

## 效量半衰期 $t_{1/2(ED)}$ 及其计算公式

李成韶 杜以兰

(山东省中医药研究所, 济南)

**提要** 我们在对青蒿素抗疟作用的研究中, 发现其量—效关系及时—效关系均可用直线回归方程表达; 由此推导出效量半衰期的表达式为  $t_{1/2(ED)} = -0.3010 b_d/b_t$ 。式中  $t_{1/2(ED)}$  为效量半衰期,  $b_d$  和  $b_t$  分别为量—效曲线和时—效曲线的斜率。效量是指原形药物及具有相同药理效应的所有代谢产物的总量; 且其代谢产物的量是以原形药物的等效量表示的。该式也可用于求其他药物的效量半衰期。文中还简要讨论了效量半衰期与血药浓度半衰期的关系及实用价值。

**关键词** 效量半衰期; 药效动力学; 药代动力学; 抗疟药; 青蒿素

药代动力学的研究, 对于指导临床合理用药有重要意义, 但对于某些测定方法灵敏度较低的药物, 特别是一些有效成分尚未探明的中草药, 药代动力学的研究难以进行。如能通过药效动力学的研究估算其有效成分在体内的半衰期, 对于指导临床用药将有重要参考价值。我们在对青蒿素抗疟作用的药效动力学研究中, 发现青蒿素以适当剂量肌注给药时, 其量—效关系及时—效关系基本上可由直线回归方程表达<sup>(1,2)</sup>, 进而推导出求体内有效药物的残留量及效量半衰期的方程式。

### 材 料 与 方 法

**青蒿素** 为我所青蒿素植化组供给之纯品, 以北京制药厂生产的注射用油配成不同浓度供实验。

**疟原虫** 为伯氏鼠疟原虫 ANKA 株 (*Plasmodium berghei* ANKA strain), 系自上海寄生虫病研究所引种, 传代。

**宿主** 为 20 g 雄性 Swiss 小白鼠。

**同前文<sup>(1)</sup>。量—效实验**, 按 Peters 法<sup>(3)</sup> 血传感染小鼠, 接种后立即随机分组并肌注不同剂量的青蒿素, 给药后第 4 日血检, 与对照组比较, 计算出各剂量组的原虫抑制率。

**时—效实验**, 先将小鼠随机分组, 分别于感染原虫前不同时间 1 次肌注青蒿素 10 mg/kg, 各组均用同一批血源感染小鼠, 方法同上。接种后第 4 日血检, 与对照组比较计算出各时间组的原虫抑制率。

### 结 果

#### (一) 量—效关系

不同剂量的青蒿素 1 次肌注给药后, 对小鼠原虫血症的抑制作用见图 1<sup>(1)</sup>。按直线回归法求出其相关系数  $r = 0.9874 (P < 0.01)$ , 截距  $a_d = 3.5666$ , 斜率  $b_d = 2.8613$ , 因而其量—效关系可由

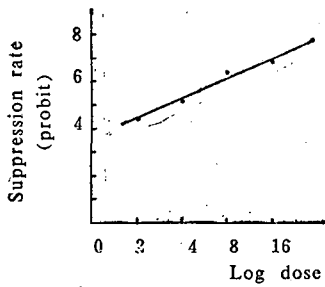


Fig 1. Relationship between the dose and effect of qinghaosu against ANKA strain of *P. berghei*

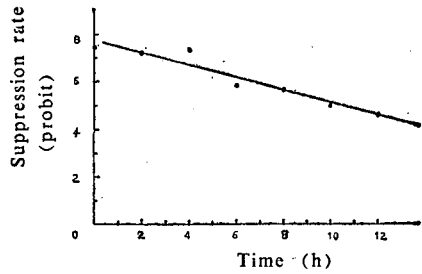


Fig 2. Relationship between the effect and time after qinghaosu 10 mg/kg i m

Tab 1. Relationship between the effect and time after qinghaosu 10 mg/kg im

Inoculation time after qinghaosu 10mg/kg im (h)	Number of mice	RBC infection rate ( $\bar{X} \pm SD\%$ )	Suppression rate (%)
0	5	1.2 $\pm$ 1.3	99.2
2	5	2.2 $\pm$ 1.1	98.5
4	5	1.3 $\pm$ 0.7	99.1
6	5	27.5 $\pm$ 18.2	81.5
8	5	38.0 $\pm$ 12.4	74.4
10	5	73.4 $\pm$ 18.6	50.5
12	5	97.0 $\pm$ 18.8	34.6
Control	10	148.3 $\pm$ 17.4	—

$$\hat{y} = 3.56666 + 2.8613x$$

来表达。式中  $x$  为对数剂量， $\hat{y}$  为在此剂量下所对应的抑制率的机率单位的估计值。

## (二) 时—效关系

小鼠以青蒿素 10 mg/kg 肌注后不同时间对疟原虫感染的防治作用见表 1。以时间为横坐标抑制率的机率单位为纵坐标作图，诸点基本成一直线(图 2)。按直线回归法求出相关系数  $r = 0.9591$  ( $P < 0.01$ )，截距  $a_1 = 7.7062$ ，斜率  $b_1 = -0.2579$ ，因而其时—效关系可由

$$\hat{y} = 7.7062 - 0.2579t$$

表达。式中  $t$  为小鼠肌注青蒿素后再感染疟原虫的间隔时间。

以上两式解联立方程得

$$x = 1.4468 - 0.0901t$$

由药代动力学方法求出消除速率常数

$$k = 0.2075 \text{ h}^{-1} = 0.003 \text{ min}^{-1}$$

效量半衰期

$$t_{1/2(DE)} = 3.34 \text{ h}$$

## 数 理 推 导

如果某药的量—效曲线和时—效曲线均符合直线关系，且药效的单位一致时，则可进行如下的数理推导：

设  $a_0$  和  $b_0$  分别为量—效曲线的截距和斜率， $a_1$  和  $b_1$  分别为时—效曲线的截距和斜率， $x$  为对数剂量， $t$  为给药后的时间。则该药的量—效关系和时—效关系可分别由

$$\hat{y} = a_d + b_d x \quad (1)$$

及 
$$\hat{y} = a_t + b_t t \quad (2)$$

表达。将(1)(2)两式解联立方程得

$$a_d + b_d x = a_t + b_t t \quad (3)$$

整理后得时—量关系的表达式为

$$x = \frac{a_t - a_d}{b_d} + \frac{b_t}{b_d} t \quad (4)$$

由(4)式看出时—量曲线的斜率  $b = b_t/b_d$ ，又知在药代动力学中消除速率常数  $k = -\ln 10 \cdot b$ ，药物的消除半衰期  $t_{1/2} = \frac{-\ln 0.5}{k}$  <sup>(4)</sup>

故 
$$t_{1/2(ED)} = \frac{-\ln 0.5}{-\ln 10 \cdot b_t/b_d} = -0.3010 b_d/b_t$$

可略为  $t_{1/2(ED)} = -0.301 b_d/b_t$

## 讨 论

由本文实验结果看出，用  $\hat{y} = a_d + b_d x$  及  $\hat{y} = a_t + b_t t$  分别来表达青蒿素对鼠疟模型肌注给药的量—效关系和时—效关系，是能够成立的。因而依该两式为基础推导出的时—量关系式及效量半衰期的表达式也应能成立。实践表明用该式对青蒿素肌注给药计算的结果，与由药代动力学方法测定的结果基本一致。

钮心懿等曾对青蒿素进行了药代动力学研究<sup>(5)</sup>。本文计算的  $t_{1/2(ED)}$  值(3.34 h)，较血浓半衰期 ( $t_{1/2\beta} = 30.13 \text{ min} \approx 0.5 \text{ h}$ ) 显著延长，但与其以青蒿素 15 mg/kg 对大鼠肌注后，在肌注部位测得的药物消失半衰期(3.85 h)相近。由于青蒿素不溶于水，我们未能制成适当的静注剂型，因此仅进行了肌注实验。钮心懿等的研究表明，青蒿素在肌注部位的消失为一级动力学过程。假设肌肉无代谢青蒿素的作用，即青蒿素肌注后全部以原形吸收，则由肌注部位的药物消失半衰期推知，其吸收速率常数  $k_a$  为  $0.003 \text{ min}^{-1}$  (与以上计算的  $k$  值一致)，远远小于  $k_{10}$  ( $0.105 \text{ min}^{-1}$ )。由此可见其体内药量的消除过程，主要受吸收速率常数  $k_a$  的控制，即在此情况下吸收速率常数  $k_a$  与体内药量的消除速率常数  $k$  近似，肌注部位的药物消失半衰期就基本上反映体内药量消除的半衰期，因此本文推算的结果与肌注部位的药物消失半衰期相近。

Gibaldi 指出，许多药物和化学品的作用强度对剂量、血药浓度或体内药量的对数作图，能得到一条经典的“s”形曲线。最常见的情况是，这种曲线至少在相当于最大作用强度的 20~80% 这一范围内呈现极规则的线性。这一线性关系可表示为  $E = m \log C + e$  (或  $E = m \log X + e$ ) Gibaldi 并依此式结合药代动力学公式推导出时—效曲线的表达式为

$$E = E_0 - \frac{mk}{2.303} t \quad (6)$$

式中  $E$  为任一时间的的作用强度， $E_0$  为药物静注后当即的作用强度， $m$  为量—效曲线的斜率，与(1)式中的  $b_d$  相同， $k$  为药物的表观一级消除速率常数，2.303 为一常数，系由  $\ln 10$  转换而来的近似值， $t$  为给药后的时间。若以  $b_d$ 、 $\ln 10$  分别代替  $m$  及 2.303，则该式可表示为

$$E = E_0 + \left( -\frac{b_d k}{\ln 10} \right) t$$

式中  $E_0$ ； $-\frac{b_d k}{\ln 10}$ ； $t$  及  $E$  分别为该时—效曲线的截距、斜率、给药后的间隔时间及药效的

估计值, 与(2)式中的  $a_i$ ;  $b_i$ ;  $t$  及  $\hat{y}$  一一对应, 因而  $-\frac{b_d k}{\ln 10}$  可用  $b_i$  表示, 即  $b_i = -\frac{b_d k}{\ln 10}$  整理

后得  $k = -\ln 10 b_i / b_d$  从而推出  $t_{1/2(ED)} = \frac{-\ln 0.5}{k} = \frac{-\ln 0.5}{-\ln 10 b_i / b_d} = -0.301 b_d / b_i$  由以上分析

看出, 本文从实验中得出的时-效关系式, 与 Gibaldi 依药物的量-效关系式和时间-药浓关系式推导出的时-效关系式基本一致。且对 Gibaldi 的时-效式进一步推导, 也可得出  $t_{1/2(ED)} = -0.301 b_d / b_i$  的关系式, 与本文推导的结果完全一致。因而认为该式不仅适用于青蒿素, 也可试用于求其他药物的效量半衰期。但在进行时-效实验时, 应注意剂量的选择, 以对数剂量-反应率曲线的直线段中的高剂量 (通常为  $ED_{80}$ ) 为宜。本文在实验中选择的剂量偏高, 因而误差也较大些。

关于药物的半衰期有种种, 常见的有血药浓度半衰期、生物半衰期 (药物效应下降一半的时间)<sup>(7)</sup> 等, 均以  $t_{1/2}$  表示。本文是通过药效动力学参数估算体内有效药量的半衰期, 与上述两种情况都既有联系又不完全相同。为了与前两种半衰期相区别, 本文将体内有效药量的半衰期称为“效量半衰期”, 以  $t_{1/2(ED)}$  表示。此处所说的效量, 是指原形药物及其具有相同药理效应的所有代谢产物的总量, 且其代谢产物的量, 是以原形药物的等效量表示的。如果药物是通过直接作用于效应部位而起作用的, 且其代谢产物完全失去了母体药物的药理效应, 其效应部位属于药代动力学模型的中央室时, 在静注给药时其  $t_{1/2(ED)}$  值可能与血浓半衰期基本一致。在上述条件中, 如果仅给药途径不同 (非静脉给药), 其他条件都完全相同时, 其  $t_{1/2(ED)}$  值可能较血浓半衰期延长, 其延长的程度与在药代动力学中该药的吸收速率常数  $k_a$  与消除速率常数  $k$  的比值有关, 当  $k_a \gg k$  时, 其  $t_{1/2(ED)}$  值可能接近血浓半衰期, 当  $k_a \ll k$  时  $t_{1/2(ED)}$  值可能与用药部位的药物消失半衰期相近。如该药的效应部位属于药代动力学模型中的外周室时, 或其某种代谢产物也有与母体药物相同的药理效应时, 则其  $t_{1/2(ED)}$  值也大于原形药物的血浓半衰期。

虽然  $t_{1/2(ED)}$  值与血浓半衰期并不完全一致, 但仍不失其实用价值。因为药物的治疗价值多取决于其药效动力学的作用。用该法对药物既进行了药效动力学的研究, 又能估算其体内有效药量的半衰期, 对于指导临床合理用药具有重要意义, 特别是对一些检出的灵敏度较低的药物, 及一些有效成分尚未探明的中草药, 药代动力学的研究难以进行, 其药效动力学的研究及  $t_{1/2(ED)}$  的估算对于指导临床合理用药就显得更为重要。另外, 对于一些治疗窗带较窄的药物, 如果其代谢产物也有母体的药理效应时, 单依其血浓半衰期的计算来指导临床用药有导致蓄积中毒的危险, 如参考其效量半衰期制订给药方案则较稳妥。

致谢 本文承蒙山东医学院吴葆杰教授及本所张培德、魏振兴副研究员审阅并蒙田樱、周曙明同志提出宝贵意见。

## 参 考 文 献

1. 李成韶, 杜以兰. 根据青蒿素药效半衰期制订给药方案的探讨. 药学报 1984; 19:410
2. 李成韶, 杜以兰. 青蒿素药效动力学分析. 山东中医学院学报 待发表.
3. Peters W. Drug resistance in plasmodium berghei Vincke and Lips. *Exper Parasit* 1965; 17:80
4. Gibaldi M and Perrier D. 药物动力学 (朱家璧译). 第1版. 北京: 科学出版社, 1981:2~5.
5. NIU XinYi, et al. Metabolic Fate of Qinghaosu in Rats; A new TLC Densitometric Method for Its Determination in Biological Material. *Eur J Drug Metab Pharmacok* 1985; 10:55~59.
6. Gibaldi M and Perrier D. 药物动力学 (朱家璧译). 第1版. 北京: 科学出版社, 1981:197.
7. 孙家钧. 时效关系及时量关系. 中山医学院主编. 药理学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1981:24.

## A FORMULA FOR ESTIMATING HALF-LIFE OF DRUG

LI Cheng-Shao and DU Yi-Lan

*(Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of Shandong Province, Jinan)*

**ABSTRACT** In the study of qinghaosu against malaria, a formula for estimating half-life of the drug may be derived from two mathematical expressions based on the linear relationship of the dose-effect and the time-effect. The formula is

$$t_{1/2(ED)} = -0.3010b_d/b_t.$$

where  $t_{1/2(ED)}$  is half-life of effective dose,  $b_d$  and  $b_t$  are the slopes of the dose-effect and the time-effect curves, respectively. The effective dose means the total dose of the unchanged drug and its metabolite(s) which is equivalent to the original drug. On certain conditions, the formula may also be used to estimate the half-life of other drugs. In this paper the relationship between the half-life of effective dose and the half-life of plasma concentration of drug was discussed, and the application value of the formula was also assessed.

**Key words**  $T_{1/2(ED)}$ ; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics; Antimalaria drug; Qinghaosu