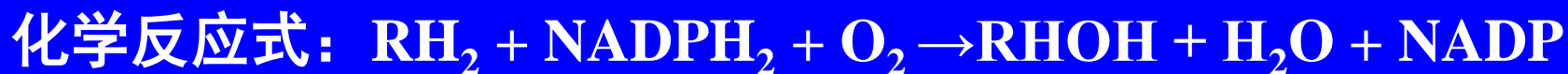
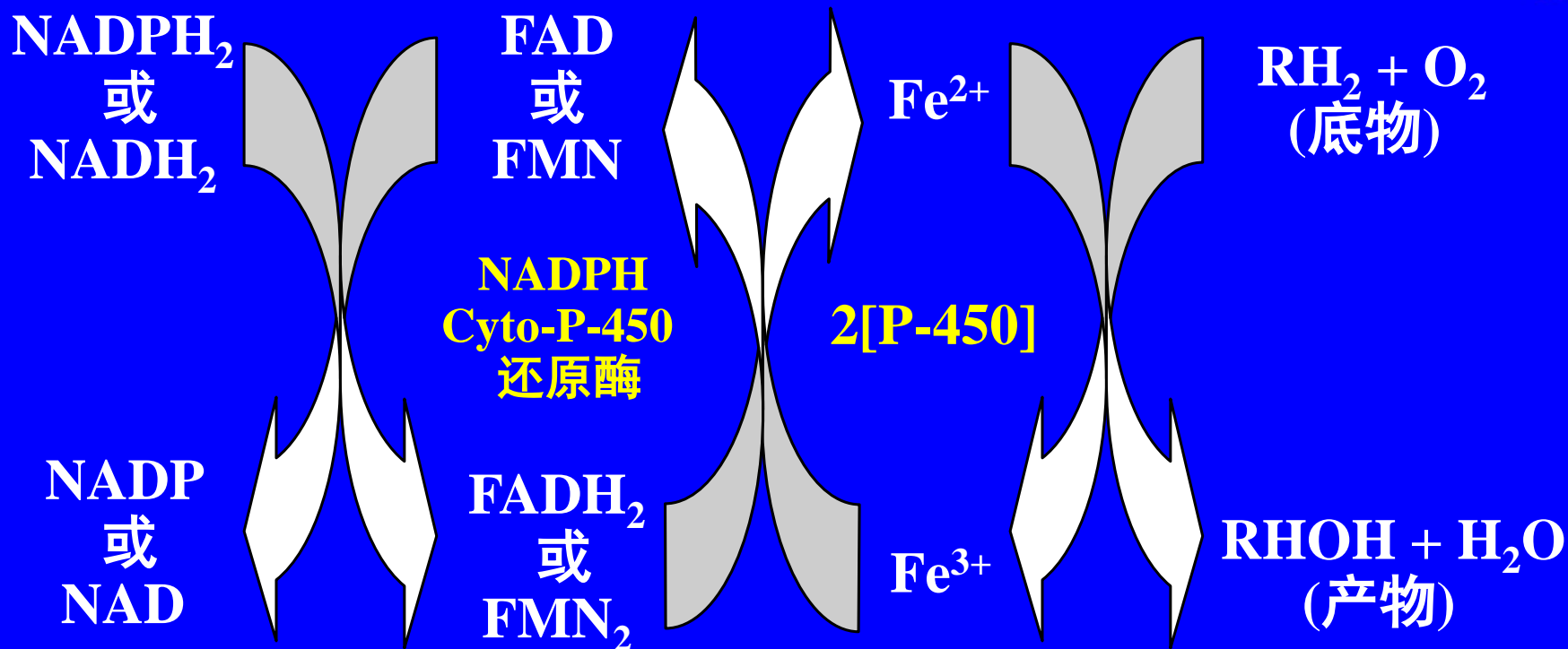
药物代谢酶(drug metabolizing enzymes):

- 是参与内源性(endobiotics)和外源性物质(xenobiotics)生物转化的酶类。
- 主要存在于肝, 又称肝药酶。其次为小肠、肺、肾上腺等。在细胞中主要存在于微粒体、线粒体和细胞质中。
- 分为细胞色素P-450酶类和非细胞色素P-450酶类。前者是药物代谢的主要酶类。



肝药酶:

- 肝微粒体混合功能氧化酶系 (hepatic microsomal mixed function oxidase system), 又称单加氧酶系 (monooxygenases), 其中最重要的是细胞色素P-450酶系 (cytochrome P-450), 简称 P-450或CYP。



肝药酶催化药物反应的电子传递示意图



- **CYP组成：**是一基因超家族(superfamily)，根据基因编码氨基酸序列相似程度划分为不同的家族、亚家族(subfamily)和酶。
- **人：**17个家族，36个亚家族，64个酶。
- **与药物代谢有关的酶为：**
 - CYP1：**1A1, 1A2, 1B1
 - CYP2：**2A6, 2B6, 2C, 2D6, 2E1
 - CYP3：**3A3, 3A4, 3A5, 3A7
 - CYP4：**4A11



非细胞色素P-450酶类和代表性底物：

- 丁酰基胆碱酯酶：琥珀酰胆碱
- *N*-乙酰基转移酶：PAS, PABA
- 甲基转移酶类：6-MP, 卡托普利, 甲基多巴
- 酚磺酰基转移酶：对乙酰氨基酚
- 谷胱甘肽S-转移酶：还原型GST
- 乙醇（醛）脱氢酶：乙醇、洋地黄类



特性:

- **基因多态性**(gene polymorphisms): 在种属, 种族, 种群间出现缺失、有无、突变、变异等现象。
- **个体差异**(individual variation): 在种族、种群间出现酶活性差异, 如**弱代谢者**(poor,slow metabolizer)和**强代谢者**(extensive,rapid metabolizer)。
- **变异性**(variability): 受外界因素影响酶量或活性出现增强或减弱现象。如**酶诱导剂**(inducer)和**酶抑制剂**(inhibitor)。



常见的肝药酶诱导剂和抑制剂及相互作用

| P-450 | 底物 | 诱导药 | 抑制药 |
|---------|-------|------|--------|
| CYP1A2 | 咖啡因 | 奥美拉唑 | 非那西汀 |
| CYP2A6 | 香豆素 | 地塞米松 | 香豆素 |
| CYP2C9 | S-华法林 | 巴比妥类 | 异烟肼 |
| CYP2C19 | 地西泮 | 苯妥英钠 | S-美芬妥英 |
| CYP2D6 | 异喹胍 | | 奎尼丁 |
| CYP2E1 | PAS | 异烟肼 | 西咪替丁 |
| CYP3A | 红霉素 | 利福平 | 酮康唑 |



药物代谢速率的两种依赖形式：

- **肝血流依赖：**高提取率(>0.7)，随肝血流量的改变而改变，有首过消除现象。如硝酸甘油、普萘洛尔等。
- **肝药酶依赖：**低提取率(<0.3)，随肝药酶活性改变而改变，有代谢饱和现象。如地西洋、苯巴比妥等。



•排泄(excretion)

- 主要是肾，其次是胆道、肠道、肺脏、外分泌腺和其他途径。
- 药物在肾主要经滤过、分泌排泄，某些药可以重吸收。
- 经胆汁排泄的药物可有肝肠循环(hepato-enteral circulation)。
- 经乳汁排泄的药物可影响哺乳儿。



三、速率过程(rate process):

- 曲线 (curve) :
记录药物浓度体内经时变化过程。
- 类型 (type):
按速率不同划分。
- 参数 (parameter) :
衡量药物体内变化的尺度。
- 模型 (model) :
抽象的数学模型。



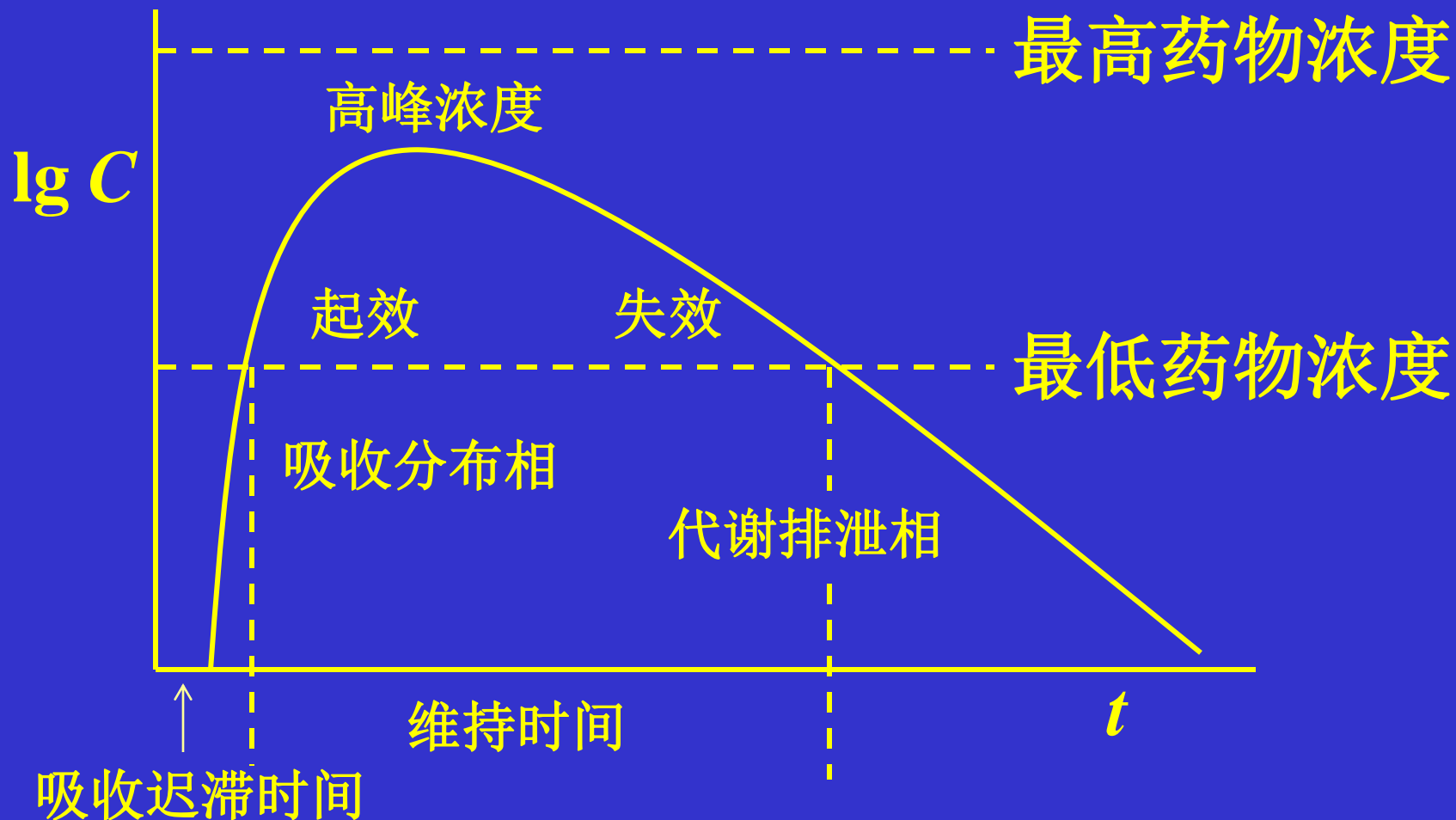
- **曲线：药-时曲线（C-T）**

- **概念(conception):**

在给药后不同时间采血，测定血药浓度，以浓度为纵坐标，时间为横坐标，绘制出的曲线称为血药浓度曲线(concentration-time curve)，简称药-时曲线(C-T curve)。可定量分析药物在体内的动态变化过程。



• 曲线：药-时曲线 (C-T)





- 类型(type):
 - 一级速率 (线性)
 - 零级速率 (非线性)
 - 混合速率

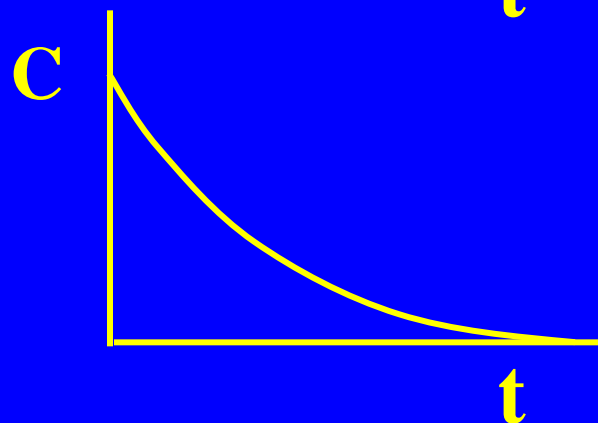
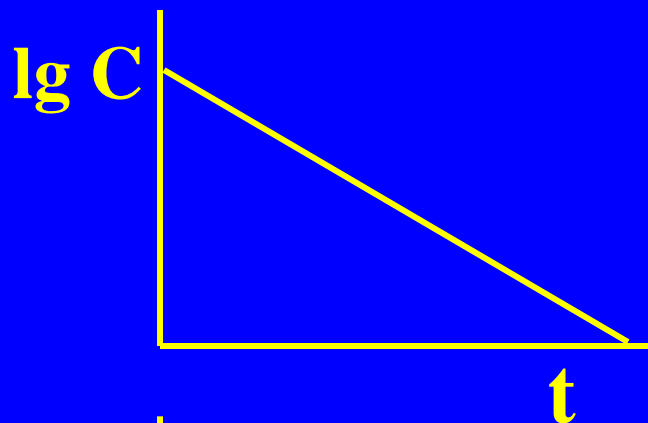


- 一级速率（线性）
(first-order rate, linear)

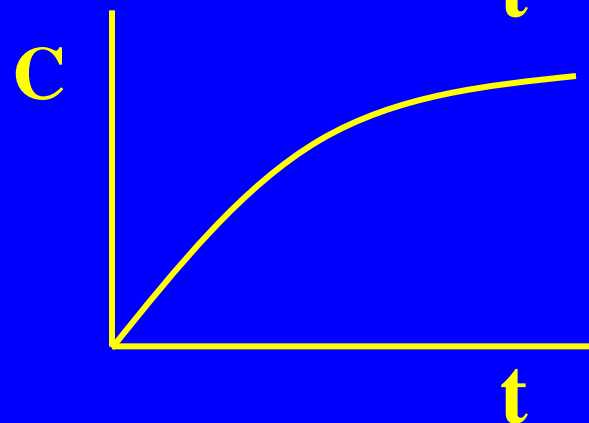
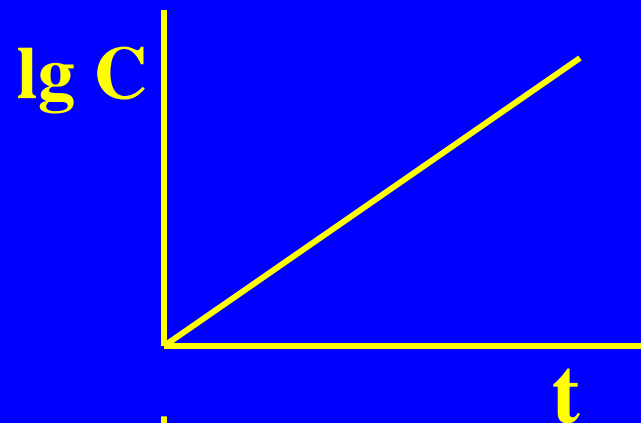
$$\frac{dC}{dt} = \pm K C$$

K 的单位是(/时间)

特点：按恒比速率转运



$$\frac{dC}{dt} = -K_e C$$



$$\frac{dC}{dt} = K_a C$$

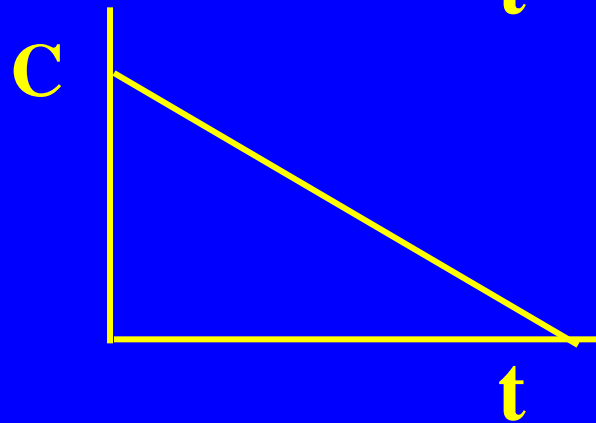
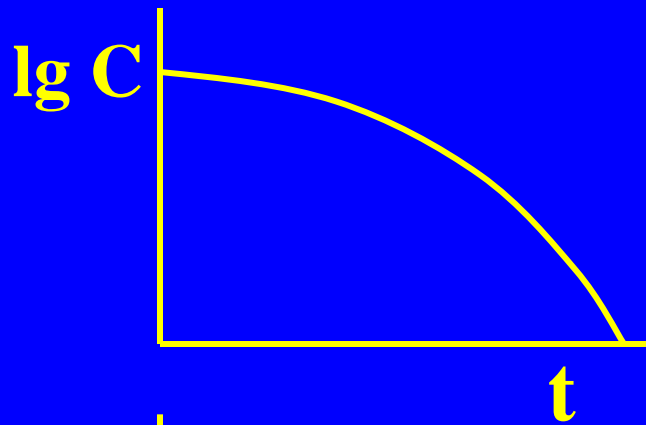


- 零级速率（非线性）
(Zero-order rate, nonlinear)

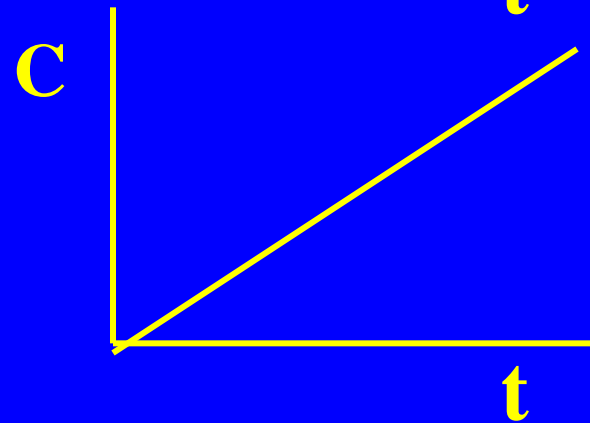
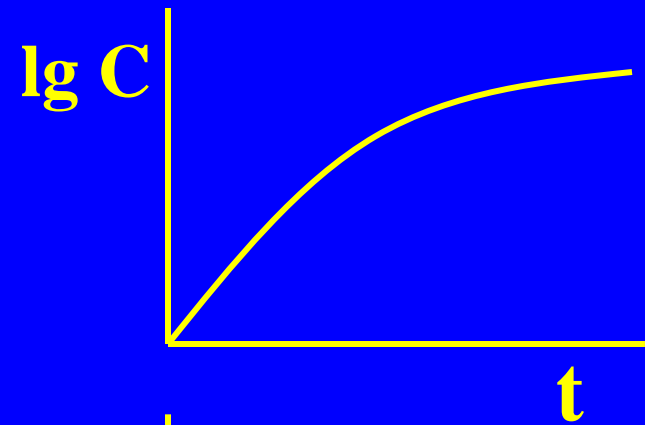
$$\frac{dC}{dt} = \pm K_o$$

K 的单位是(量 /时间)

特点：按恒量速率转运。



$$\frac{dC}{dt} = -K_o$$



$$\frac{dC}{dt} = K_o$$



什么情况出现零级速率？

- 静脉滴注给药
- 血管外给药剂量较大
- 前药在体内转换成活性药
- 药物的血浆蛋白结合
- 药物代谢酶活性饱和时

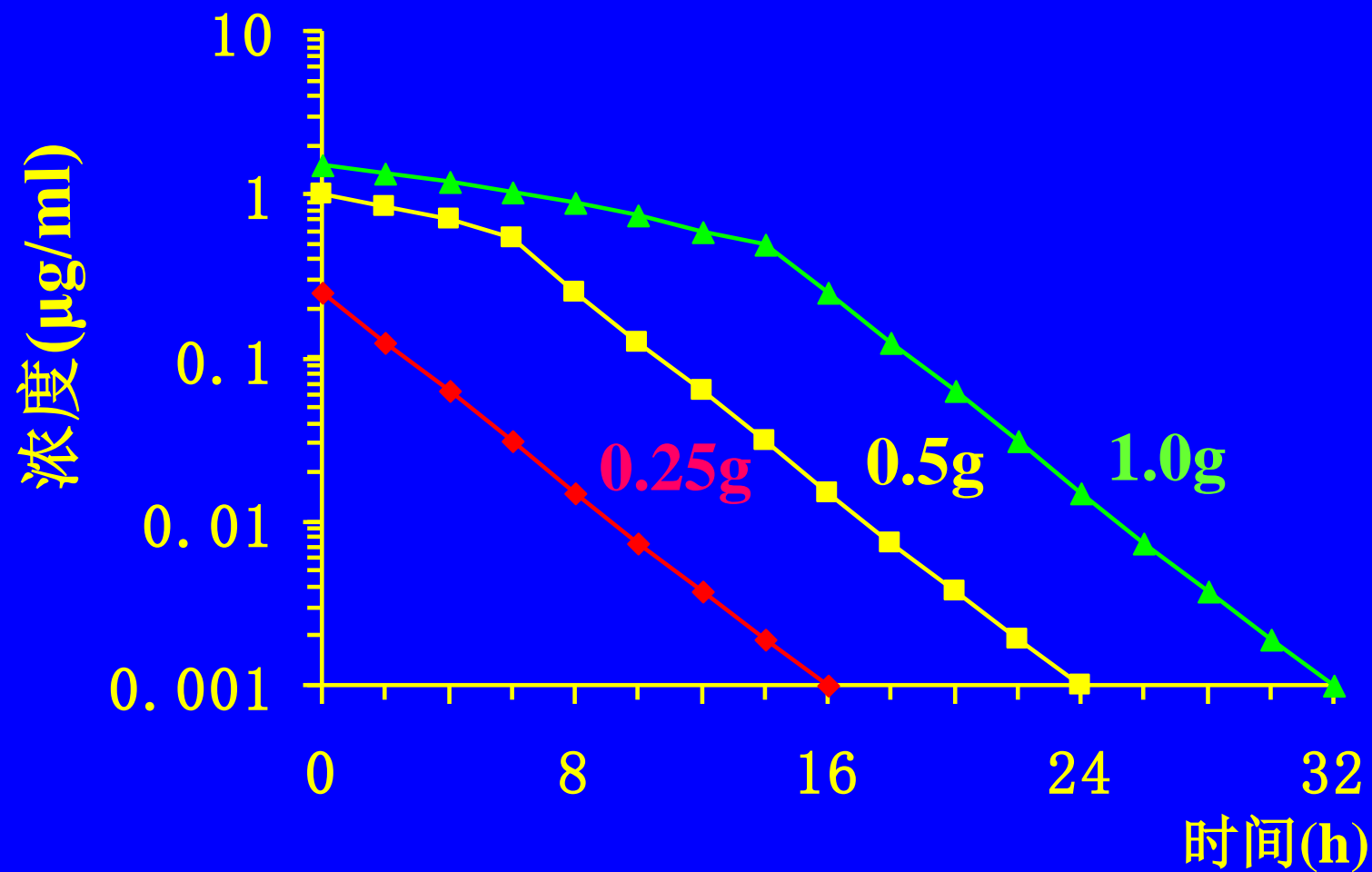


- 混合速率 (Michaelis-Menten方程)
(mixed rate)

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max} C}{K_e + C}$$

当 $C \ll K_e$ 时, $C \rightarrow 0$, 为一级速率;

当 $K_e \ll C$ 时, $K_e \rightarrow 0$, 为零级速率。



口服阿司匹林0.25、0.5、1.0g后的药-时曲线



• 参数(parameters):

| 吸收 | 分布 | 消除 |
|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 峰时间 (t_{\max}) | 表观分布容积 (V_d) | 消除速率常数 (K_e) |
| 峰浓度 (C_{\max}) | 血浆蛋白结合率 (P_b) | 半衰期 ($t_{1/2}$) |
| 曲线下面积 (AUC) | | 清除率 (CL) |
| 生物利用度 (F) | | |



- 消除速率常数 (K_e)：单位时间内药物消除的分数。
- K_e 大小反映药物在体内消除的快慢。
- K_e 是一常数，与剂型无关。
- K_e 代表体内各种消除途径的总和。
- K_e 在消除器官障碍时发生改变。



- **半衰期 ($t_{1/2}$)**：多指血浆药物浓度下降一半所需时间。
- **是一定值，在一级速率时不因血药浓度高低而改变。**
- **代表药物在体内消除的快慢。据此，将药物划分为：**
 - 超短效： $\leq 1\text{h}$ ，如青霉素、胰岛素等。
 - 短效： $1\sim 6\text{h}$ ，如对乙酰氨基酚、哌替啶等。
 - 中效： $6\sim 12\text{h}$ ，如茶碱、甲苯磺丁脲等。
 - 长效： $12\sim 24\text{h}$ ，如SMZ、多西环素等。
 - 超长效： $> 24\text{h}$ ，如地高辛、避孕药等。



- 确定给药间隔，一般情况下是间隔一个 $t_{1/2}$ 给药一次，特殊情况可调整。
- 估算药物消除百分比。
- 估算重复给药达稳态的百分比。



- 全身清除率 (CLs) : 指单位时间内多少毫升血浆中的药物被清除。
- 反映药物在体内消除快慢。
- 为全身清除率的总和。
- 判断药物在消除器官的清除方式。



- **表观分布容积 (V_d)**：指理论上药物均匀分布所需容积。
- 表示药物进入体内的深度和范围。
- 越大，预示药物排泄越慢。
- 年龄、体重、体态不同可有变化。
- 水肿、脱水、低蛋白时可有变化。



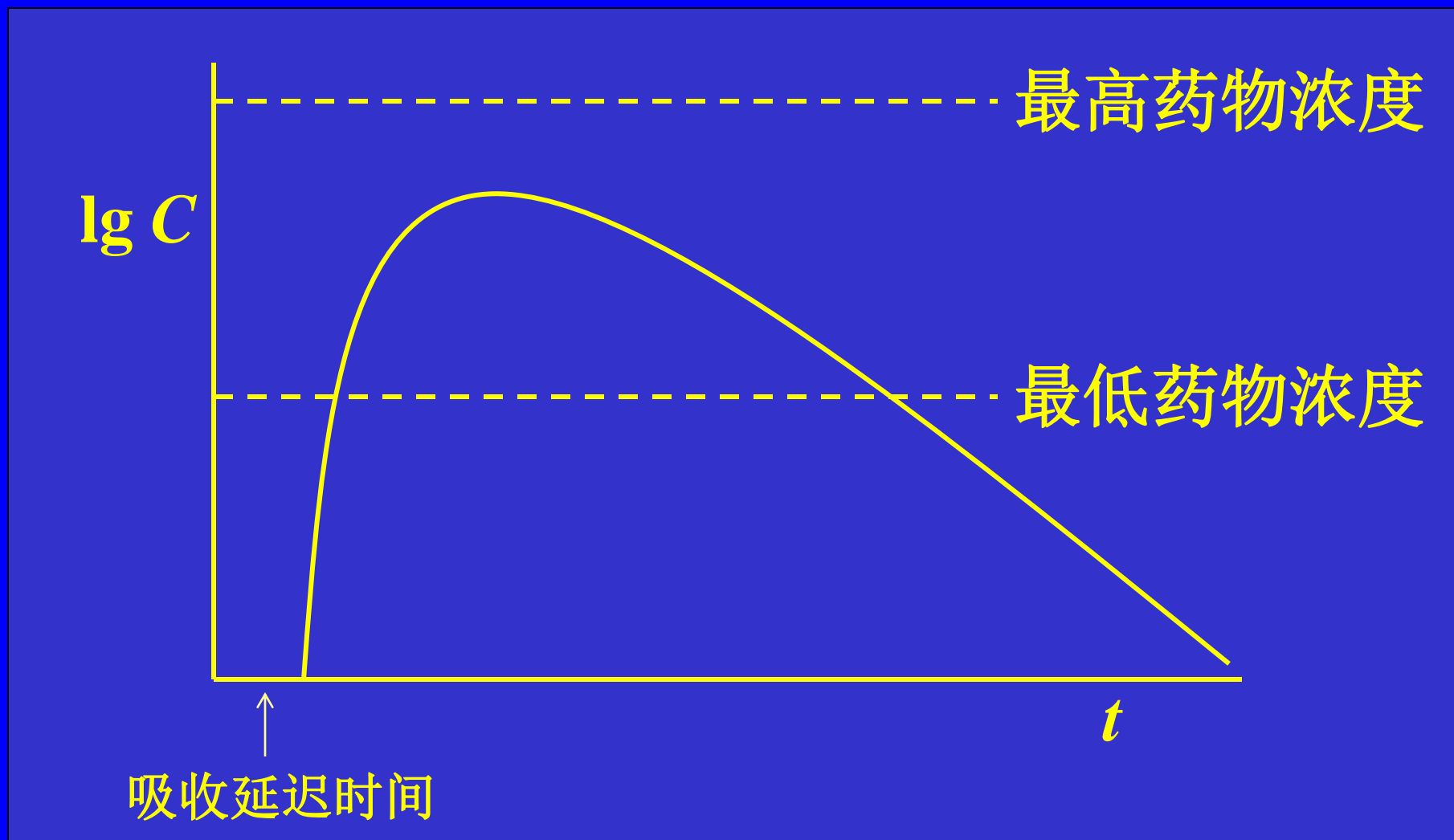
- 血浆蛋白结合率 (P_b)：指结合部分占血浆中总药量的百分比。
- 为暂时性的储存。只有游离部分才能转运和产生药理效应。
- 结合高低与药物水/脂溶性有关。
- 结合高低与药物消除快慢有关。
- 高结合率的药物可发生相互作用。
- 影响蛋白含量的因素可影响结合率，并改变药理效应强度。



- **峰浓度 (C_{\max})** : 指药物吸收后出现的高峰浓度。
- **峰时间 (t_{\max})** : 指药物吸收后高峰浓度出现的时间。
- 评价药物生物等效性重要依据之一。
- 可有吸收延迟现象 (lag time) 。
- 可有双峰现象, 与肝肠循环有关。

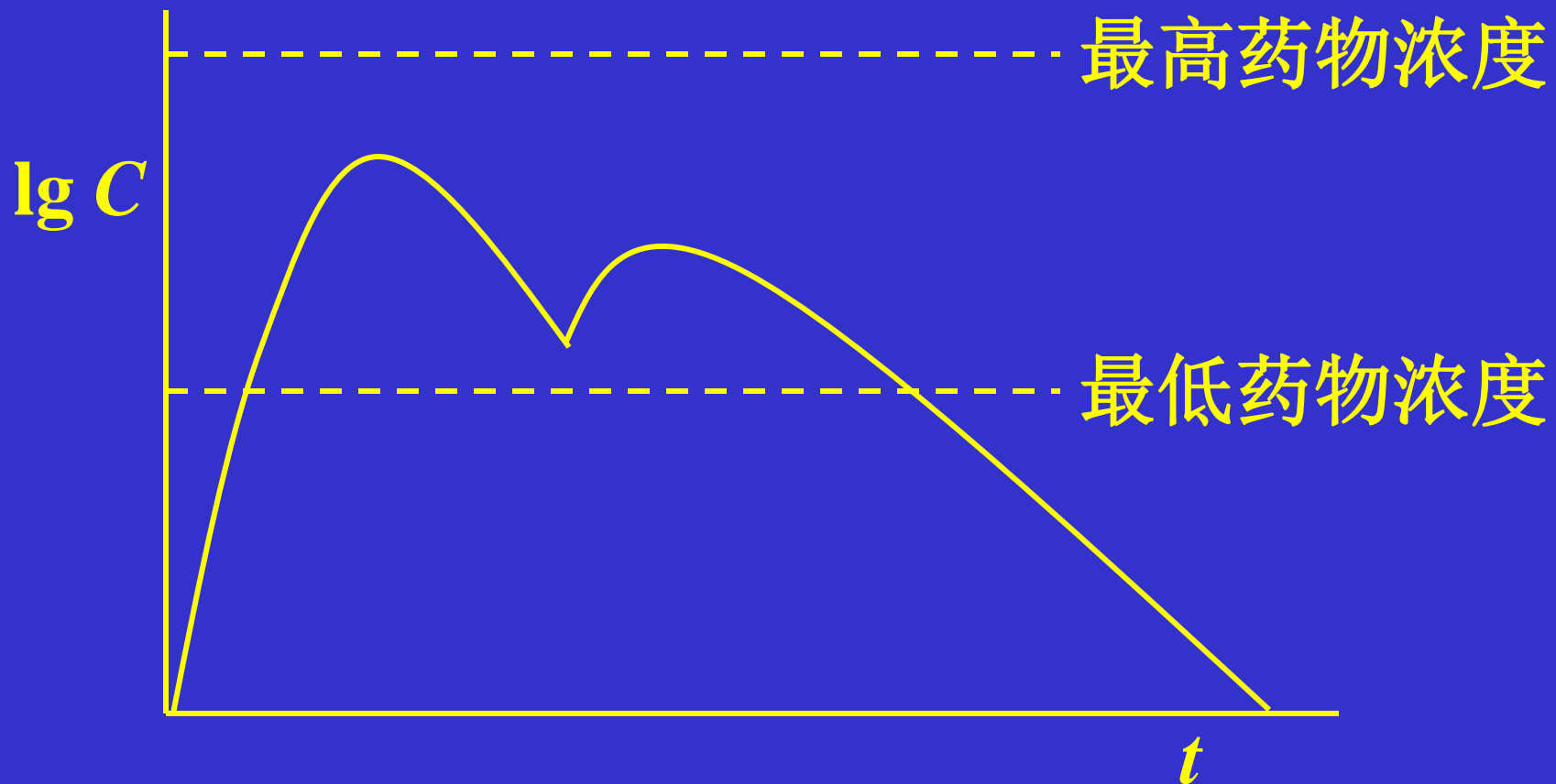


药物吸收延迟现象





药物吸收双峰现象

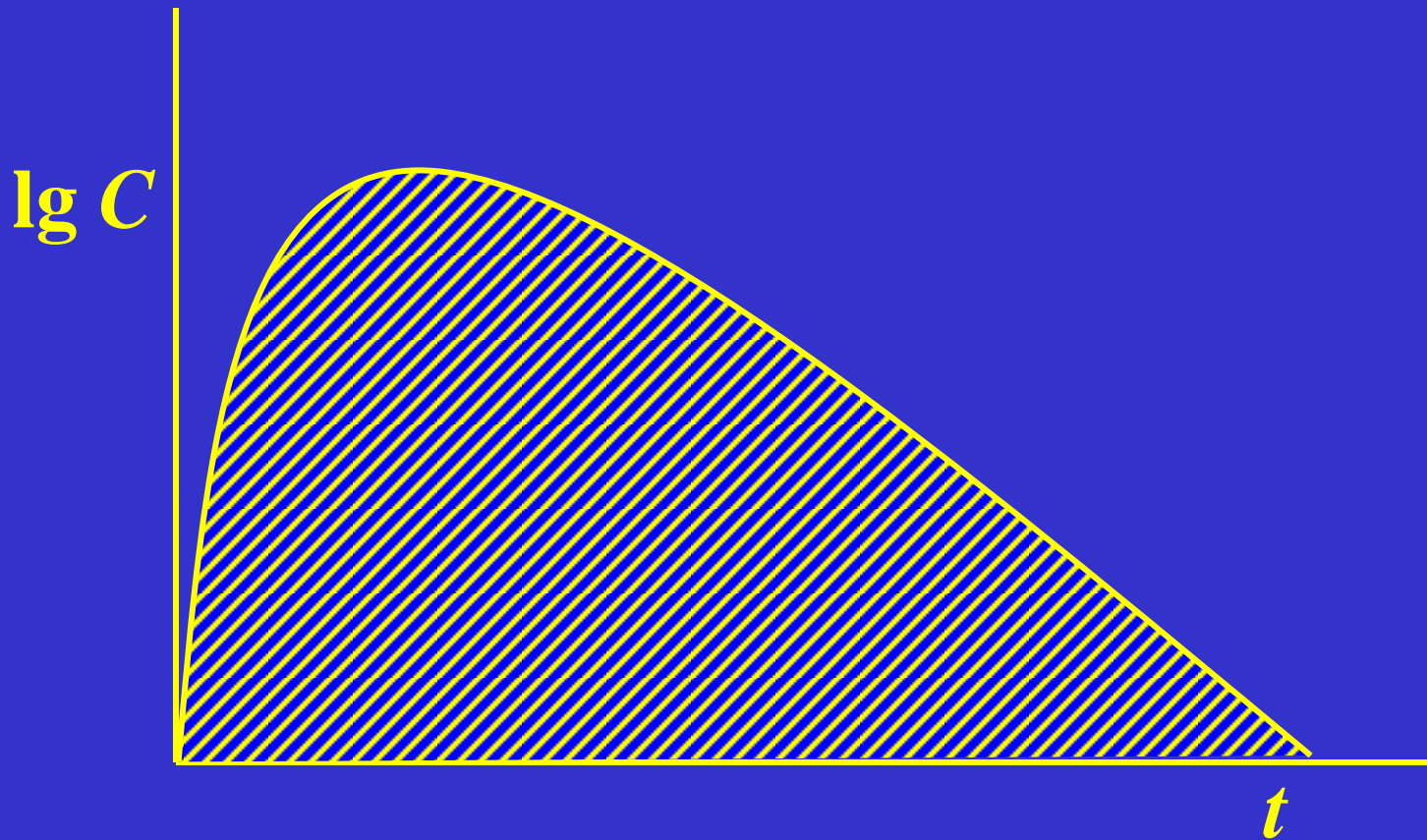




- **曲线下面积 (AUC) :** 指由横坐标轴和曲线围成的区域, 代表一段时间内药物吸收的相对累积量。
- 是计算生物利用度的重要依据。
- 是评价生物等效性的重要依据之一。



曲线下面积 (AUC)





- **生物利用度 (F)**：指药物实际被利用的程度。即进入血液的药量与给药量之比。
- **是评价生物等效性的重要依据之一。**



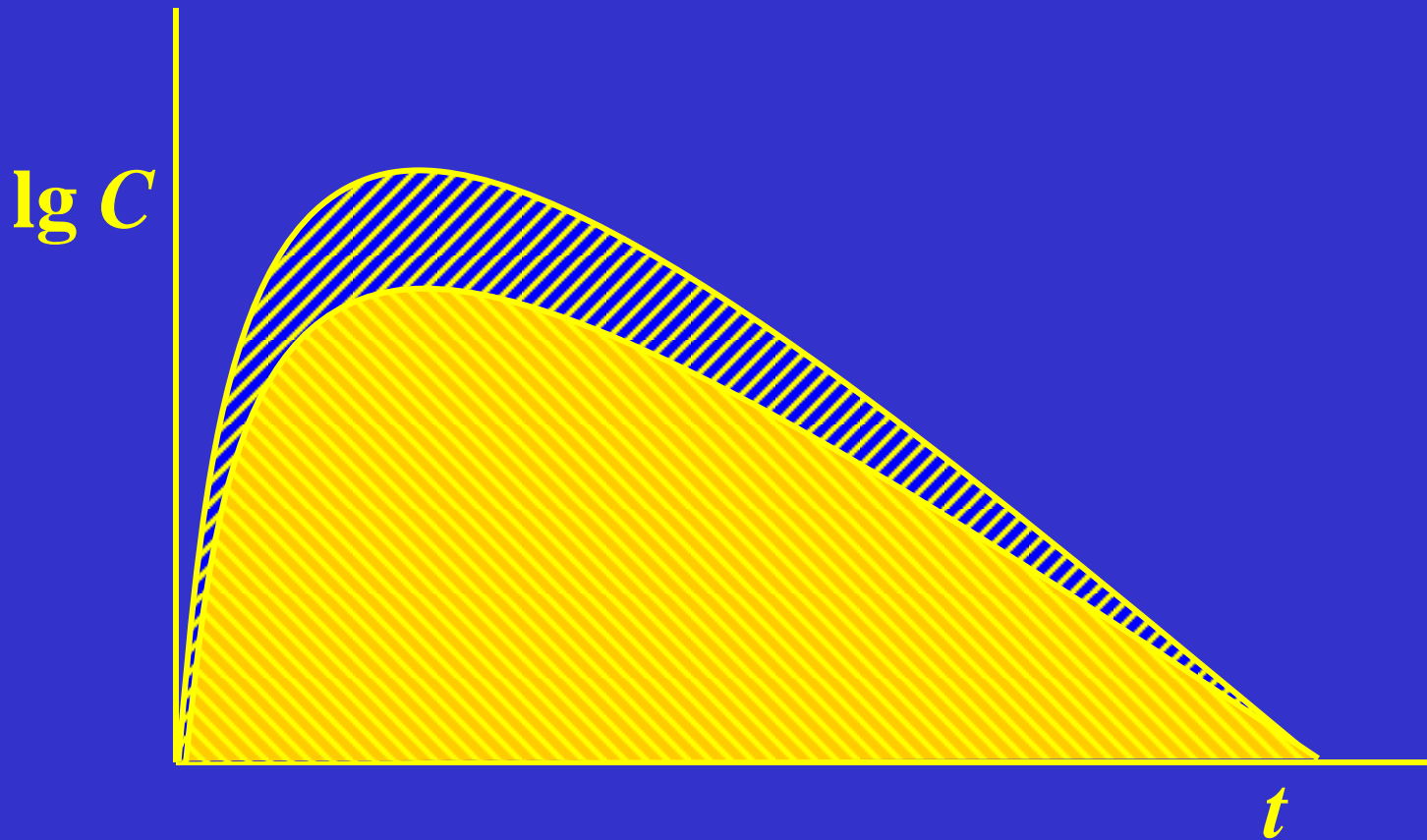
生物利用度分为：

绝对生物利用度 $F = \frac{AUC_{\text{血管外}}}{AUC_{\text{血管内}}} \times 100\%$

相对生物利用度 $F' = \frac{AUC_{\text{供试药}}}{AUC_{\text{参比药}}} \times 100\%$



生物利用度 (F)



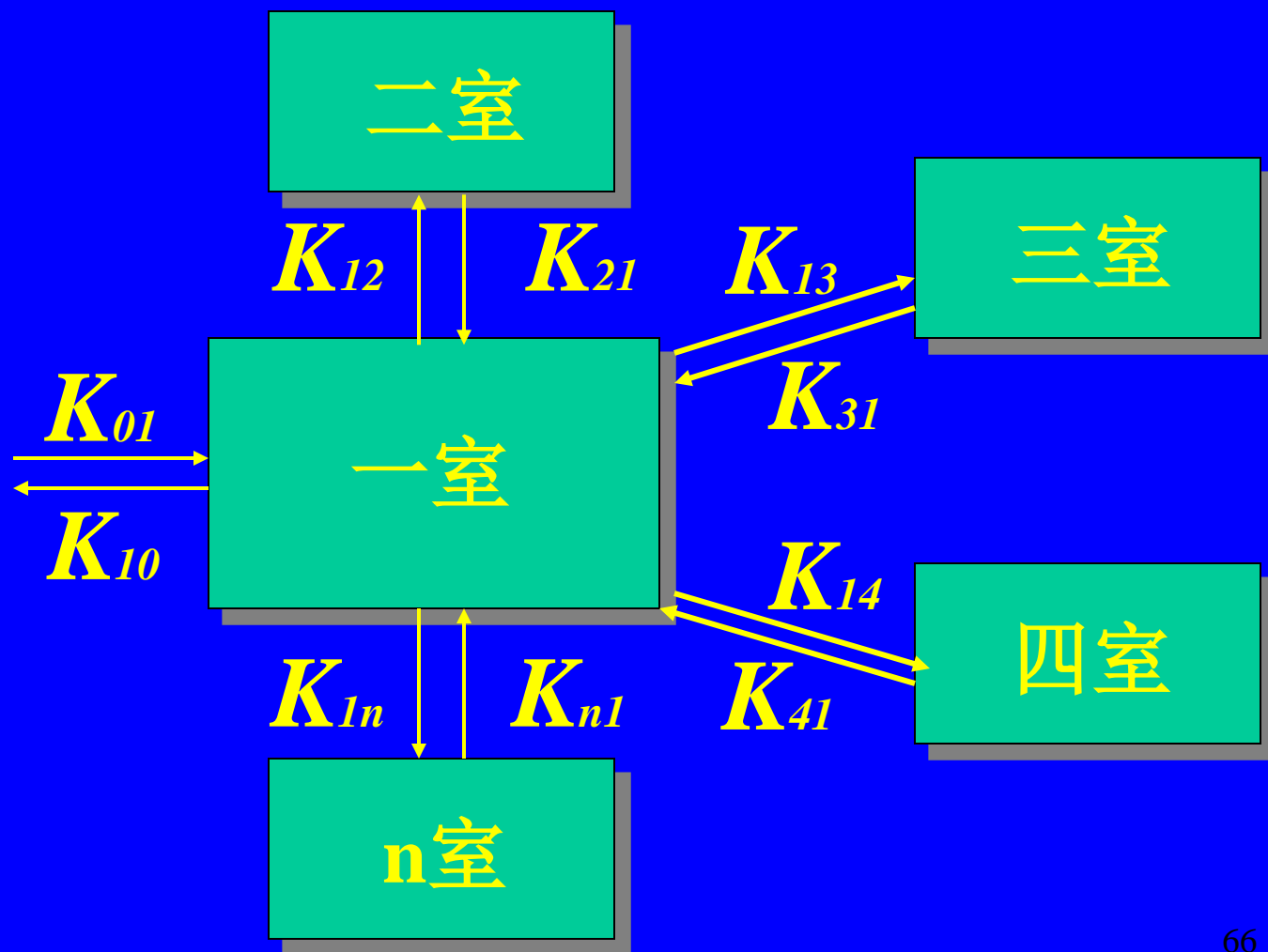


- **模型(model):**

1. **房室模型(compartment model)**
2. **统计矩(statistical moment)**
3. **生理药动学模型(physiological pharmacokinetic model)**
4. **药动学-药效学结合模型(PK-PD model)**



•房室模型 (compartment model)



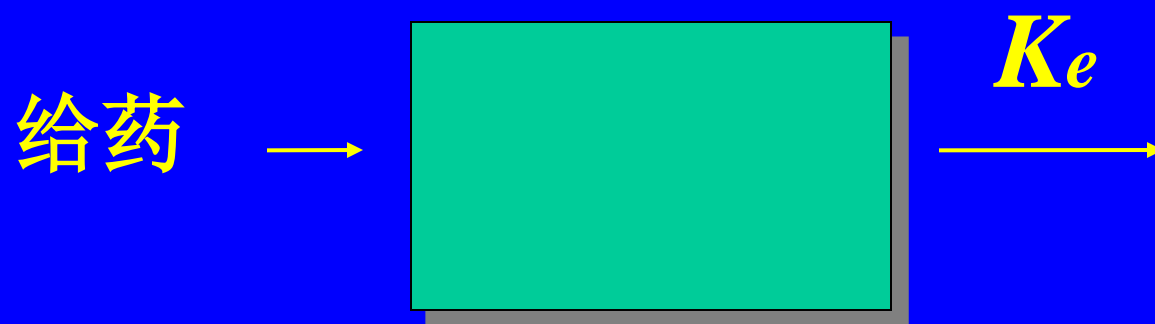


按给药途径不同分为：

| | 一房室 | 二房室 | 三房室 | |
|-------|-----|-----|-----|-------|
| 血管外给药 | √ | √ | √ | |
| 血管内注射 | √ | √ | √ | |
| 血管内滴注 | √ | √ | √ | |

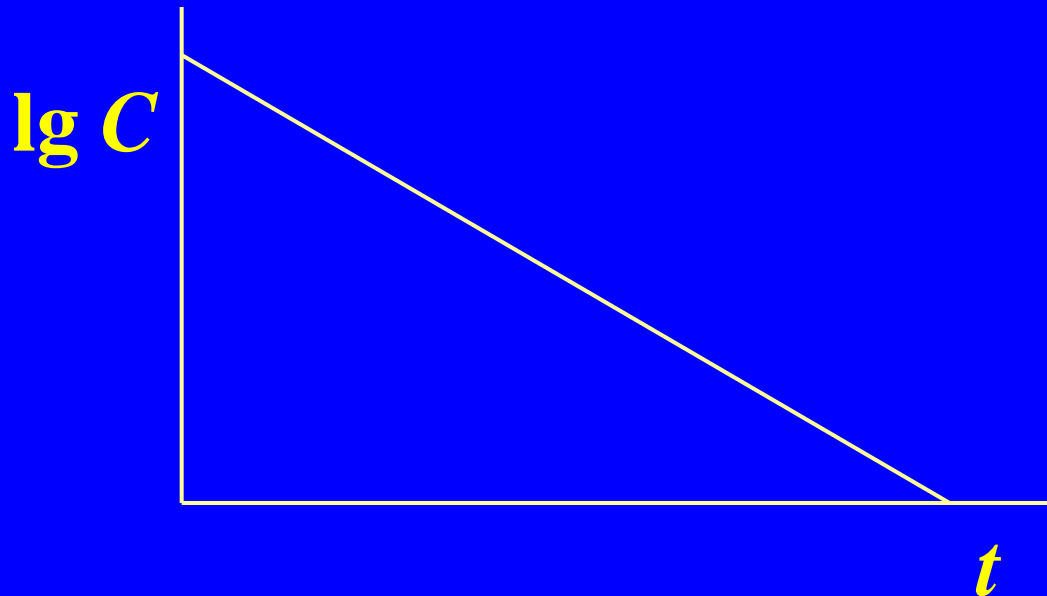


• 静脉注射一房室模型、曲线和参数：





• 静脉注射一房室模型、曲线和参数：



$$C = C_0 e^{-K_e t}$$

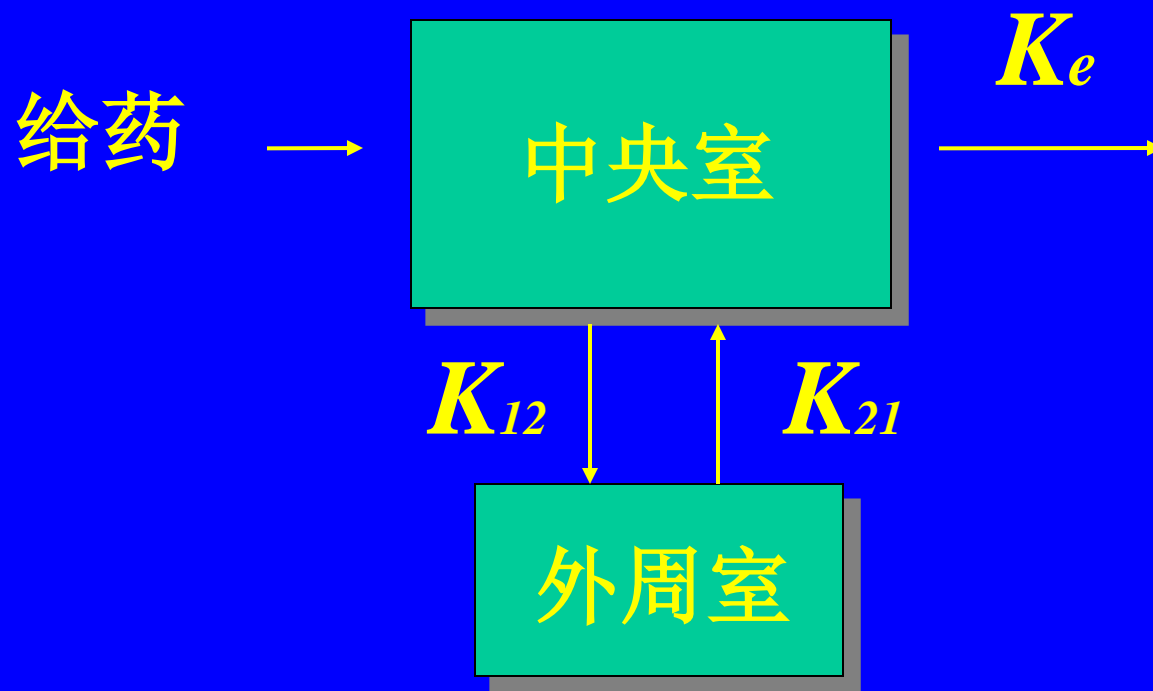


• 静脉注射一房室模型、曲线和参数：

$$\begin{aligned} (1) \quad K_e &= 2.303 \text{斜率} & (4) \quad V_d &= \frac{D}{C_0} \\ (2) \quad t_{1/2} &= \frac{0.693}{K_e} & (5) \quad AUC &= \frac{D}{K_e V_d} \\ (3) \quad CL &= K_e V_d \end{aligned}$$

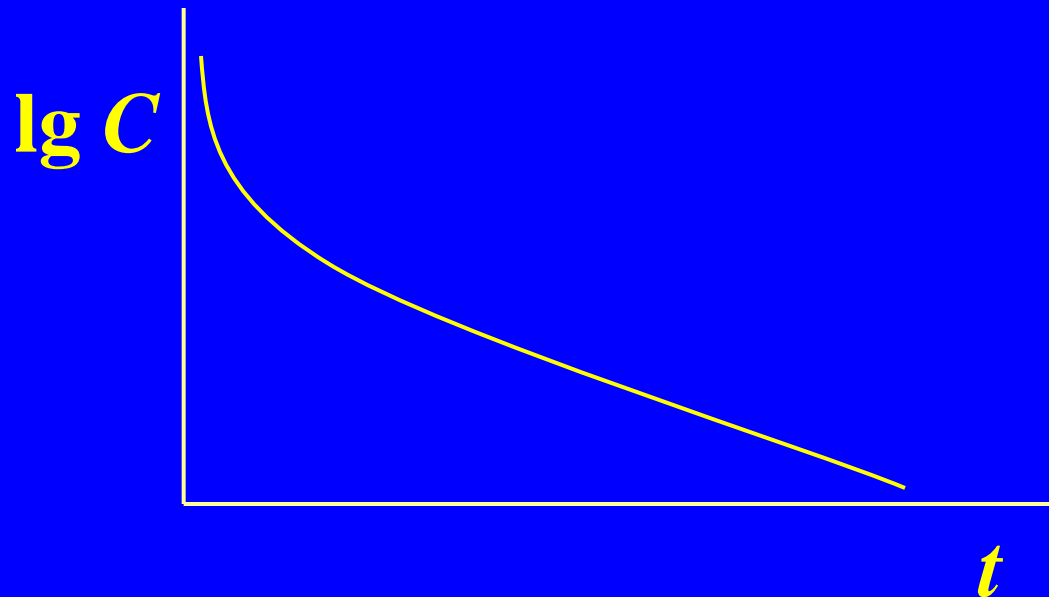


• 静脉注射二房室模型、曲线和参数：





•静脉注射二房室模型、曲线和参数：



$$C = Ae^{-\alpha \cdot t} + Be^{-\beta \cdot t}$$



• 静脉注射二房室模型、曲线和参数：

(1) $\alpha = 2.303 \times \text{斜率}$

(2) $\beta = 2.303 \times \text{斜率}$

(3) $A = \alpha$ 与纵轴截距

(4) $B = \beta$ 与纵轴截距

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

(6) $K_e = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$

(7) $K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_e$

(8) $CL_s = \frac{D}{AUC}$

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

(10) $t_{1/2\alpha} = \frac{0.693}{\alpha}$

(11) $V_d = V_c \frac{K_e}{\beta}$

(12) $V_c = \frac{D}{A + B}$

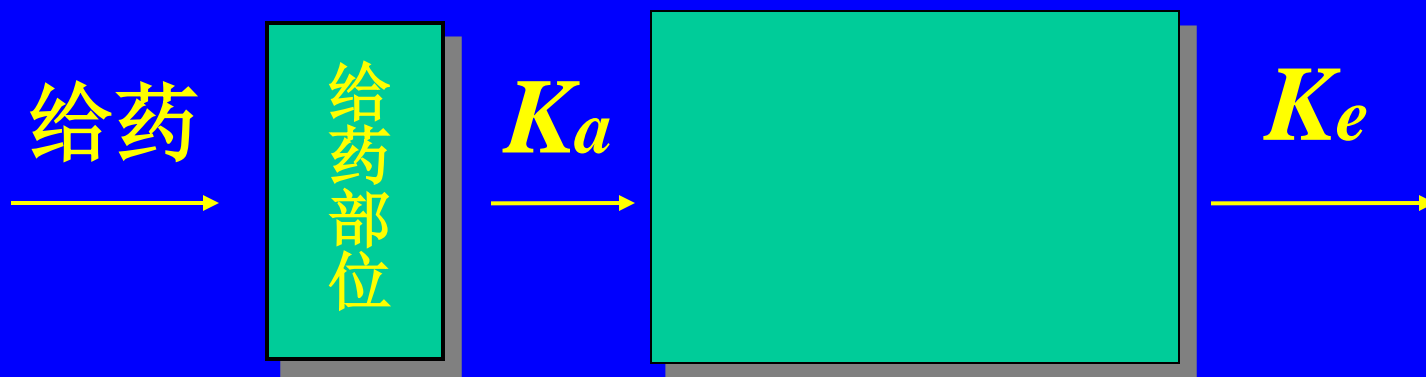
(13) $V_p = V_c \frac{K_{12}}{K_{21}}$

(14) $V_{dss} = V_c + V_p$

(15) $AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$

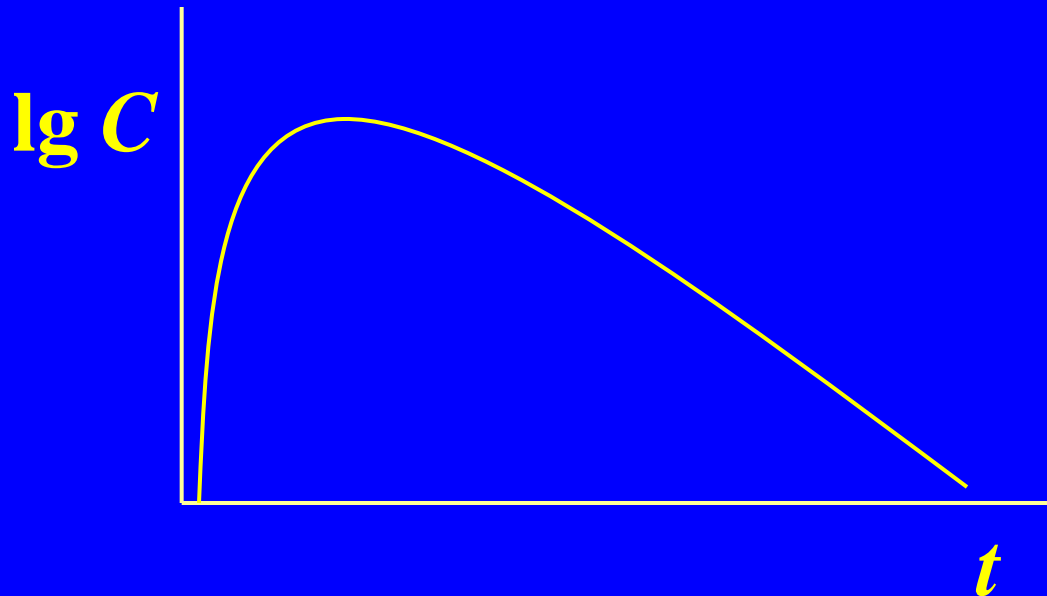


•血管外给药一房室模型、曲线和参数：





• 血管外给药一房室模型、曲线和参数：



$$C = A(e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$



• 血管外给药一房室模型、曲线和参数：

(1) A = 消除相与纵轴截距 (7) K_a = 残差法求出

(2) $K_e = 2.303$ 斜率

$$(3) t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

$$(4) CL_s = K_e V_d$$

$$(5) V_d = \frac{FDK_a}{A(K_a - K_e)}$$

$$(6) AUC = A \left(\frac{1}{K_e} - \frac{1}{K_a} \right)$$

$$(8) t_{1/2a} = \frac{0.693}{K_a}$$

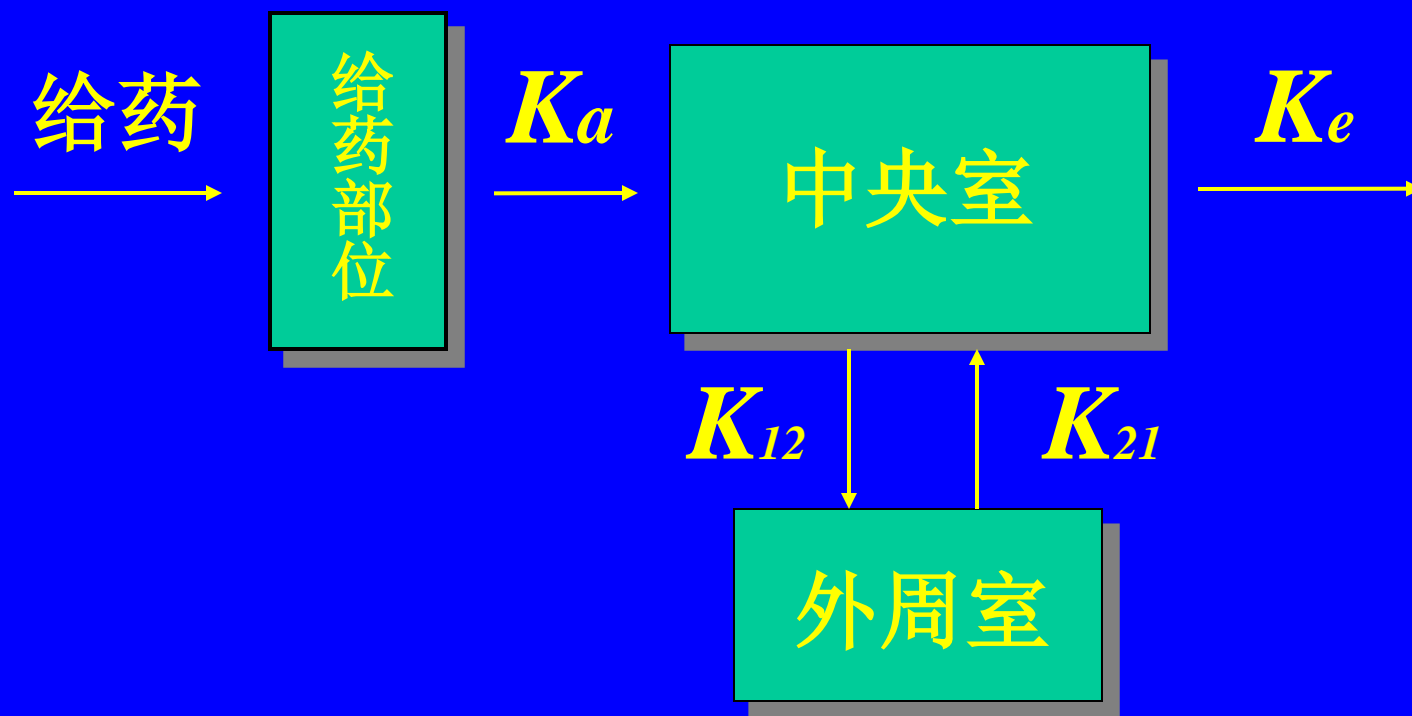
$$(9) T_p = \frac{2.303}{K_a - K_e} \log \frac{K_a}{K_e}$$

$$(10) C_p = A(e^{-K_e t_p} - e^{-K_a t_p})$$

$$(11) F = \frac{AUC_{\text{血管外}}}{AUC_{\text{血管内}}} \times 100\%$$

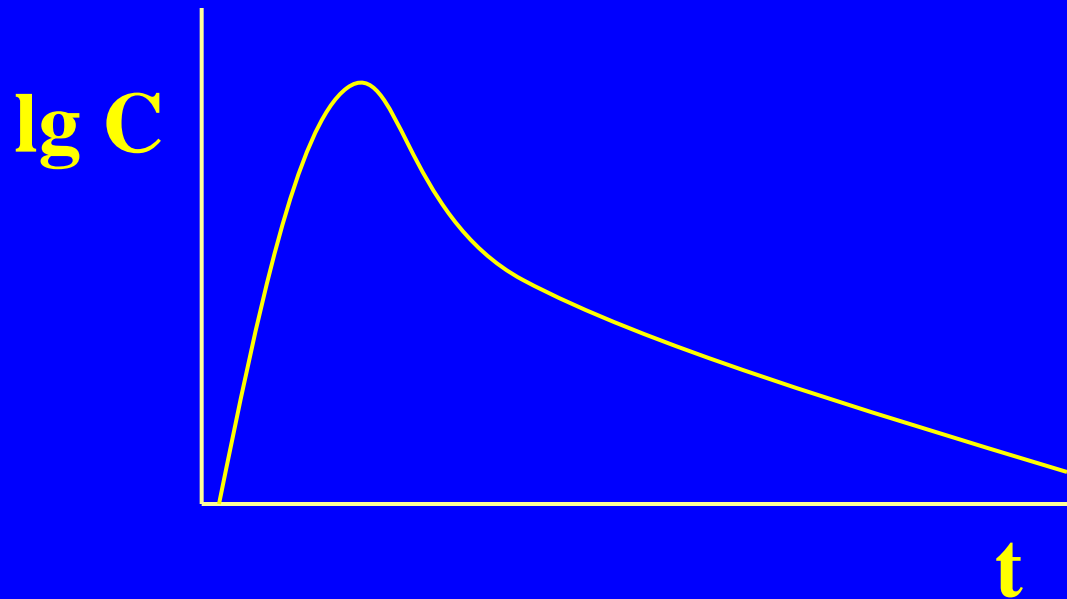


• 血管外给药二房室模型、曲线和参数：





•血管外给药二房室模型、曲线和参数：



$$C = Ne^{-K_a t} + Le^{-\alpha \cdot t} + Me^{-\beta \cdot t}$$



• 血管外给药二房室模型、曲线和参数：

$$(1) \alpha = 2.303 \times \text{斜率}$$

$$(2) \beta = 2.303 \times \text{斜率}$$

$$(3) K_a = \text{残差法求出}$$

$$(4) L = \alpha \text{ 与纵轴截距}$$

$$(5) M = \beta \text{ 与纵轴截距}$$

$$(6) N = \text{残数线与纵轴截距}$$

$$(7) K_{21} = \frac{L\beta(K_a - \alpha) + M\alpha(K_a - \beta)}{L(K_a - \alpha) + M(K_a - \beta)}$$

$$(8) K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_e$$

$$(9) K_e = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$$

$$(10) CL_s = \frac{FD}{AUC}$$

$$(11) t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{\beta}$$

$$(12) t_{1/2\alpha} = \frac{0.693}{\alpha}$$

$$(13) V_d = \frac{FD}{\beta AUC}$$

$$(14) V_c = \frac{FDK_{21}}{\alpha\beta AUC}$$

$$(15) V_p = V_c \frac{K_{12}}{K_{21}}$$

$$(16) V_{dss} = V_c + V$$

$$(17) AUC = \frac{L}{\alpha} + \frac{M}{\beta} + \frac{N}{K_a}$$

$$(18) F = \frac{AUC_{\text{血管外}}}{AUC_{\text{血管内}}} \times 100\%$$



四、多次给药:

- 参数:
- 稳态浓度 (C_{ss})
- 峰浓度 ($C_{(ss)max}$)
- 谷浓度 ($C_{(ss)min}$)
- 波动度 (DF)



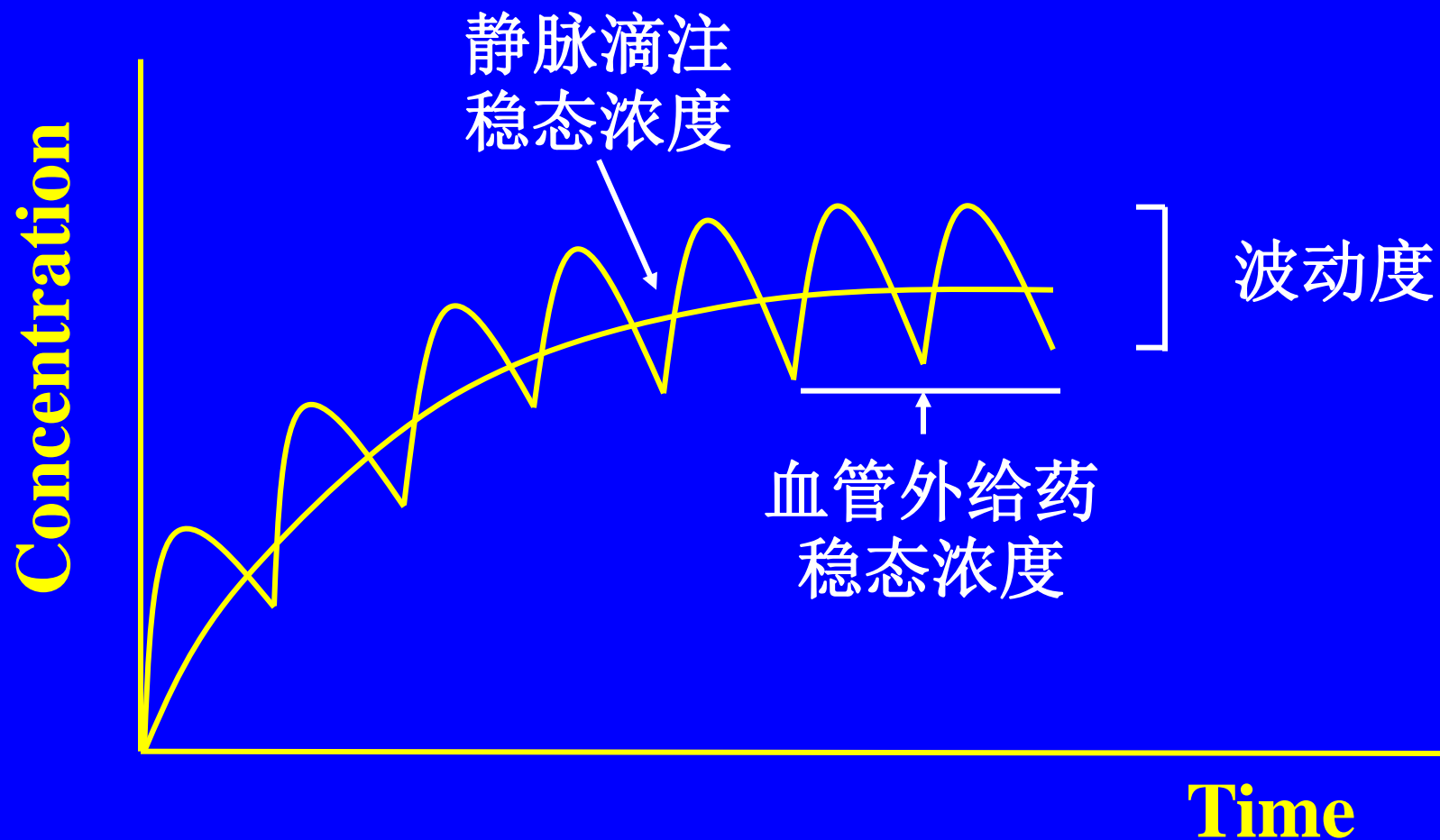
- **稳态浓度 (C_{ss})**：指多次给药后血药浓度达到一定高度后保持在基本稳定水平。又称坪水平 (plateau level)。
- 静注和血管外给药有**峰浓度 ($C_{(ss)max}$)**和**谷浓度 ($C_{(ss)min}$)**之分。
- 改变D和 τ 可控制稳态浓度。



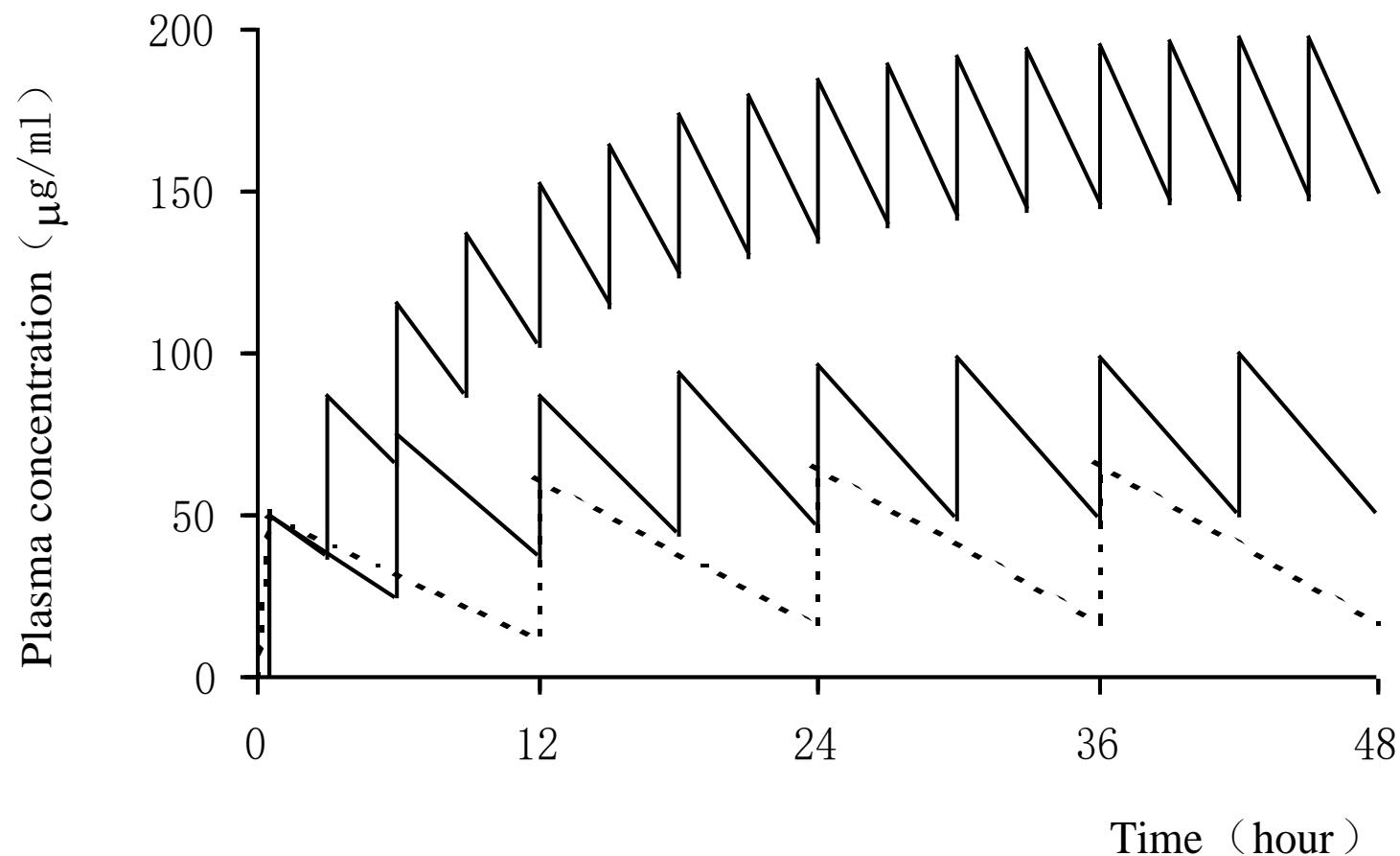
- **波动度 (DF)**：指峰谷浓度之差占二者平均值的百分比。即

$$DF = \frac{\text{峰浓度} - \text{谷浓度}}{\frac{(\text{峰浓度} + \text{谷浓度})}{2}} \times 100\%$$

- 一般情况下控制在50%，特殊情况下改变D和 τ 可控制稳态水平。



多次给药的药-时曲线

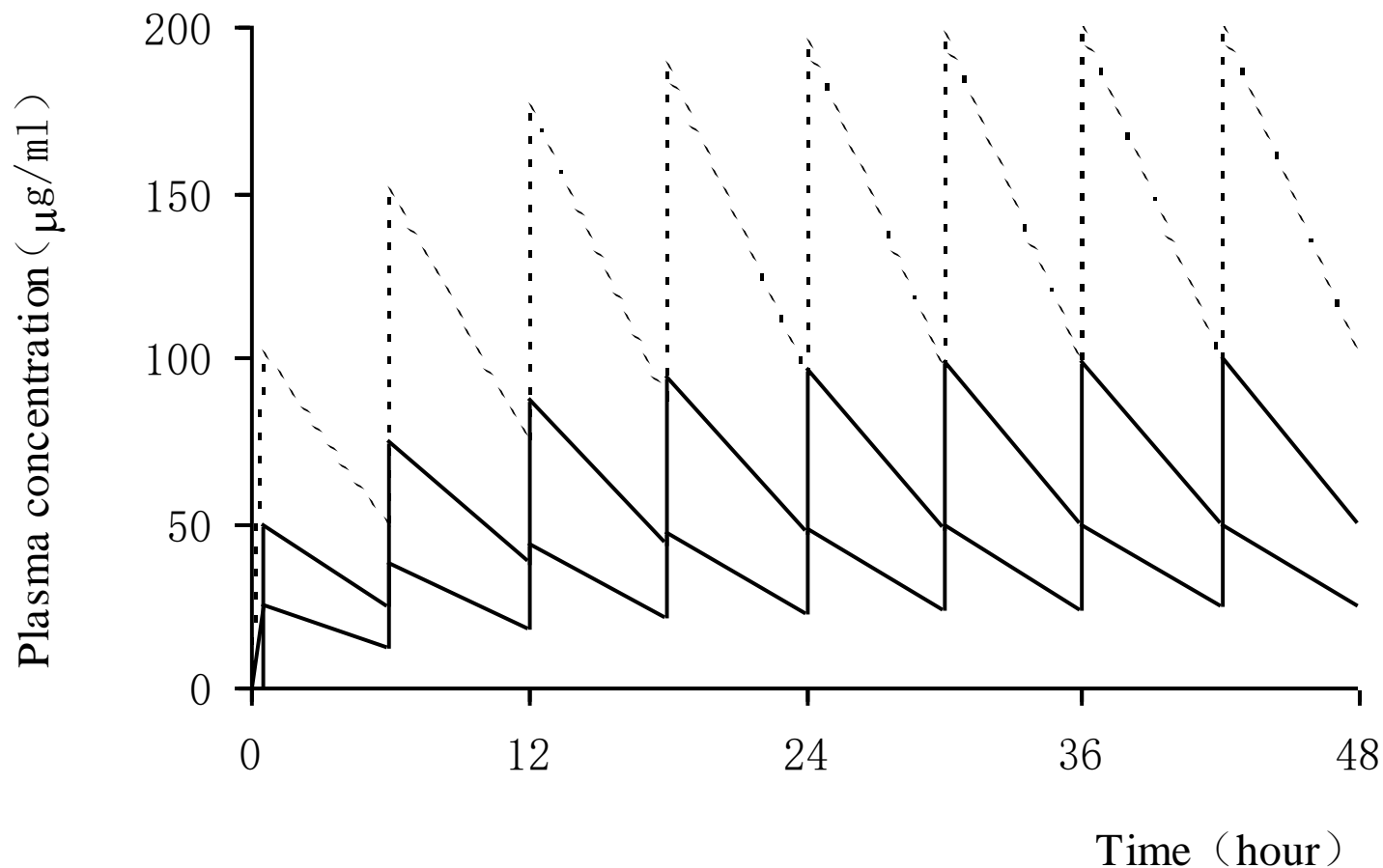


$$=0.5 t_{1/2}$$

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

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

当不改变剂量改变给药间隔时



=2 doses

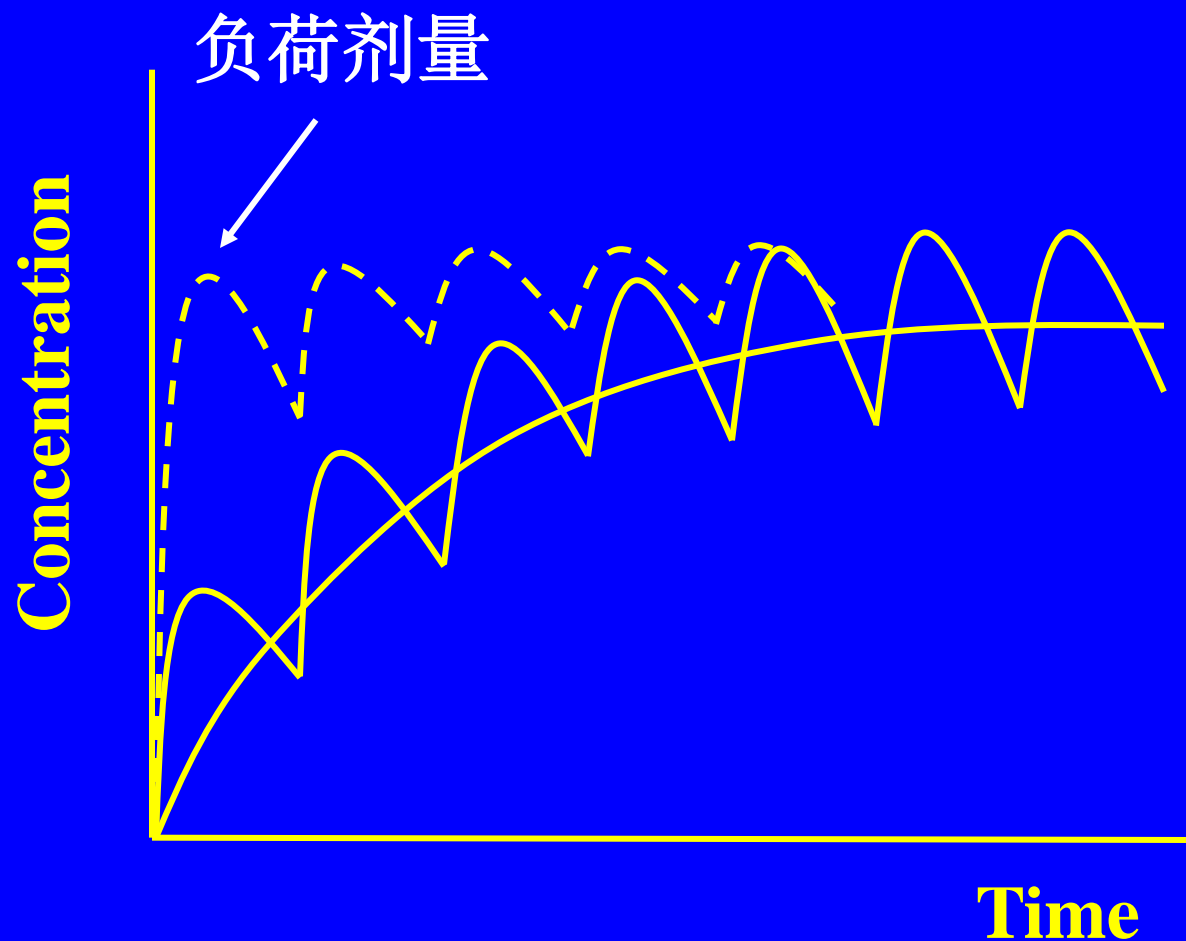
=1 dose

=0.5 dose

当改变剂量不改变给药间隔时



- **负荷剂量 (loading dose)** : 当病情危重时希望迅速达到稳态浓度, 可采取“首次剂量加倍”的方法, 此剂量称之为负荷剂量。
- **维持剂量 (maintenance dose)** : 能够使血药浓度保持在稳定水平状态下的剂量。



负荷剂量与普通剂量达稳示意图



临床用药注意：

- 对于零级动力学药物，由于体内药量已经超过机体最大消除能力，如果按一级动力学消除方式多次给药，容易造成蓄积中毒。