

# 第二章 药物代谢动力学

(pharmacokinetic  
s)

主讲：李进霞

# 内容:

- ❖ 药物分子的跨膜转运
- ❖ 药物的体内过程
- ❖ 房室模型
- ❖ 药物消除动力学
- ❖ 体内药物的药量-时间关系
- ❖ 药动学参数
- ❖ 药物的剂量设计和优化

# 药动学定义

- 研究机体对药物的作用处理过程及体内药物浓度的变化规律。
- (吸收、分布、代谢、排泄)。
- **即血液药物浓度随时间的变化规律。**

# 第一节 药物的转运

## ■转运(transport):

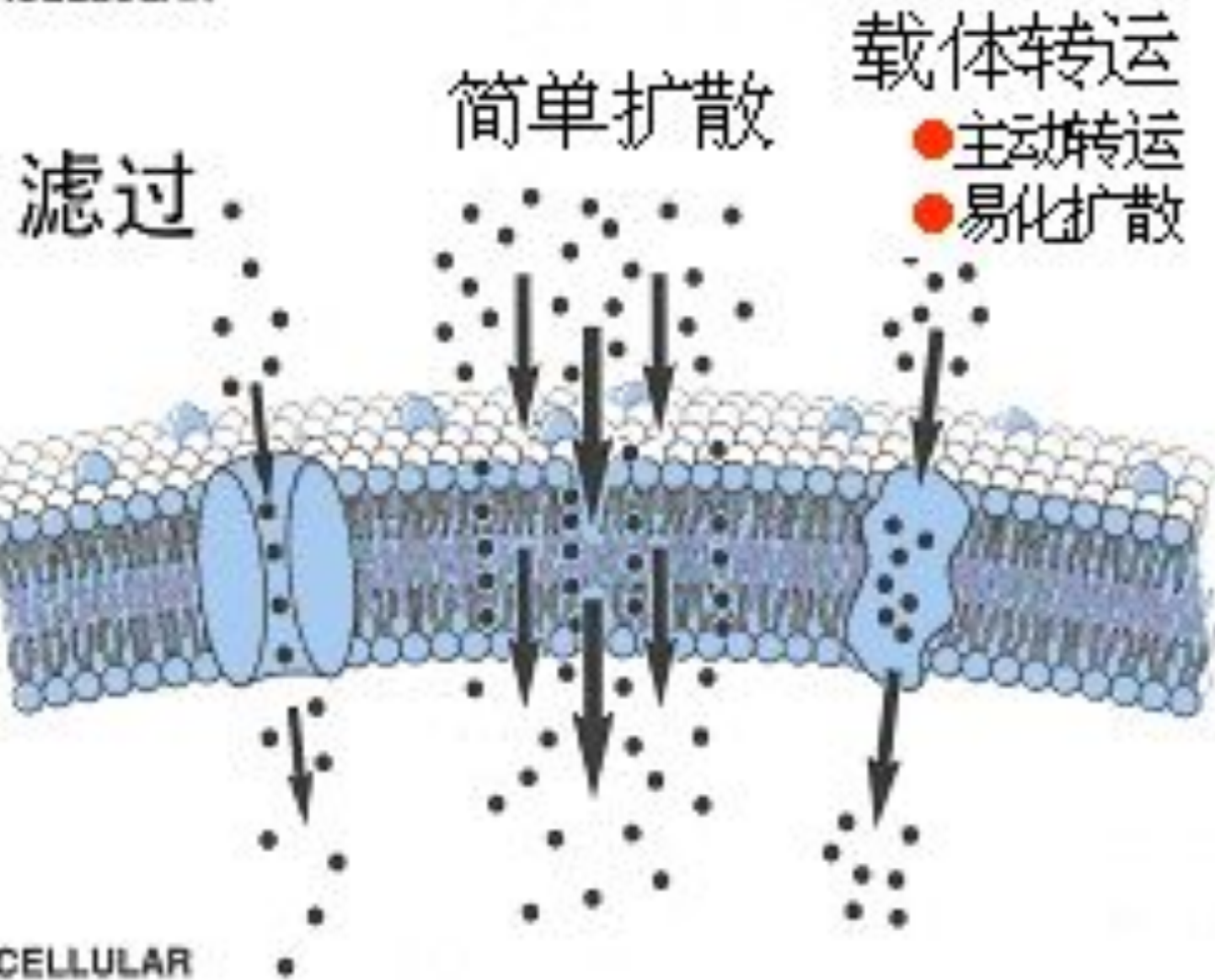
### ■一、定义:

- 药物在体内通过各种生物膜的过程。
- 亦称跨膜转运。

## ■二、转运方式

- 1、被动转运(passive transport)
- 2、主动转运(active transport)
- 3、易化扩散 (facilitated diffusion)

EXTRACELLULAR



## (一) 被动转运:(passive transport)

顺浓度差不耗能、不需要载体、

无竞争性抑制

## 1、滤过扩散(filtration):

分子量小的、水溶性的物质在流体静压或渗透压的作用下，通过水膜孔[水性信道(*aqueous channel*)]的转运。

如肾小球的滤过。



## 2、简单扩散(**simple diffusion**)

**脂溶性药物直接溶于细胞膜脂质层而通过**  
也叫脂溶扩散，药物根据其脂溶性通过  
双分子层脂膜，扩散进入血液或组织中。

# 简单扩散

## 影响扩散速度的因素

- 1.膜两侧的浓度差
- 2.药物的性质（分子量、脂溶性、极性、酸碱度）
- 3.离子化程度（大多数药物是弱酸或弱碱，在体内以离子型和非离子型两种形式存在）。

## 离子障(*ion trapping*)

非离子型的药物可以自由穿透生物膜，离子型的药物就被限制在膜的一侧，这种现象称为**离子障**。

Handerson-Hasselbalch公式。

# 脂溶扩散的计算

## 弱酸性药物



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

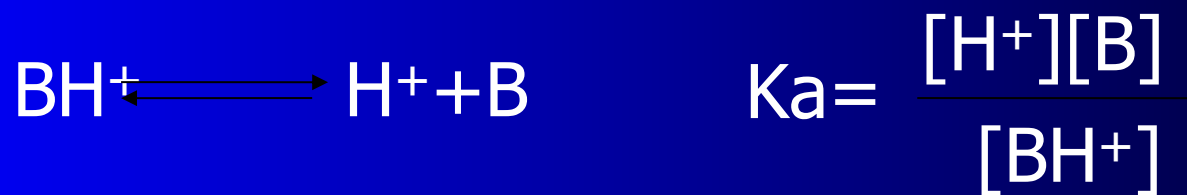
$K_a$ 表示解离常数  
 $K_a$ 有负指数，使用不方便，用其负对数来表示。  
 $-\log$ 用P来表示。

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

$$\text{p}K_a = \text{pH} - \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad 10^{\text{pH} - \text{p}K_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$\text{p}K_a$ 表示解离常数的负对数，也是弱酸性药物溶液在50%解离时的PH值，各药有固定的 $\text{p}K_a$

# 弱碱性药物



$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a = pH - \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad 10^{pK_a - pH} = \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

举例：

已知丙磺舒是弱酸性药物，其pKa为3.4，请计算。

胃液PH=1.4， 血液PH=7.4

$10^{\text{PH}-\text{pKa}}=1.4-3.4=10^{-2}=0.01$  在胃解离大约1%

$10^{\text{PH}-\text{pKa}}=7.4-3.4=10^4=10000$  在血液解离大约99.99%

实际意义：

弱酸性药物在胃酸性环境中  
不容易解离，容易吸收；

弱酸性药物在碱性环境中  
容易解离，不容易吸收；

弱碱性药物在胃酸性环境中容易解离，  
不容易吸收；

弱碱性药物在碱性环境中不容易  
解离，容易吸收。



酸酸碱碱容易转运，易吸收，不易排泄

酸碱碱酸不易转运，不易吸收，易排泄。

由于生物膜二侧PH不同，

弱酸性药物容易由酸侧移向碱侧

弱碱性药物容易由碱侧移向酸侧；

扩散平衡后

弱酸性药物在碱侧的浓度大于酸侧

（在细胞外液浓度高于细胞内液）

弱碱性药物在酸侧的浓度大于碱侧

（在细胞内液浓度高于细胞外液）

生物碱容易由乳汁和胃液排泄

中毒后注意洗胃！



弱酸性药物容易在胃吸收( $\text{pH}=0.9-1.5$ )

弱碱性药物容易在肠吸收( $\text{pH}=7.6$ )

---

但药物的主要吸收部位在小肠（停留时间长、溶解好、吸收面积大、血流丰富）等。

$\text{pKa}$ 大于7.5的弱酸性药物（异戊巴比妥  
 $\text{pKa} = 7.9$ ）， $\text{pKa}$ 小于4的弱碱性药物

（安定 $\text{pKa}=3.3$ ）在胃肠的 $\text{pH}$ 范围内基本都是非离子型，吸收快而完全。

## 二、载体转运：*(carrier-mediated transport)*

许多细胞膜上具有特殊的跨膜蛋白，在细胞膜一侧可以与药物、生理物质结合，发生构型改变，在细胞膜的另一侧将药物或生理物质释放出来。

载体：跨膜蛋白 (*trans-membrane protein*)

特点：选择性 (*selectivity*)

饱和性 (*saturation*)

竞争性 (*competition*)

方式：1、主动转运（耗能、逆电化学差）

2、易化扩散

## 1. 主动转运:

逆浓度差（上山），耗能，需载体，有饱和性和竞争性抑制。

如5- FU，甲基多巴等经主动转运方式吸收。

与药物在体内的分布，肾排泄（肾小管分泌）关系密切。



## 2. 易化扩散:

可以加快药物的转运速率，需载体，有选择性饱和性、竞争抑制现象。

如葡萄糖的吸收。

维生素B12在胃肠道吸收。

# 第二节药物的体内过程

- ❖ 吸收(absorption)
- ❖ 分布(distribution)
- ❖ 代谢(metabolism)
- ❖ 排泄(excretion)

# 一、吸收：

药物从用药部位进入血液循环的过程

吸收的速度和量

影响药物作用的快慢与强弱

■影响吸收的因素：

1、药物的理化性质

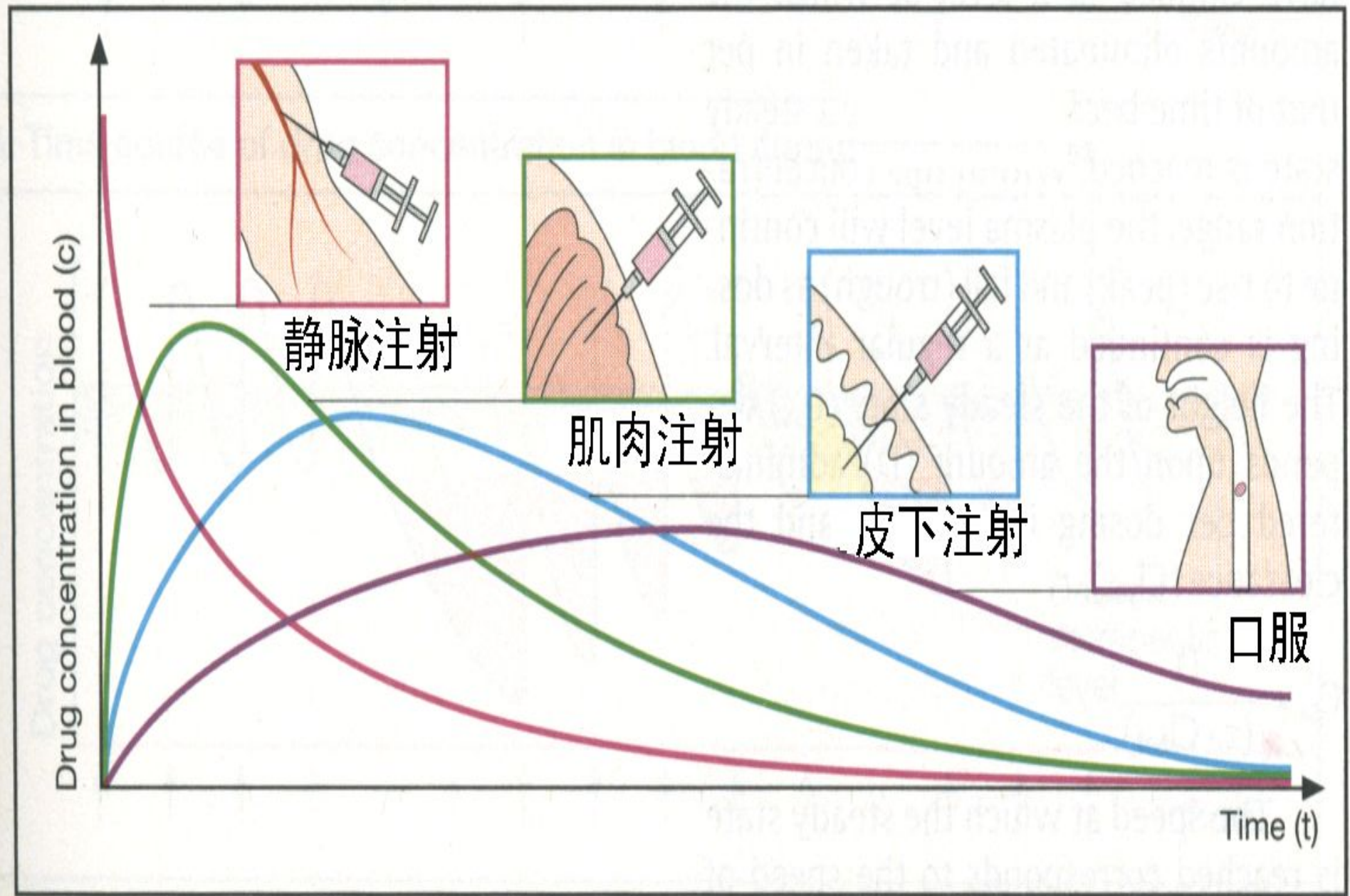
剂型

解离度

分子量

脂溶性

# 给药途径



## 2. 给药途径

胃肠给药

- 口服 (per os, Po)
- 舌下 (sublingual)
- 直肠 (per rectum)

呼吸道给药

经皮给药 (transdermal)

注射  
给药

- 静脉注射 (intravenous injection, iv)
- 肌肉注射 (intramuscular injection, im)
- 皮下注射 (subcutaneous injection, sc)
- 动脉注射 (intra-arterial, ia)

### 3. 首关消除：（first pass elimination）

某些口服药物经过肠粘膜吸收以后，通过门静脉进入肝脏，有些药物在首次通过肝脏时，就被灭活代谢，进入体循环的药量减少。

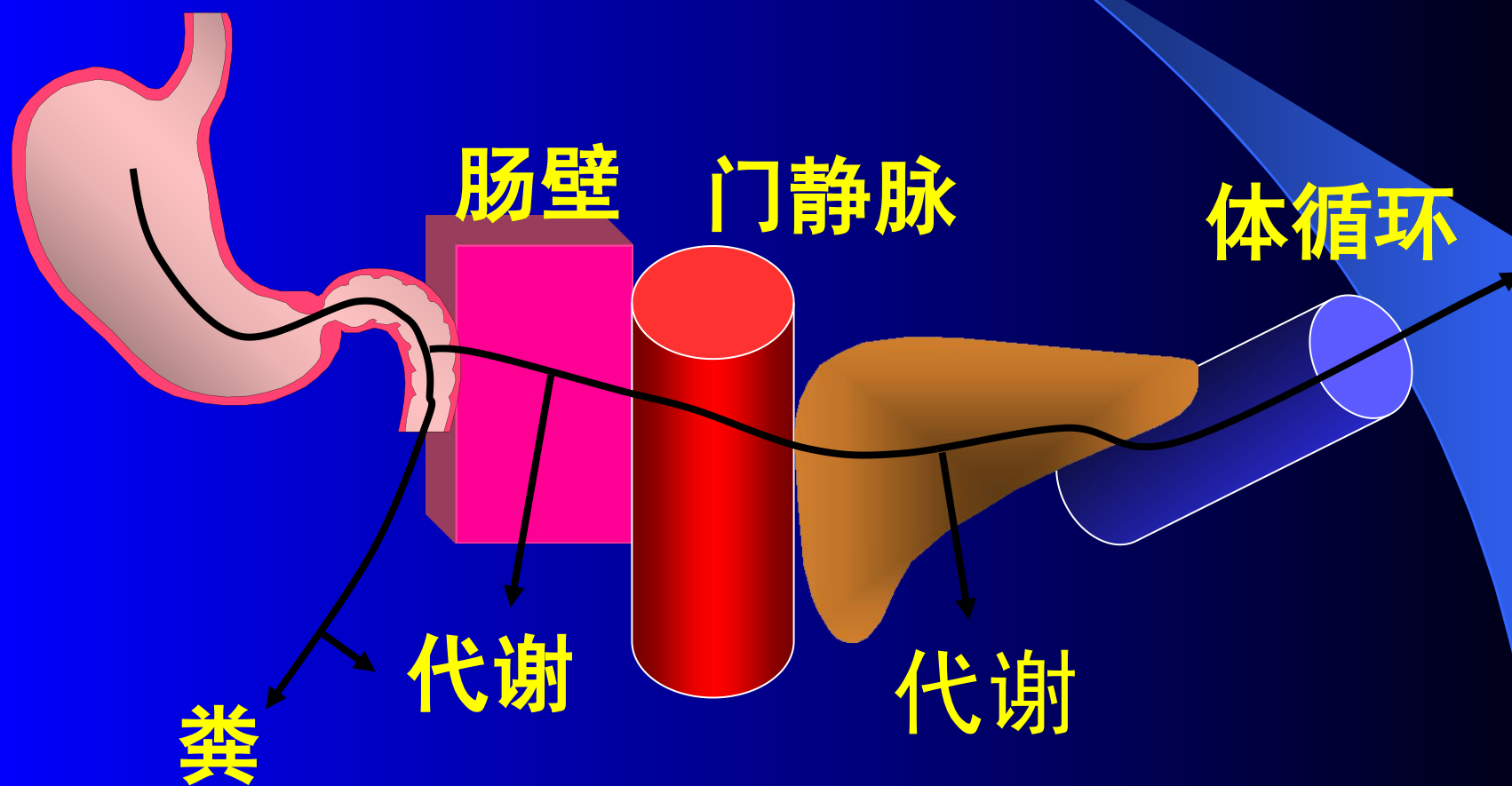
也称：首关代谢 (*first pass metabolism*)

第一关卡效应 (*first pass effect*)

舌下给药与直肠给药避免

如硝酸甘油。

# 首关消除 (first pass elimination)





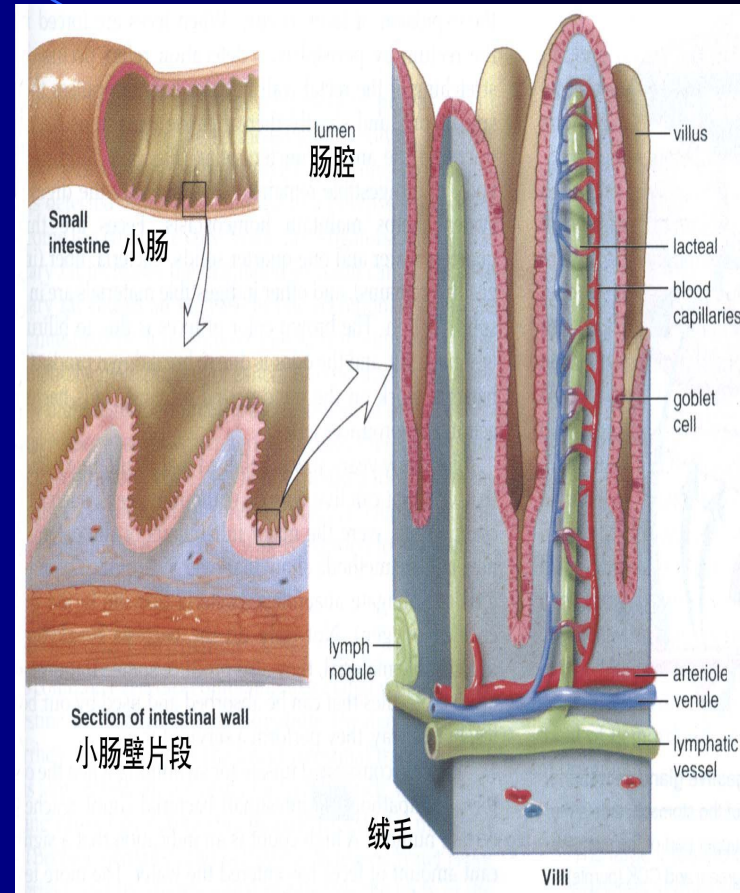
## 4. 吸收环境:

(1) 胃排空时间:

(2) 肠蠕动:

(3) 肠道PH:

(4) 病理状态:



## 二、分布(distribution)

药物由血液循环转到机体各组织（靶器官）的过程叫分布。药物在体内的分布是不均匀的。

药物在血浆中的形式:

- 1、游离型药物 (*free drug*)
- 2、结合型药物 (*bound drug*)

酸性药物主要和白蛋白结合

碱性药物还与脂蛋白、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白结合。

特点: 分子量变大、不易经过生物膜转运  
(不易分布、代谢、排泄)、暂时失去活性。

可逆性, 特异性低, 置换现象



特点:

(1)可逆性

(2)饱和性

(3)竞争性抑制

## 2.药物与组织的亲和力:

### 再分布: (redistribution)

脂溶性高的药物吸收以后, 首先进入血流多的脑组织发挥作用, 然后向血流少的脂肪组织进行转移, 并进行储存, 这种现象叫药物的再分布。

如硫喷妥钠。

### 3.药物的理化特性与局部血流量:

小分子药物容易通过生物膜:

如右旋糖酐

(高分子、中分子、低分子、  
小分子)

## 4. 血脑屏障:

**(blood-brain barrier, B.B.B)**

内皮细胞紧密相连、无间隙，毛细血管外包围着星状胶质细胞，形成了血浆与脑脊液之间的屏障。

甘露醇、高血压、炎症可改变BBB的通透性。



## 5.胎盘屏障：（placenta barrier）

胎盘绒毛与子宫血窦之间的屏障

事实上与一般毛细血管无差别（简单扩散）

孕妇禁用对胎儿毒性大或致畸的药物

## 6.血眼屏障：（blood-eye barrier）

药物很难从血液进入房水、晶状体、玻璃体，故眼科用药多采用局部用药。

三、代谢 (metabolism) :

也叫生物转化 (biotrans formation)

药物在生物体内发生的化学变化。

药物的起效取决于药物的吸收与分布，但作用终止则取决于药物的消除。消除药物的方式有两种，一种是代谢一种是排泄，代谢是药物在体内消除的重要途径。

## 一、代谢的结果：

- 1、极性增大、水溶性增强。
- 2、大多数活性降低或消失（称为灭活）
- 3、少数活性不变或形成活性代谢产物（活化）
- 4、大多数毒性降低、消失。（解毒）
- 5、少数毒性增强。

## 二、药物代谢的部位：

**肝脏**是最主要的药物代谢器官

胃肠道、肺、皮肤、肾也有药物代谢作用

**药酶：**催化药物代谢的酶

**肝药酶：**存在于肝脏中催化药物代谢的酶

*肝脏微粒体和线粒体细胞色素P-450酶系统*

大多数药物是通过特异性细胞酶催化的，也有一部分可以不经过酶促自动发生。

在亚细胞水平，这些酶可能位于内质网、线粒体、胞质液、溶酶体、核膜和质膜上。



## 三、生物转化的步骤:

### 1. I相 (**phase I**) 反应:

- (1) 氧化 (**oxidation**)
- (2) 还原 (**reduction**)
- (3) 水解 (**hydrolysis**) :

通过引入或脱去功能基团（**-OH**，**-NH<sub>2</sub>**，**-SH**）使大部分原形药生成极性增高的代谢产物，不再产生药理作用（这些代谢产物多无活性），但也有一些代谢产物仍然具有活性。

## (1) 氧化 (oxidation) :

巴比妥羟化后失活、去甲肾上腺素脱氨后灭活；环磷酰胺氧化裂环生成醛磷酰胺，在肿瘤细胞内分解出磷酰胺氮芥发挥作用；乙醇氧化后形成乙醛，毒性加大。

## (2) 还原 (**reduction**) :

如水合氯醛还原为三氯乙醇。

### (3) 水解 (hydrolysis) :

体内许多重要的酶有水解作用，如酯酶-普鲁卡因被酯酶水解失活，阿司匹林被酯酶水解生成水杨酸，水杨酸仍然有很高的活性。

## 2. II相（ **phase II** ）反应：

结合（conjugation）：

一般经 I 相的代谢物还与体内葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等结合，其结合物大部分经尿排泄。

大部分药物的代谢是经过 I 相和 II 相反应先后连续进行的。但**异烟肼**例外。

**乙酰化**：异烟肼代谢时，先由其结构中的酰肼部分经 II 相反应（乙酰化）生成氮位乙酰基结合物（**N-乙酰异烟肼**），然后再进行 I 相反应（水解），生成肝脏毒性代谢产物乙酰肼和乙酸。

## 四、肝药酶:

肝脏微粒体细胞色素P-450酶系统

(cytochrome  $P_{450}$  CYP)

**特点:** 活性有限, 个体差异大, 年龄、营养状态、疾病以及药物均可影响酶的活性。



# 1. 肝药酶诱导剂:

(enzyme inducers)

酶的合成增加、活性增加、降解减慢，  
使底物药物的代谢速率加快。

(巴比妥类、苯妥英钠)

## 2. 肝药酶抑制剂:

(enzyme inhibitors)

酶的合成减慢、活性降低、降解加快,

使底物药物的代谢速率减慢。

(西米替丁)

**CYP**是一个超家族

依次分为家族、亚家族、酶个体。

❖ 现已查明

❖ CYP3和CYP2C与药物代谢有关。

CYP2D6和CYP2C酶的活性和水平个体差异大。

❖ 据统计，约有**1/3**药物可被**CYP3A4**代谢。

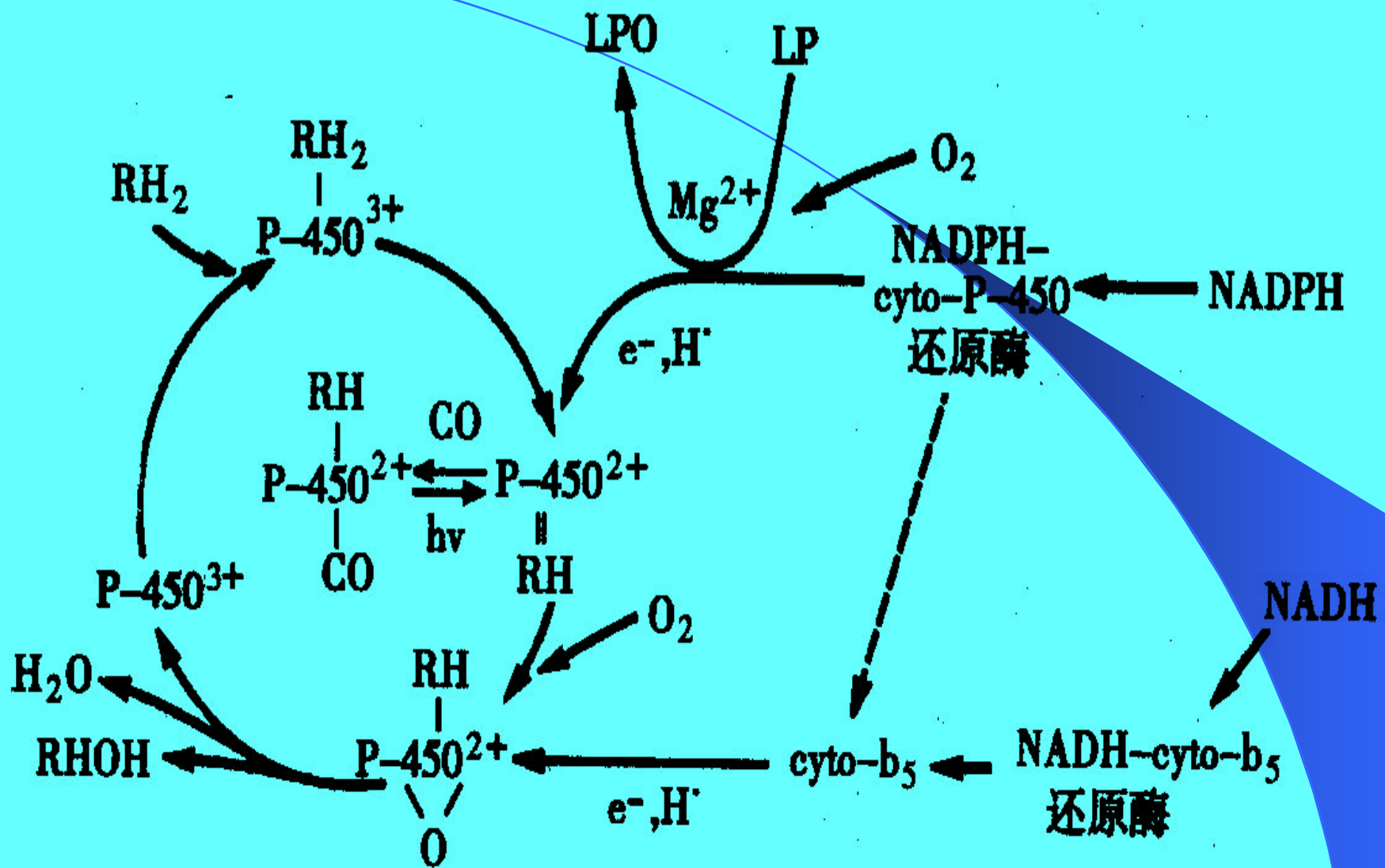


图 3-1 细胞色素 P-450 酶系统对药物氧化过程示意图

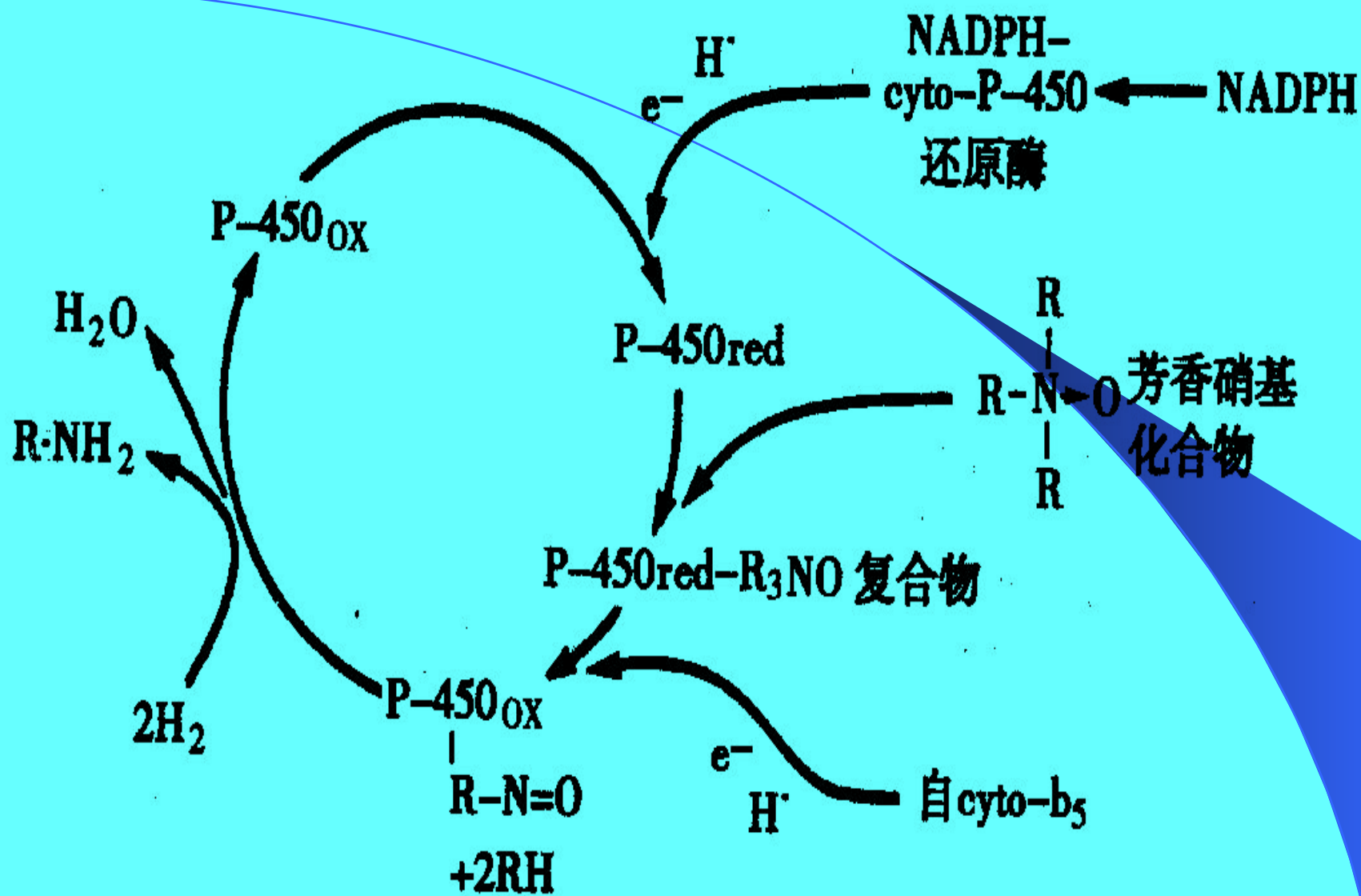


图 3-2 细胞色素 P-450 酶系统对药物还原过程示意图

## 四、排泄(excretion)

排泄是药物的原形或其代  
谢产物排出体外过程

## ■排泄的主要器官是肾脏

大多数药物的排泄属于被动转运，少数药物的排泄属于主动转运。其中肾最为重要。

主动分泌  
(Active Secretion)

被动重吸收  
(Passive reabsorption)

滤过  
(Filtration)



# Kidney



## (一) 肾脏排泄

➤ 1. 肾小球滤过：属于**被动转运**。

➤ 肾小球毛细血管膜的通透性较大，除了与血浆蛋白结合的药物外，游离型及其代谢物均可由肾小球滤过进入肾小管腔。

## 2. 肾小管分泌：属于主动转运

➤ 药物经近曲或远曲小管分泌到肾小管而排出。

➤ 弱酸类通道

➤ 弱碱类通道

- 肾小管细胞存在二种非特异性转运机制，弱酸类通道和弱碱类通道，分别分泌阴离子（酸性药物离子）和阳离子（碱性药物离子）。
- 同类药物之间存在着竞争性抑制。

例如：

**丙磺舒和青霉素**都是弱酸性药物，如果二药合用，丙磺舒可以与青霉素竞争弱酸类通道，使青霉素排泄减少，血药浓度增高，疗效增强。

如果丙磺舒与**PAS**、头孢噻啶合用反使毒性增强。

噻嗪类利尿药、水杨酸盐、保泰松等可以与尿酸竞争肾小管分泌，引起高尿酸血症，促使痛风发作。

### 3. 肾小管重吸收：属于被动转运。

药物可由肾小管腔向血浆转运  
(重吸收)。

转运速度与药物的脂溶性、极性和酸碱度有关。

脂溶性高、极性小、非解离型药物容易被肾小管重吸收，排泄缓慢；

反之脂溶性低、极性大、解离型药物不容易被肾小管重吸收，排泄加快。

## ■ 影响排泄的因素:

■ **1. 肾功能:** 链霉素等药可以损害肾，用药时应注意，肾功能不良时宜减少用药剂量并慎用在肾排泄的药物。

■ **2. 肾血流量:** 减少时，药物的排泄减少。

### ■3.尿液的pH值:

尿液的PH决定药物的解离度，影响药物的排泄。

**弱酸性药物**在碱性尿中解离的多，重吸收的少，排泄的多。

**弱酸性药物**在酸性尿中解离的少，重吸收的多，排泄的少。



弱碱性药物在酸性尿中解离的多，重吸收的少，排泄的多。

弱碱性药物在碱性尿中解离的少，重吸收的多，排泄的少。

根据这一规律，可以改变药物的排泄速度，用于解毒或增强疗效。

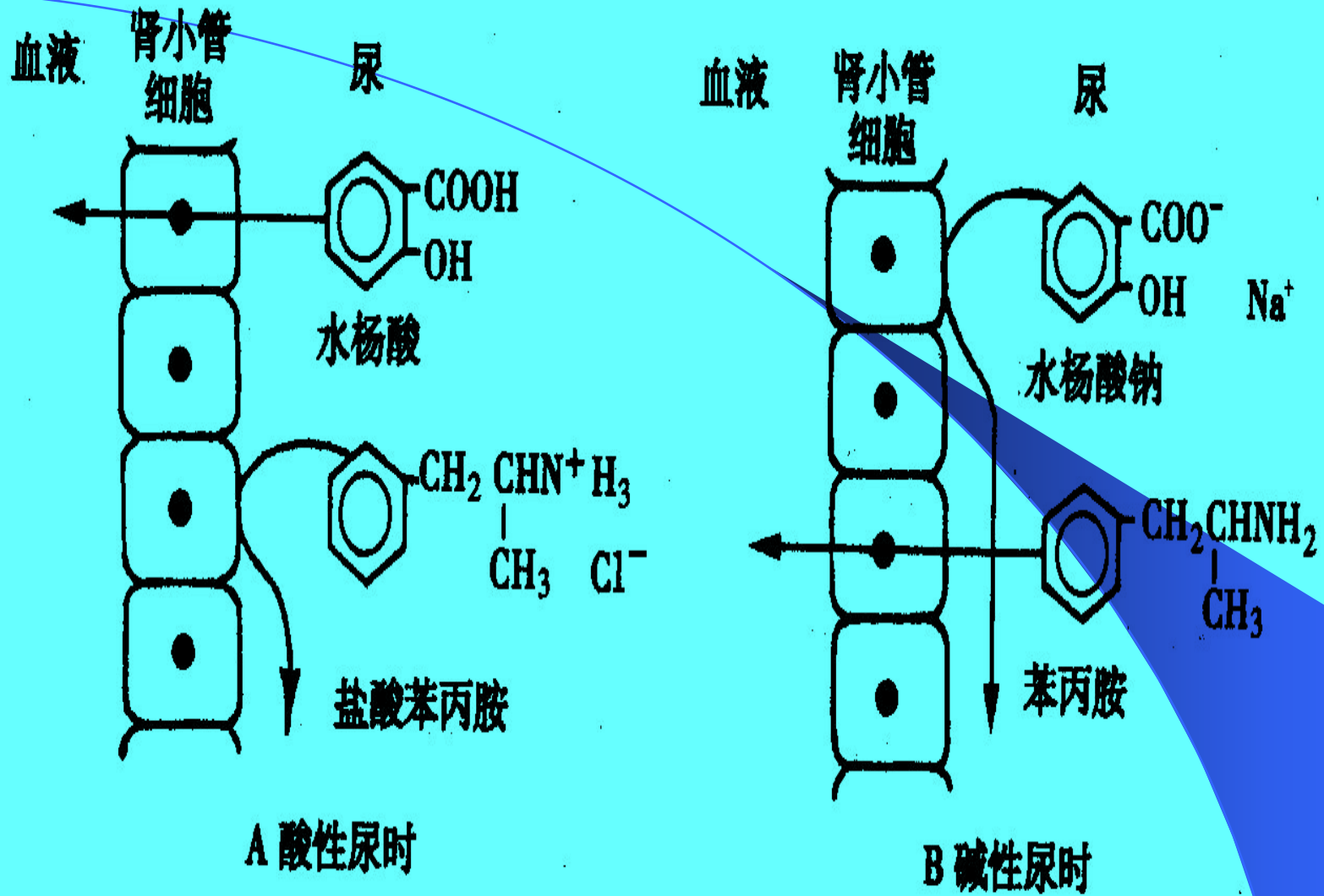
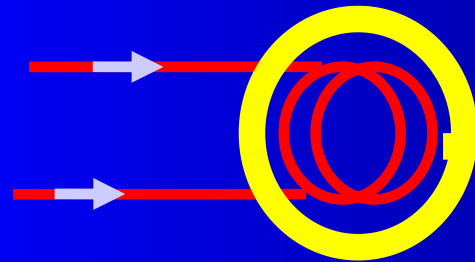


图 3-3 尿液酸碱度对弱酸性(水杨酸)及弱碱性(苯丙胺)药物在肾小管内再吸收的影响

# Kidney

肾小球滤过率 (GFR)

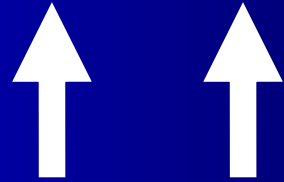
125ml/min



血浆流量

650ml/min

滤过



酸性 碱性

主动分泌

尿

1ml/min



99%的H<sub>2</sub>O  
和脂溶性药物

重吸收

## (二) 消化道排泄

### ■ 1. 胃:

■ 当碱性药物在血内浓度增高时，消化道的排泄非常重要。如大量用吗啡后，血内部分药物可以扩散入胃并解离，洗胃有利于清除胃内药物。

## ■ 2.胆汁排泄:

■ 许多药物及代谢物能从胆汁排泄，由胆道及胆总管进入肠腔，然后随粪便排泄。

■ 属主动转运过程分：酸性、碱性、中性三个通道。

■ 经胆道排泄的药物在胆道内浓度很高。如利福平、四环素、红霉素等有利于肝胆系统感染的治疗。

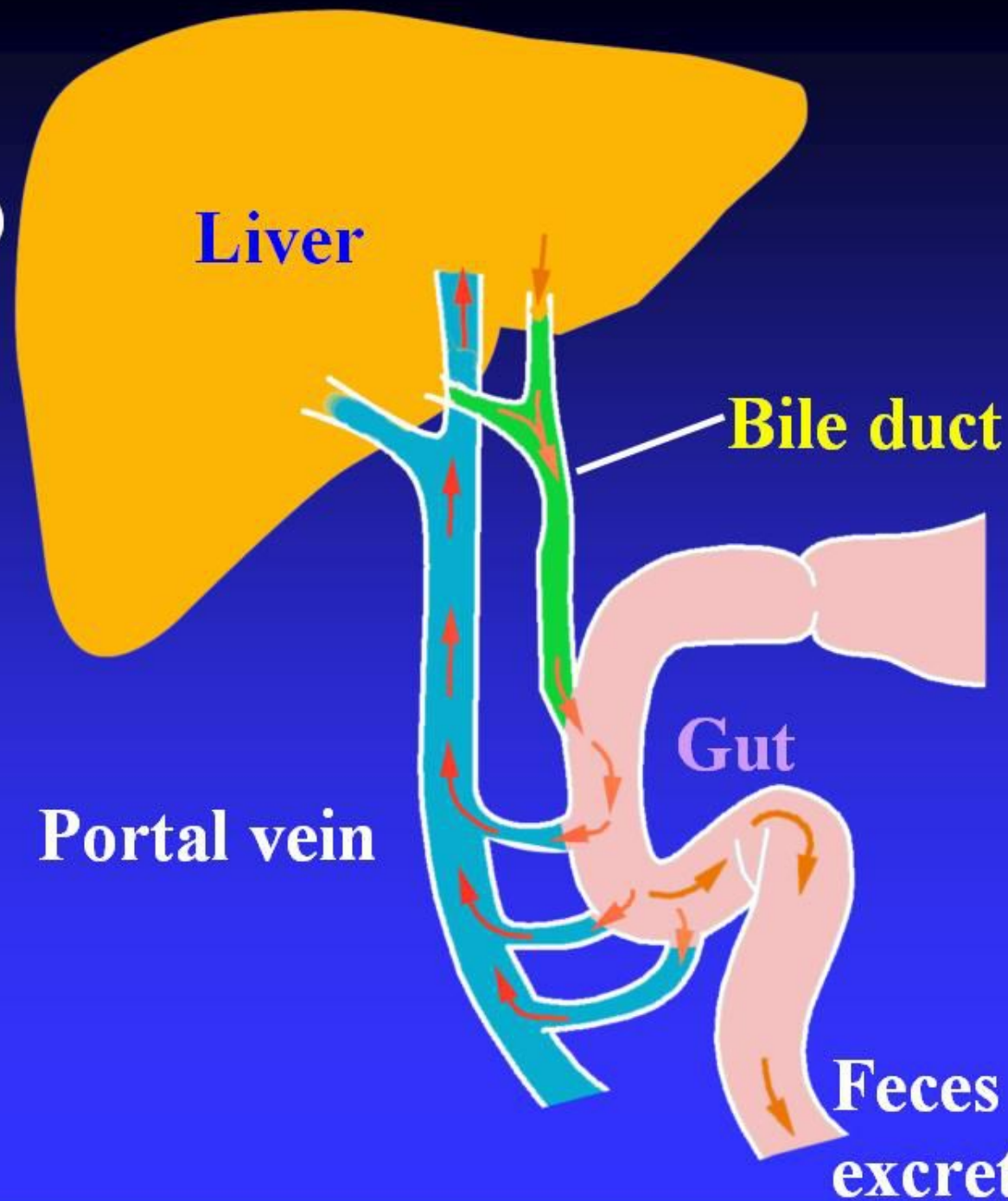
## 肝肠循环： (hepatoenteral circulation)

药物随胆汁到达十二指肠后，部分可重吸收进入血液循环，继续发挥作用。

这种肝脏、胆汁、小肠、血液间的循环称为肝肠循环。

有**肝肠循环**的药物作用维持时间可以明显延长，如**洋地黄毒苷**有部分肝肠循环，如果药物中毒后，注意中断其肝肠循环，加快从粪便中排泄（口服考来烯胺在肠内和洋地黄毒苷形成络合物）。

胆汁排泄  
(*biliary excretion*)  
和  
肝肠循环  
(*Enterohepatic  
recycling*)





## （三）其他途径排泄

➤ 1. 乳汁排泄：属于被动转运。

药物可自乳汁分泌，由于乳汁偏酸，弱碱性药物在乳汁内的浓度高于血浆浓度。如哺乳期妇女服用丙硫氧嘧啶，将抑制乳儿的甲状腺功能，母亲吸毒，乳儿出现反应；弱酸性药物也可经乳汁排泄，但浓度低于血浆浓度，所以哺乳期妇女用药应慎重。

## ➤ 2.腺体排泄:

某些药物可自唾液排除，其浓度与血浆浓度相平行。由于唾液标本易于采收，故可用于临床血药浓度检测。

某些药物可经汗腺排泄，如利福平。

## ➤ 3.肺的排泄:

气体和挥发性药物可以经过肺排泄。

#### ➤ 4. 头发和皮肤的排泄:

药物也可以经过头发和皮肤排泄，但量很少，以高度敏感的方法测定这些组织的有毒金属具有法医学意义。

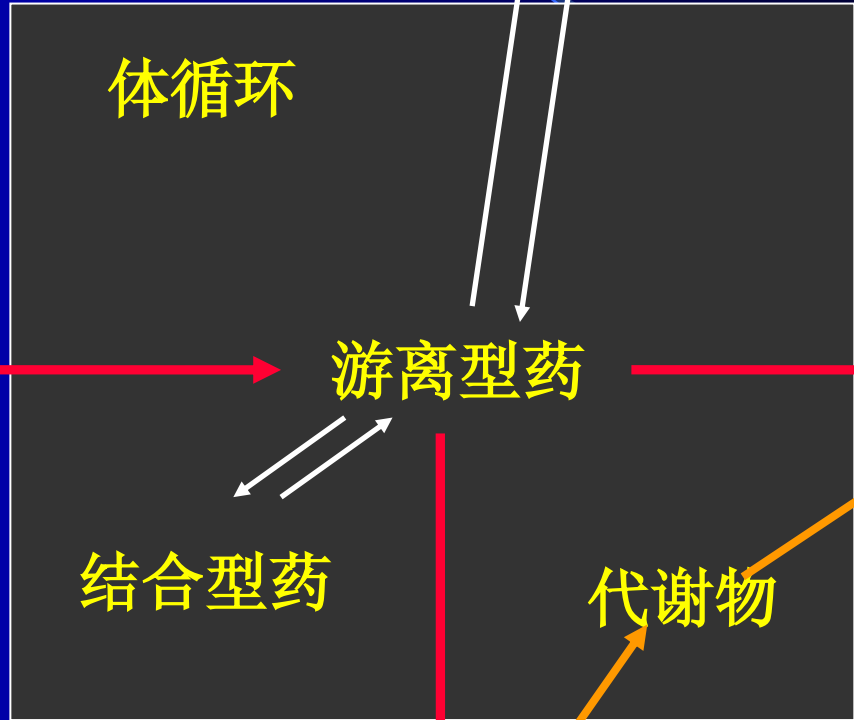
#### ➤ 5. 肠道的排泄:

经过肠道排泄的药物一般是难吸收的药物，如硫酸镁。

# 药物的体内过程

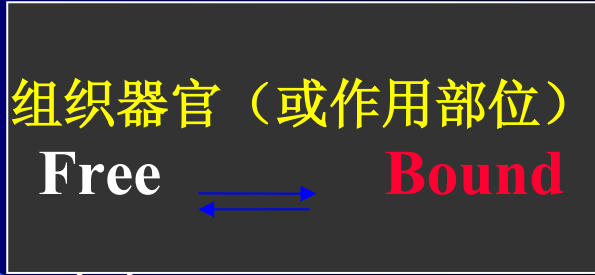
- 吸收
- 分布
- 代谢
- 排泄

吸收



生物转化

排泄



## 第三节：房室模型

■按药物的分布速度以数学的方法划分的药动学概念。

**房室：**体内药物转运速率相同的部位视为同一室

# 开放性房室系统

## 1. 开放性一室模型:

*(one-compartment open model)*

药物瞬时在体内各部位达到平衡

可看成是一室模型。

## 2. 开放性二室模型:

*(two-compartment open model)*

把机体设想为二室，大多数药物在体内的转运和分布符合二房室模型。

## (1) 中央室:

分布快的组织被看作中央室，如血液和血流充盈的器官（心、肝、脑、肺、肾）

药物首先进入**中央室**，迅速与血液  
中药物达到平衡（分布容积比较小）



## (2) 周边室:

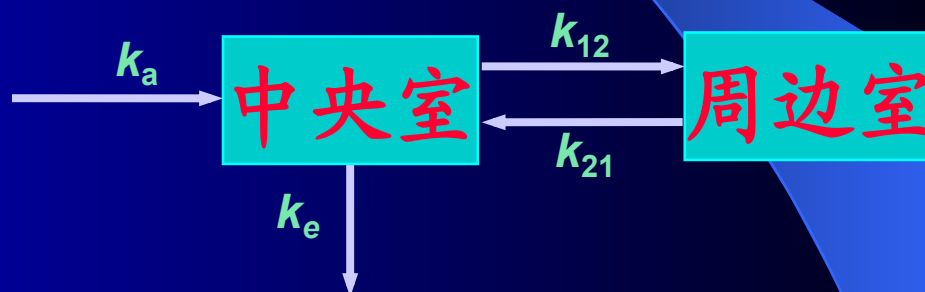
分布慢的组织被看作周边室，如脂肪、骨和肌肉组织

由于血流缓慢，药物分布速率也慢（分布容积比较大）

## 一室开放模型



## 二室开放模型



### 3. 三室模型:

如果转运到周边室的速率过程有明显的快慢之分，就成为三室模型。

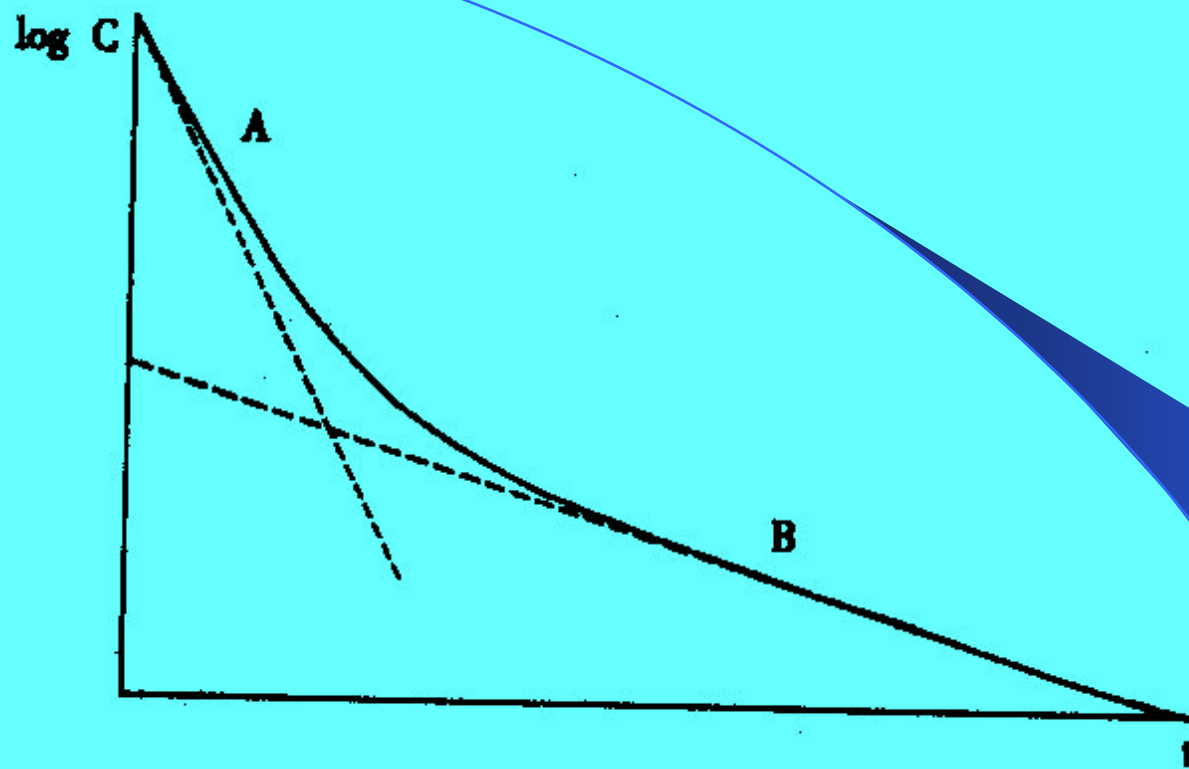


图 3-9 二房室模型时量曲线  
A. 分布相(实线)及分布曲线(虚线)  
B. 消除相(实线)与消除曲线(虚线)

药-时曲线呈双指数衰减  
分为分布相、消除相。

$$\diamond C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$\alpha$  为分布相速率常数，称分布速率常数

$\beta$  为消除相的速率常数，称消除速率常数

## 第四节 体内药量变化的时间过程

### 一、时效关系：

- (time – effect relationship)

药物效应随时间的推移发生的变化规律

## 二、时量关系

(time-concentration relationship)

血浆药物浓度随时间的推移发生的变化规律。

### ■三、时量关系曲线：

( time-concentration curve)

以横坐标表示时间，以纵坐标表示药物浓度，称为时量关系曲线，也叫药浓时间曲线，简称C—t曲线。



一般口服药物有三个明显的时相，即

**1.潜伏期**

**2.有效期**

**3.残留期**

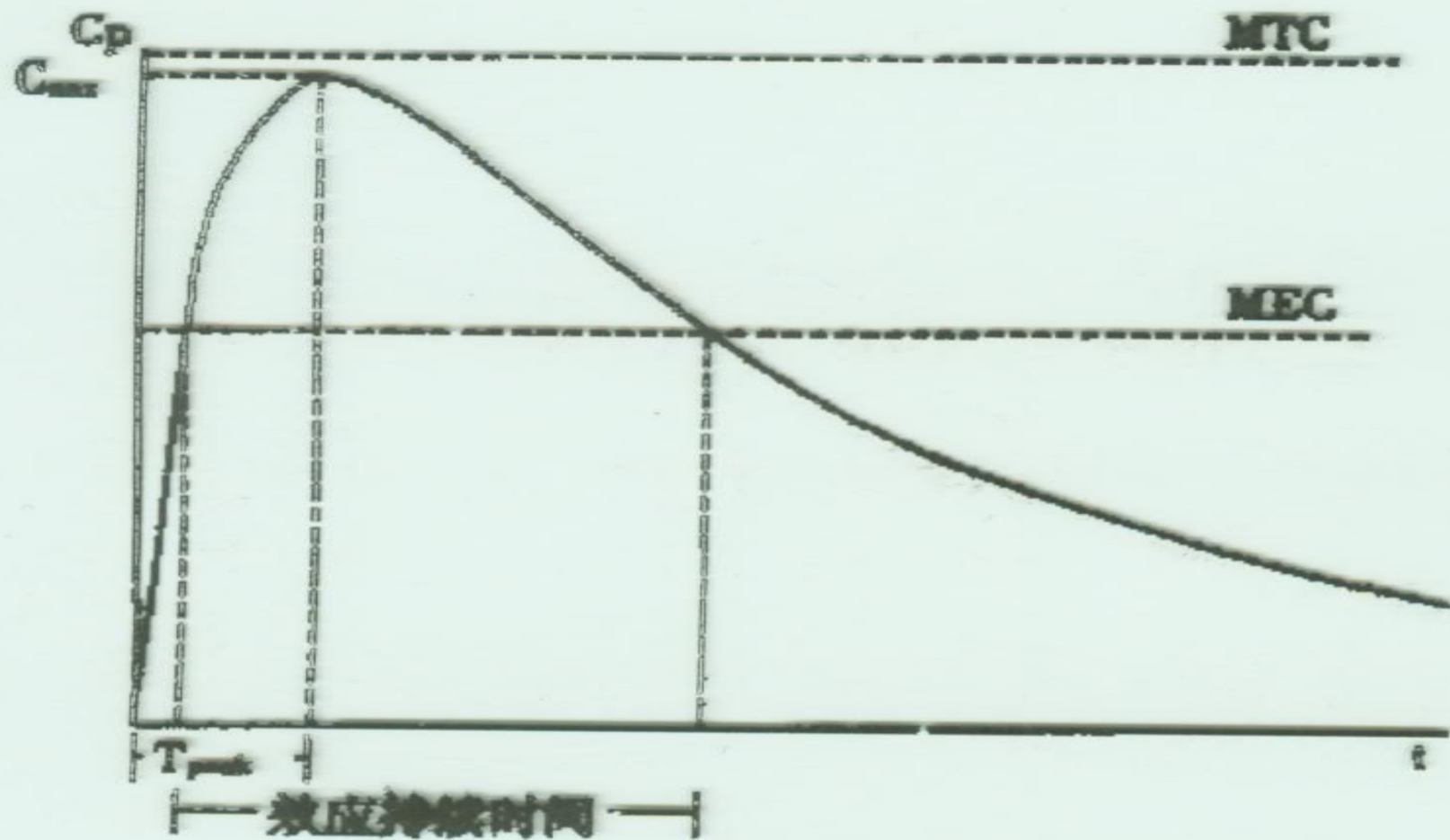


图 3-4 典型时量曲线图 (口服)

MTC 最低中毒浓度

MEC 最小有效浓度



## 四、基本概念

1. 达峰时间  $T_{\text{peak}}$  (  $T_{\text{max}}$  )

2. 峰值浓度  $C_{\text{max}}$  与谷浓度

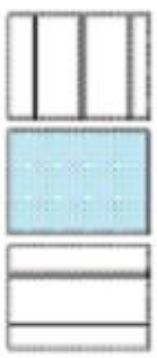
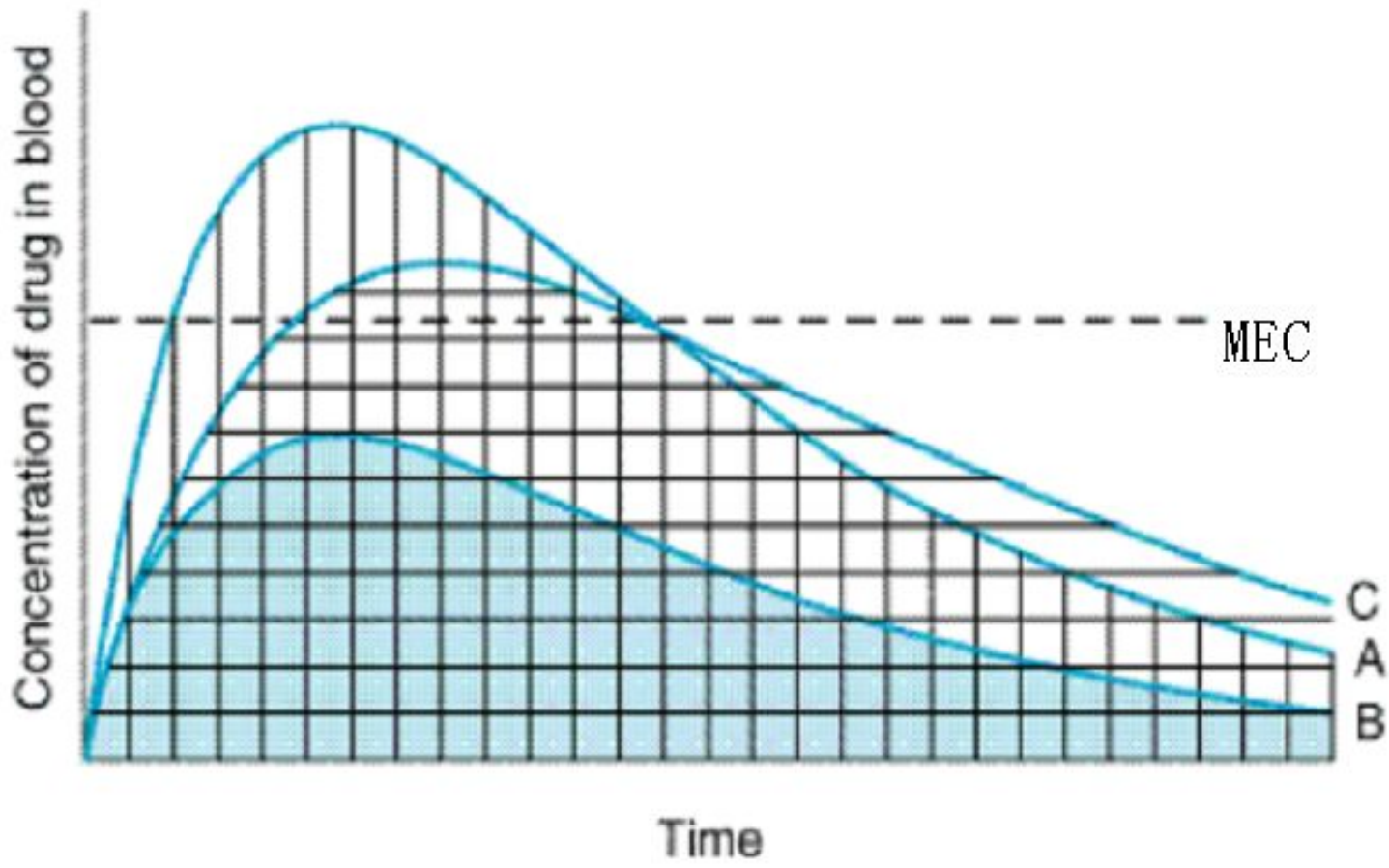
3. 有效期

## 4. 曲线下面积

**(area under curve, AUC):**

是血药浓度随时间变化的积分值

服用一定剂量后的药物在一定时间内吸收入血的药物相对量



- A: 吸收速度快、吸收量完全
- B: 吸收速度与A相同，但吸收量仅为A的50%
- C: 吸收量完全，但吸收速度为A的50%

## 5. 生物利用度: (bioavailability)

经任何给药途径给予一定剂量的药物后到达全身血循环内药物的百分率。

$$F = A(\text{进入循环药物量}) / D(\text{服药剂量}) * 100\%$$

反应药物吸收速度对药效的影响，是评价药物制剂质量的一个重要标准。

## 绝对生物利用度

$$F = \text{AUC (口服)} / \text{AUC (静注)} \times 100\%$$

## 相对生物利用度

$$F = \text{AUC (受试)} / \text{AUC (标准)} \times 100\%$$

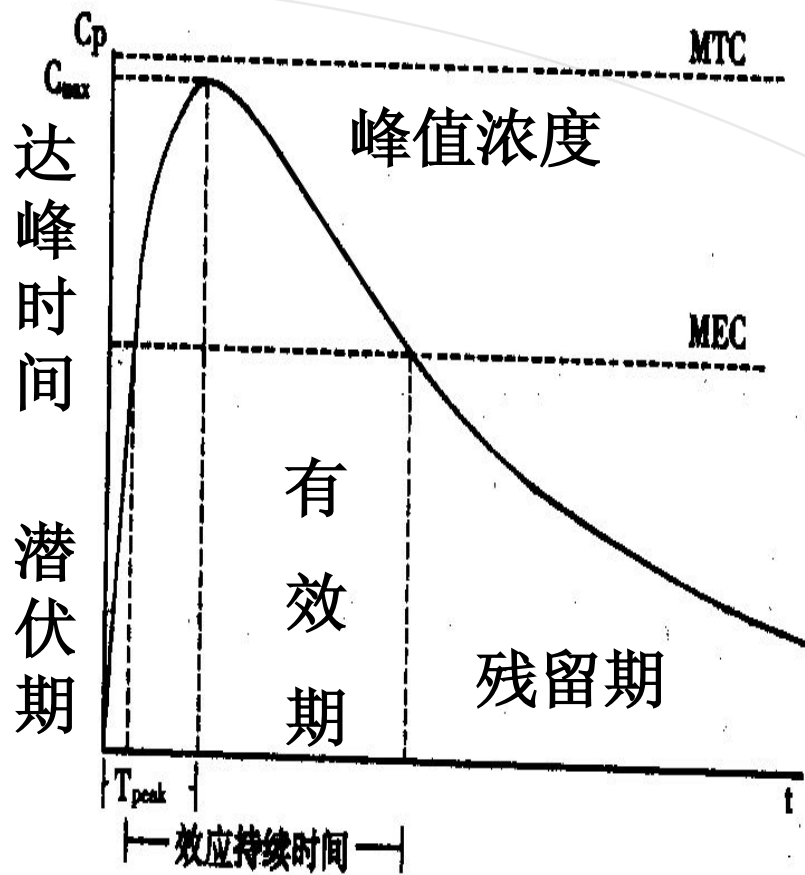


图 3-4 典型时量曲线图

MTC 最低中毒浓度

MEC 最小有效浓度

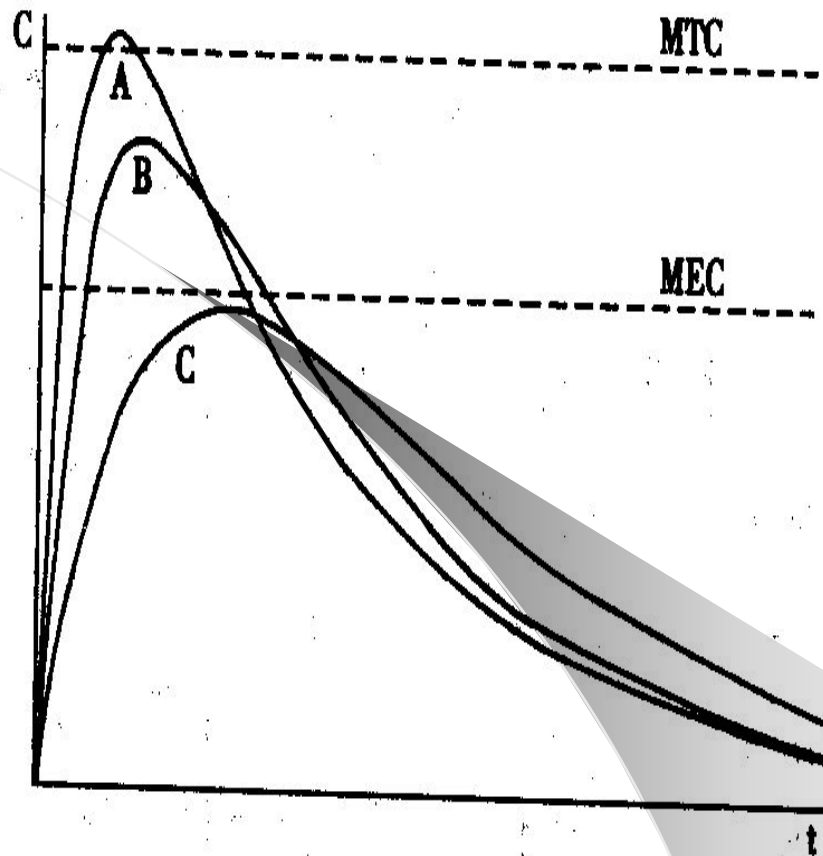


图 3-5 某药剂量相等的三种制剂的生物利用度比较

剂生物利用度比较

$F(AUC)$ 相等, 但  $T_{peak}$  及  $C_{max}$  不等

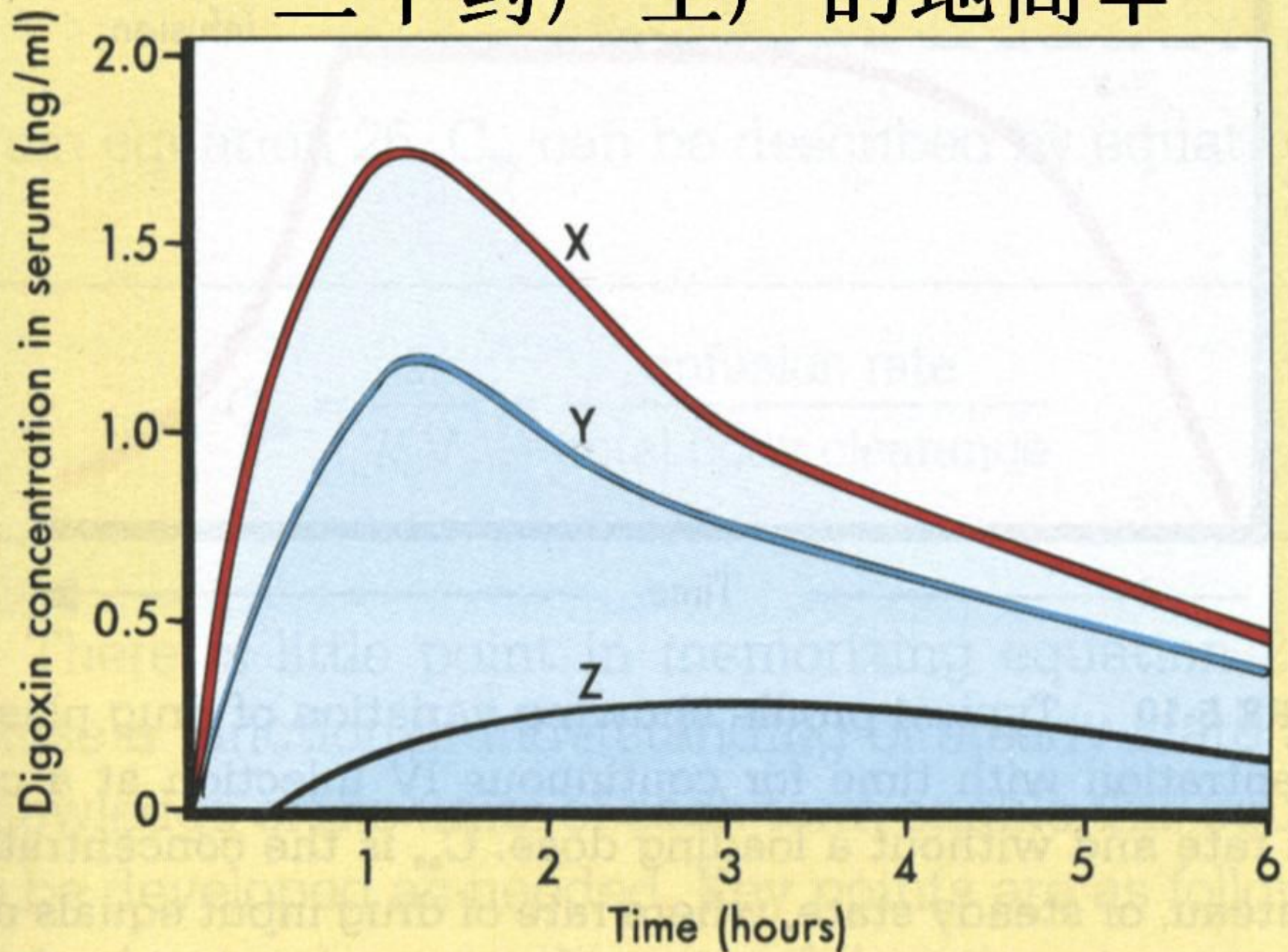


## 6. 生物等效性: (bioequivalence)

如果药品含有同一有效成分，而且剂量、剂型和给药途径相同，则他们在药学方面应该是等同的。

两个药学等同的药品，若他们所含的有效成分的生物利用度无显著差别，称为生物等效性。

# 三个药厂生产的地高辛



# 第五节 药物消除动力学参数

药物的消除:

分布、代谢、排泄

其血药浓度不断**衰减**的过程

■ 数学公式如下：

$$\frac{dC}{dt} = -kC^n$$

**C**为血浆药物浓度，

**k**为常数，**t**为时间。

**n=1**或**n=0**。

## 一、消除半衰期：(half life, $t_{1/2}$ )

血浆中药物浓度下降一半所需要的时间。其长短可以反映体内药物消除速度。

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

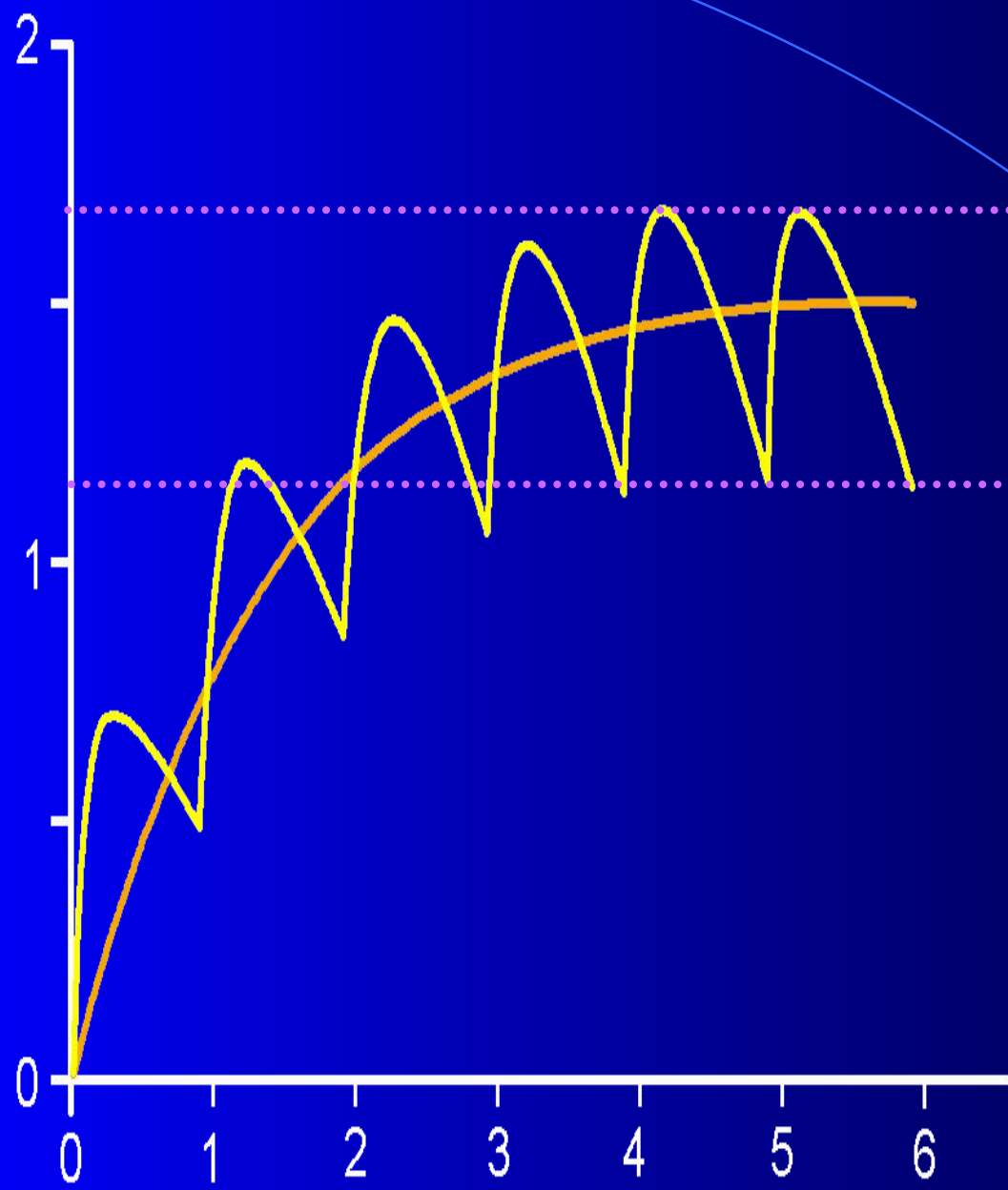
## 意义：

- ①作为药物分类的依据。
- ②确定给药间隔时间。
- ③预测达到稳态血浓度的时间和药物基本消除的时间。
- ④代谢和排泄功能低下时，半衰期则延长。

## 二、稳态血浓度( $C_{ss}$ )

*(steady-state concentration  $C_{ss}$ )*

### 1. 定义:



**$C_{ss-max} < MTC$**

**$C_{ss-min} > MEC$**



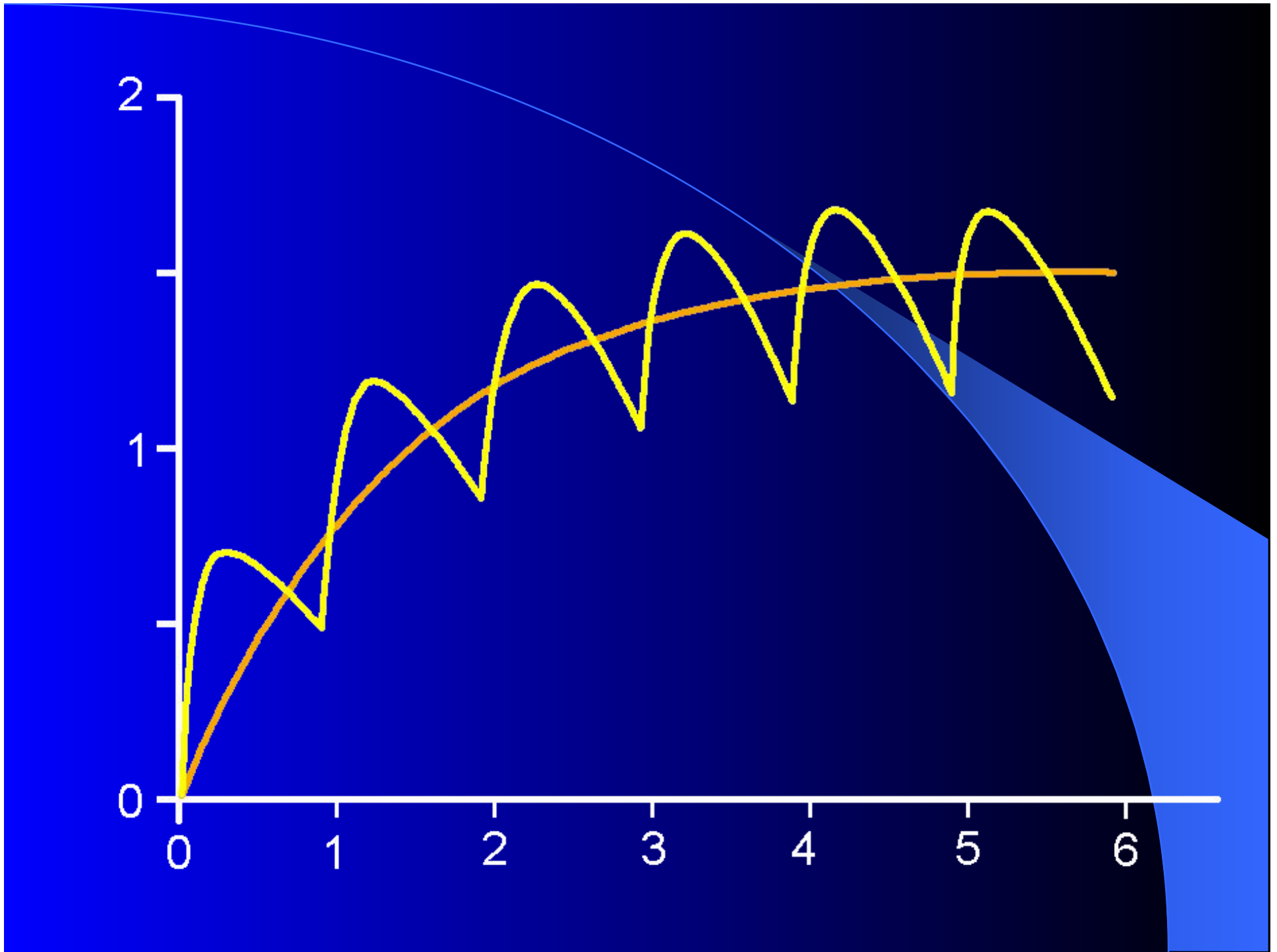
按照每隔一个 $T_{1/2}$ 给一次药物，经过5个 $T_{1/2}$ （在连续恒速或分次恒量给药的过程中，血药浓度会逐渐增高，直到给药量与消除量相等时），血浆中药物浓度就达到一个稳定水平，此时的血浆浓度称为**血药稳态浓度**，也叫**血浆坪值**。

## 2.特点:

(1) 恒量给药时经**5个半衰期**达到稳态浓度

一般为锯齿形曲线

血浆坪值谷峰的高低与每天用药总量呈正比，剂量大则稳态浓度高。



## (2) 分次（定时定量）给药

血药浓度有波动，锯齿形曲线呈上下波动

给药间隔越长，血药浓度波动越大

经5个 $t_{1/2}$ 达到稳态浓度

恒速静脉滴注，血药浓度可以平稳地达到 $C_{ss}$ 。

(3) 不论恒速静滴还是分次给药

如中途改变给药速度（剂量增加）

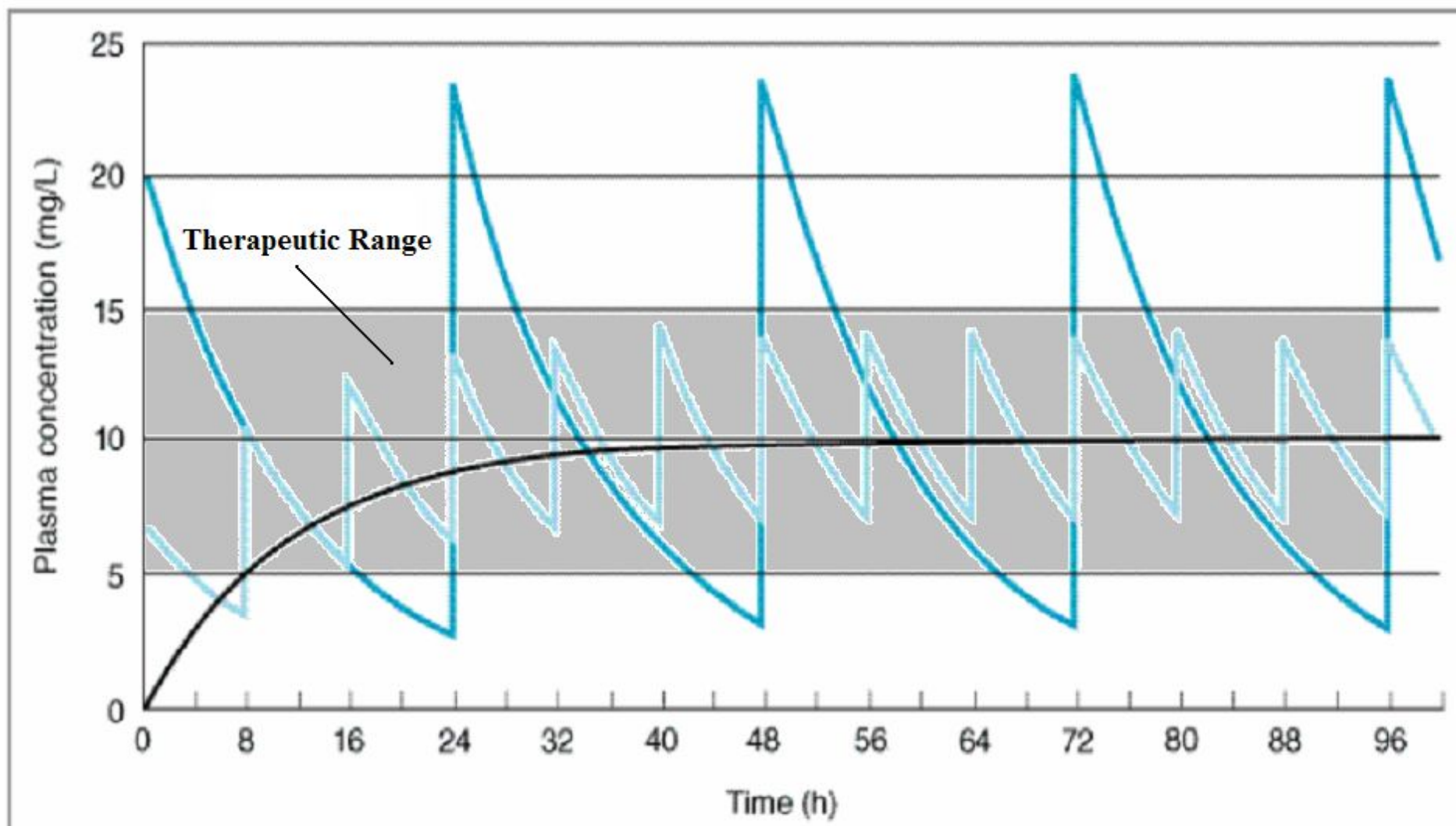
则需再经5个 $t_{1/2}$ 才能到达新的 $C_{ss}$ 。

提高给药频率，不能使稳态浓度提前达到，减少峰浓度和谷浓度之差。

## ■ (4) 负荷剂量:

- 首次增大的剂量，能使血药浓度迅速达到 $C_{ss}$

负荷量可以迅速达到 $C_{ss}$ ，一般在病情危重，需要立即达到有效血药浓度时，采用负荷量。



Relationship between frequency of dosing and maximum and minimum plasma concentrations when a steady-state theophylline plasma level of 10 mg/L is desired. The smoothly rising line (solid black) shows the plasma concentration achieved with an intravenous infusion of 28 mg/h. The doses for 8-hourly administration (light color) are 224 mg; for 24-hourly administration (dark color), 672 mg. In each of the 3 cases, the mean steady-state plasma concentration is 10 mg/L.

### 3. 意义:

(1) 确定负荷剂量:

(2) 确定维持量:

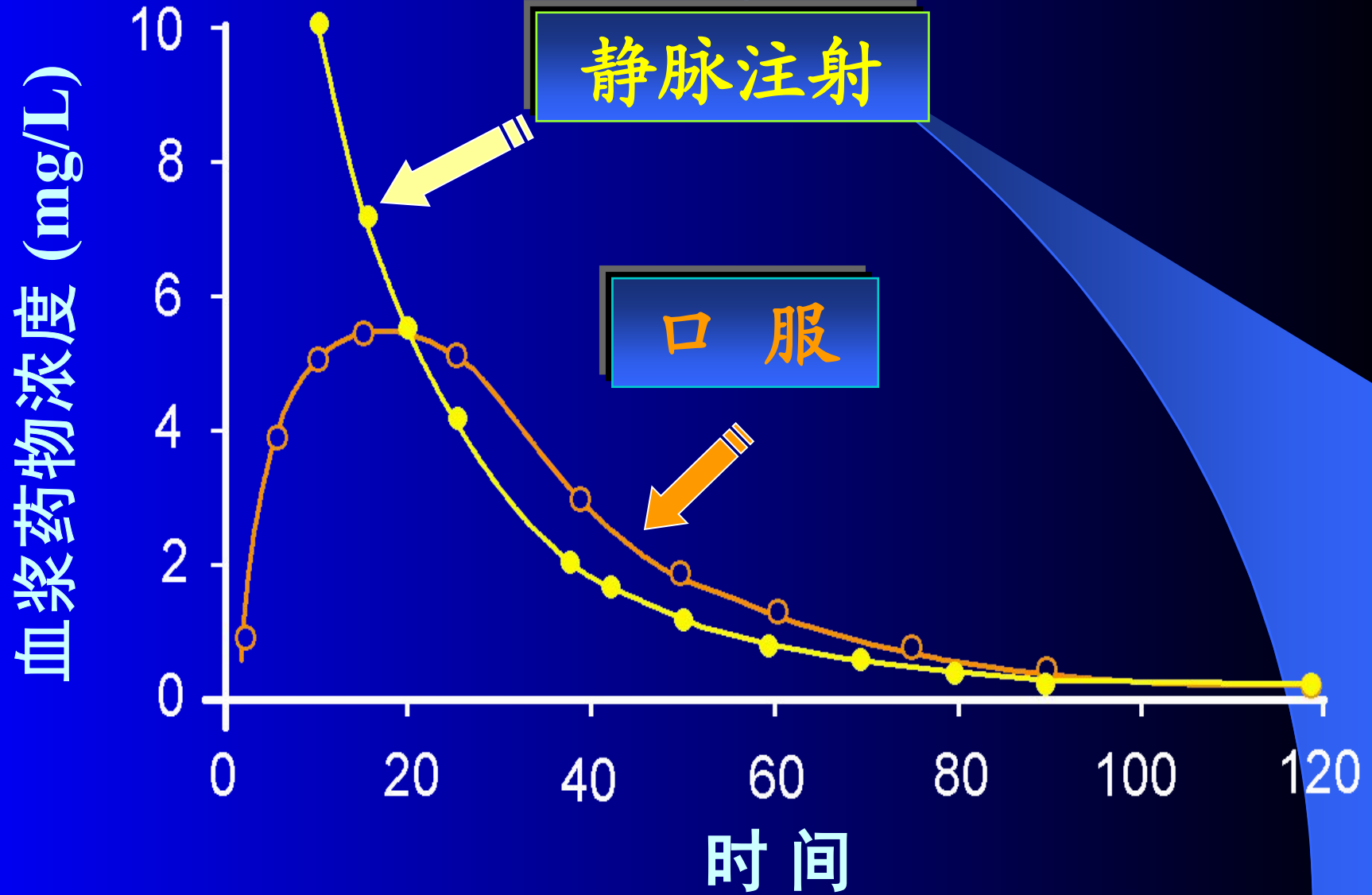
(3) 调整用药剂量:

当药效不满意或发生不良反应时,

可通过测定 $C_{ss}$ 调整给药剂量。



# 一次给药



如：药物的半衰期是**1**小时

**1**、每隔**1**小时给药**A**剂量=**100mg**，**5**小时达 **$C_{ssA}$**

**2**、每隔**1**小时给药**B**剂量=**200mg**，仍需**5**小时达 **$C_{ssB}$** ，只是提高了 **$C_{ssB}$** 水平，

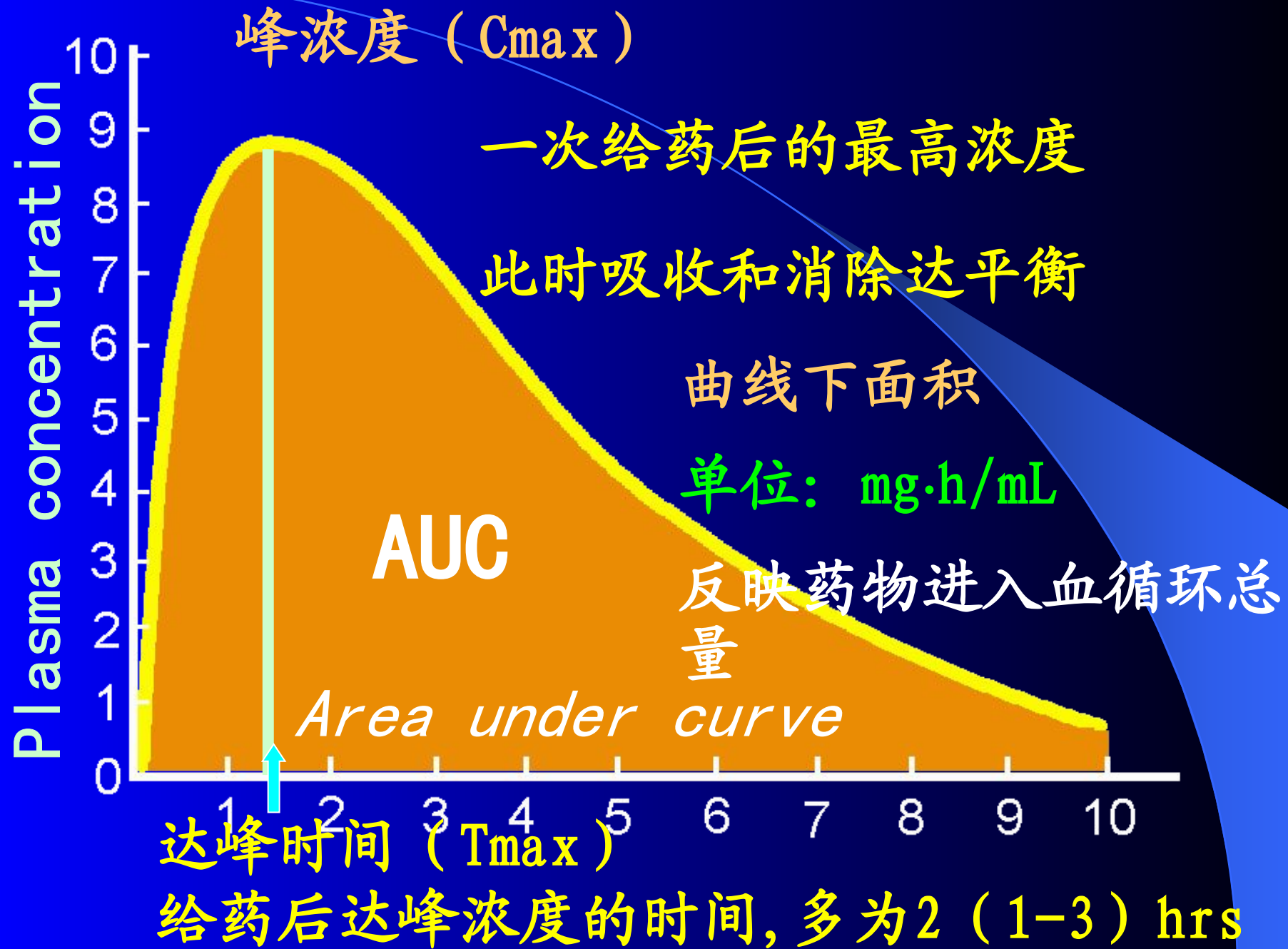
$$C_{ssB} > C_{ssA}。$$

**3**、每隔**0.5**小时给药**E**剂量=**50mg**，仍需**5**小时达 **$C_{ssE}$** ，并且 **$C_{ssE} = C_{ssA}$**

水平不变，只是减少了血浓度波动的幅度。

### **3.AUC 时量曲线下面的面积**

曲线下所覆盖的面积，其大小反映  
药物进入血液循环的总量



## 三、一级消除动力学

(first-order elimination kinetics)

1.定义：单位时间内药物消除的百分率不变**恒比消除**

是指血中药物消除速率与血中药物浓度呈正比

血中药物浓度高，单位时间内消除的药量多。

2.特点：

1)半衰期 $t_{1/2}=0.693/k_e$ 为恒定值

2)为恒比消除

3) 一次用药约经5个 $t_{1/2}$ 体内药量消除  
96%以上;

恒速(定时定量)给药时, 经5个 $t_{1/2}$   
后血药浓度达到**稳态浓度(C<sub>ss</sub>)**

4) 当多次用药时, 增加剂量能相应增加血药浓度, 并使时量曲线下面积按比例增加,

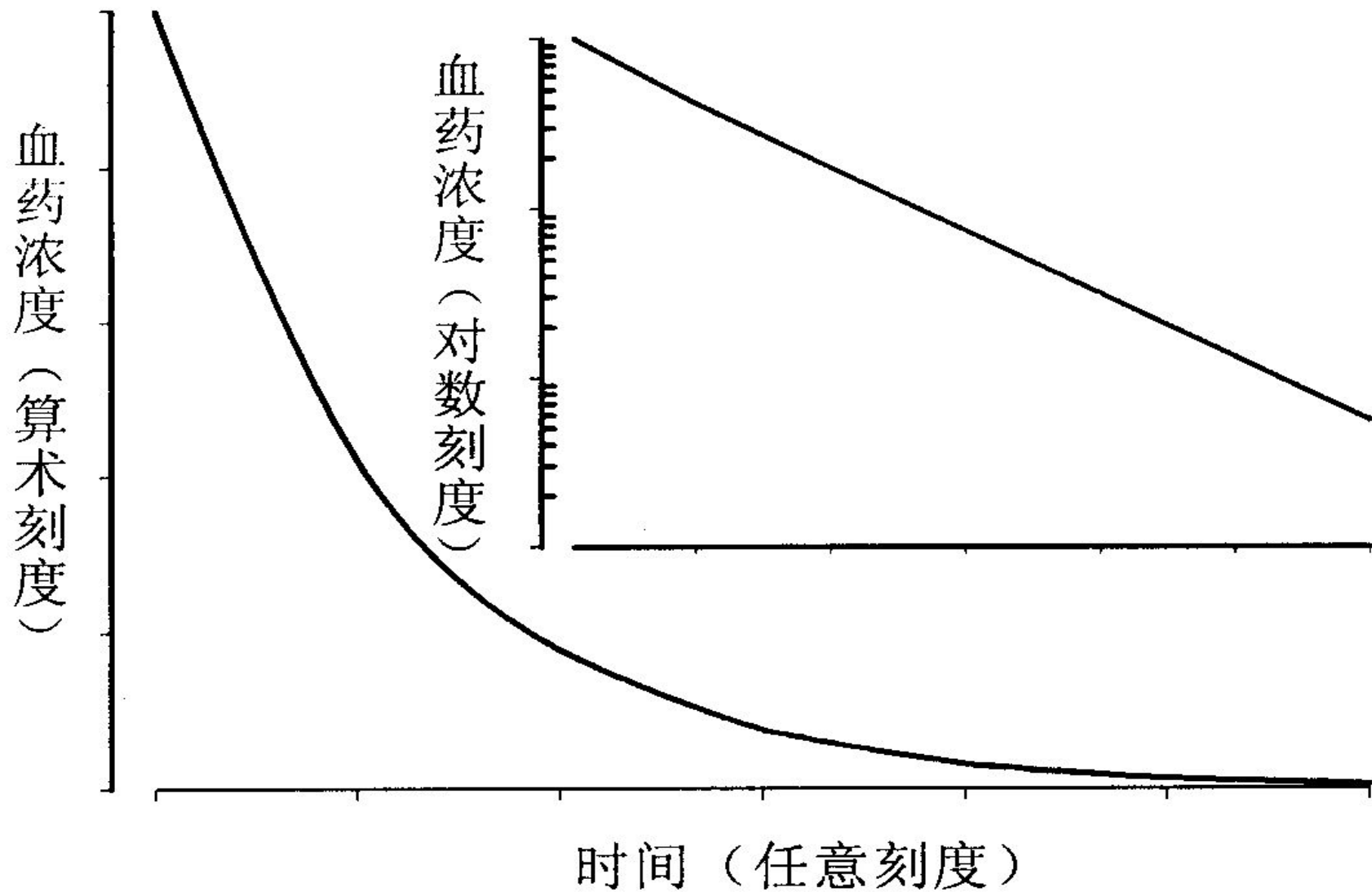
但不能缩短到达 $C_{ss}$ 时间,

也不能按比例地延长药物消除完毕的时间

5) 血中药物浓度与时间呈曲线关系，曲线呈指数衰减式，改为对数时则为直线。



# 药物按一级消除动力学消除



■当  $n = 1$  时,  $dC/dt = -k_e C$

积分、移项得:  $C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$

$C_0$  为初始的血药浓度,  $C_t$  为  $t$  时的血药浓度。

$k_e$  为消除速率常数 (*elimination rate constant*)  
(表示单位时间内药物消除量与现存药量的比值)。

取对数得  $\log C_t = \log C_0 - \frac{k_e}{2.303} t$

$$t = \frac{\log \frac{C_0}{C_t} \times 2.303}{k_e}$$

当  $C_t = 1/2 C_0$  时,  $t_{1/2} = \frac{\log 2 \times 2.303}{k_e}$

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

即药物按一级动力学消除, 半衰期与C无关, 是恒定值。(单位时间内实际消除的药量随时间递减)。

## 四、零级消除动力学

(zero-order elimination kinetics)

1. 定义：药物在体内以恒定的速度消除。即单位时间内消除的药物量不变。

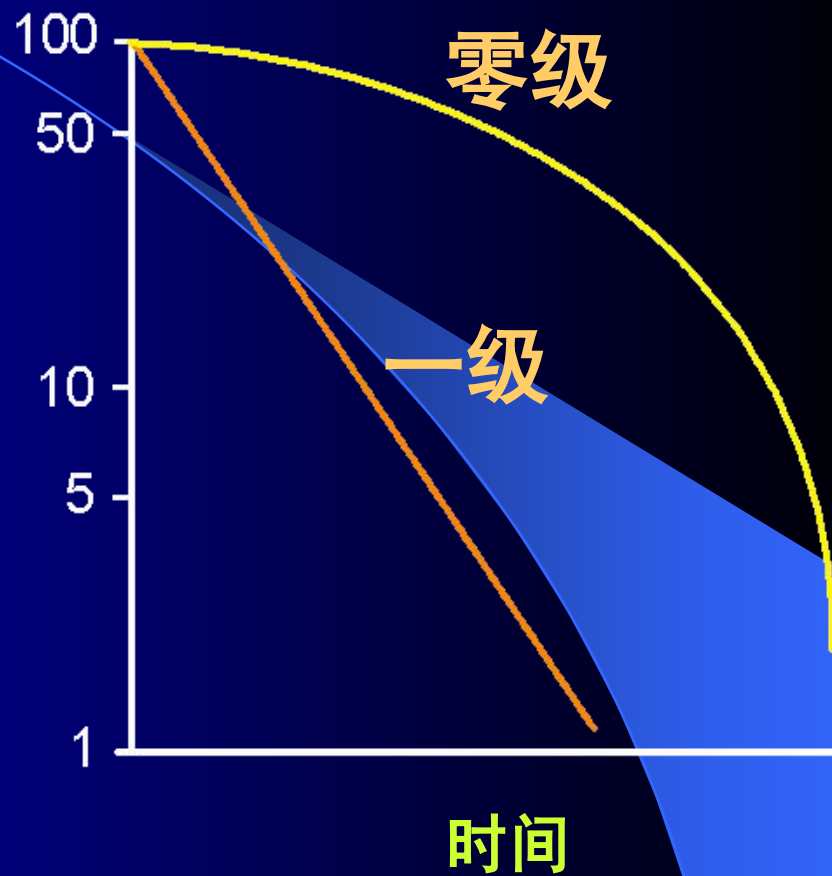
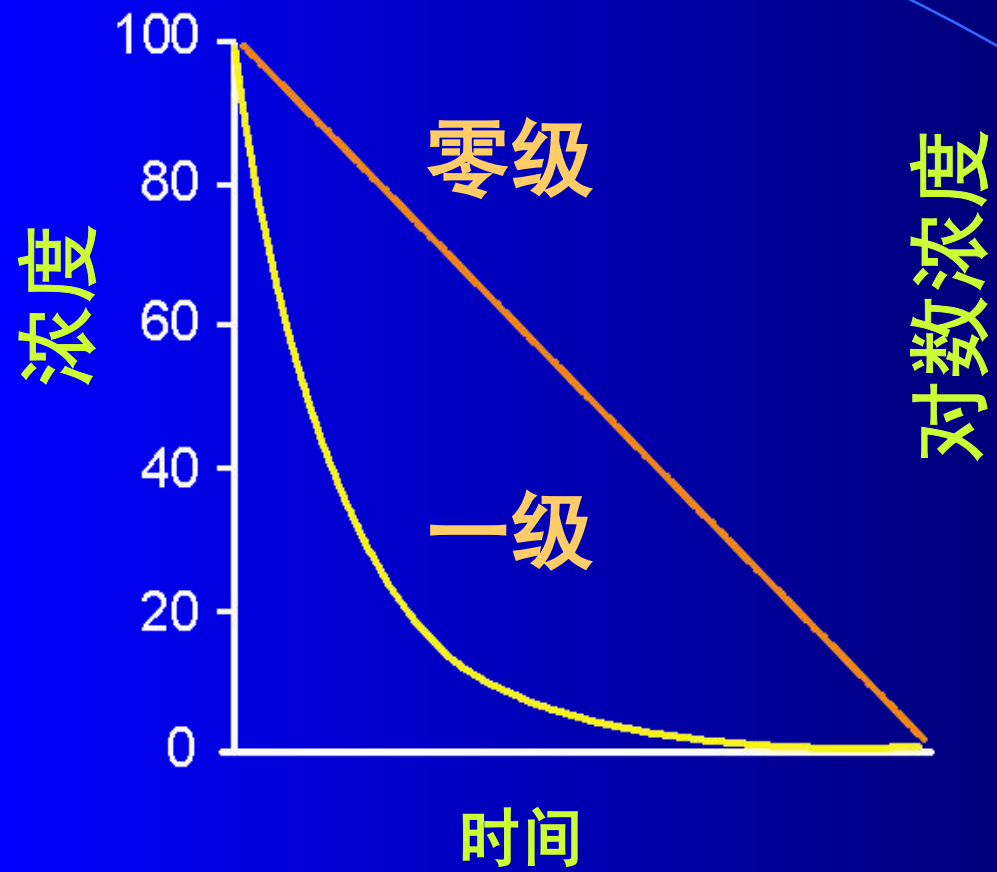
用量过大，药物在体内的消除能力达到饱和所致。

## 2.特点

1)半衰期 $t_{1/2}=0.5C_0/K_0$ 是一个变化值

2)为恒量消除，药物以最大消除速率衰减

3)血中药物浓度与时间呈直线关系，  
改为对数时则为曲线。



## 五、清除率(clearance CL)

单位时间内有多少容积血浆中的药物被机体清除。反映肝肾功能

$$CL = A / AUC_{0 \rightarrow \infty} \text{单位(ml/min或L/h)}$$

$$CL = CL_{\text{肾脏}} + CL_{\text{肝脏}} + CL_{\text{其它}}$$

表 3-2 一级消除动力学药物在体内消除量及累积量

$t_{1/2}$ 数 n	体内剩余量 $A_t = A_0 e^{-k_e t}$ $= A_0 (\frac{1}{2})^n$	消除总量 $\sum A_0 e^{-k_e t}$ $= \sum A_0 (\frac{1}{2})^n$	反复用药累积量 $A_0 (1 - e^{-k_e t})$ $= A_0 [1 - (\frac{1}{2})^n]$
1	50% $A_0$	50% $A_0$	50% $A_0$
2	25% $A_0$	75% $A_0$	75% $A_0$
3	12.5% $A_0$	87.5% $A_0$	87.5% $A_0$
4	6.25% $A_0$	93.8% $A_0$	93.8% $A_0$
5	3.13% $A_0$	96.9% $A_0$	96.9% $A_0$
6	1.56% $A_0$	98.4% $A_0$	98.4% $A_0$
7	0.78% $A_0$	99.2% $A_0$	99.2% $A_0$



## 六、表观分布容积： (V<sub>d</sub>)

(apparent volume of distribution)

当血浆和组织药物分布达到平衡后，体内药物按此时血浆药物浓度在体内分布时所需体液容积。体液占体重的**60%**。

即药物在机体分布平衡时体内药物总量  
(A) 与血药浓度 (C) 之比。

$$V_d = A / C_0$$

A为体内总药量

$C_0$ 为血浆和组织内药物达到平衡时的  
血浆药物浓度

表观分布容积只是一种比例因素

## 意义:

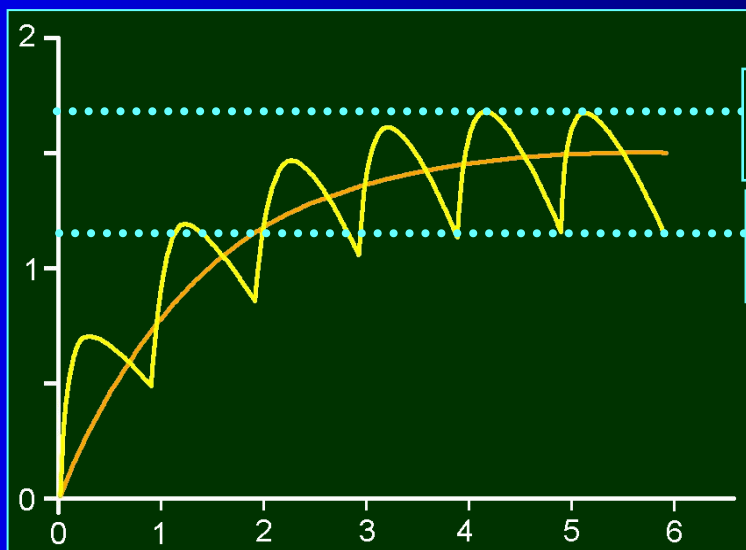
- 1) **Vd**是表观数值，不是机体真正的容积数值， 每药有固定数值。
- 2) 如果静脉注射后药物局限在血管内，其分布容积与血浆容积相近。

3) 多数药物的Vd值大于血浆容积。

4) 初步估计药物在体内分布的情况，如果Vd小的药物与血浆蛋白结合多，主要分布在血浆；Vd大的药物与组织蛋白结合多，主要分布于细胞内液和组织间液，则血药浓度低。

# 第六节 药物的剂量设计和优化

## 1、靶浓度 *target concentration, TC* 有效而不产生毒性反应的稳态血浆药物浓度



$C_{ss-max} < MTC$

$C_{ss-min} > MEC$

根据靶浓度计算给药剂量，制定给药方案。给药后还应及时监测血药浓度，以进一步调整剂量，使药物浓度始终准确地维持在靶浓度水平。

## 二、维持量 (*maintenance dose*)

安全的给药方法为每隔一个半衰期给半个有效剂量。

### 三、负荷剂量：

采用首次剂量加倍，很快达到稳态血药浓度，然后再用维持量。

#### 1. 分次给药：

首次加倍，很快达 $C_{ss}$ ，

而后再用维持量。显效快，安全。

## 2. 恒速静脉点滴:

第一个 $t_{1/2}$ 内静脉推入点滴量的1.44倍, 在第一个 $t_{1/2}$ 达 $C_{ss}$ 。

负荷量给药不适合于毒性大及半衰期长的药物



## 四、个体化治疗

通过 $C_{ss}$ ,  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC$ ,  $F$ 等这些药动学参数可以定量地描述药物的体内过程, 给药后血药浓度的变化规律, 有助于推算给药剂量, 制定给药方案。为临床合理用药提供理论依据。

谢谢