

第三章

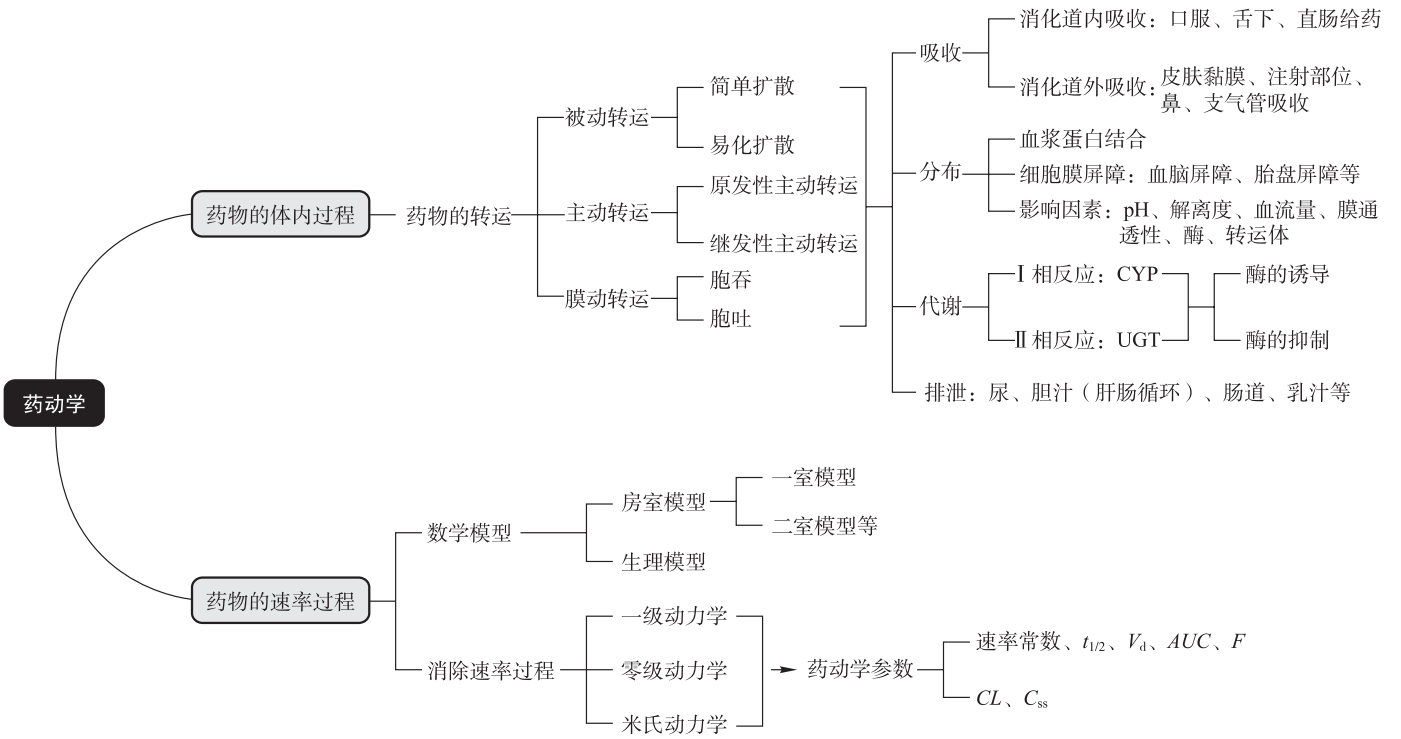
药物代谢动力学

关键词

药物代谢动力学	吸收	分布
代谢	排泄	被动转运
主动转运	摄取性转运体	外排性转运体
解离度	首过效应	血浆蛋白结合率
药物代谢酶	酶诱导	酶抑制
肝肠循环	房室模型	一级动力学
零级动力学	$t_{1/2}$	生物利用度
AUC	负荷剂量	清除率
表观分布容积		

药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK) (简称药代动力学或药动学) 是指应用数学原理和动力学模型来研究机体对药物的处置 (disposition)。具体地说, 药动学是研究药物在体内吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (excretion) 的过程 (简称 ADME), 以及体内药物浓度随时间变化规律的一门学科。药动学在新药研发、新药评价、指导临床安全合理用药等诸方面得到广泛应用。

思维导图



第一节 药物的体内过程

一、概述

药物发挥疗效或产生毒性, 首先必须被吸收, 进入血液循环, 然后随血流分布到靶组织。药物在肝等组织中代谢, 代谢产物及部分原型药可经肾或胆汁等途径排泄到体外 (图 3-1)。

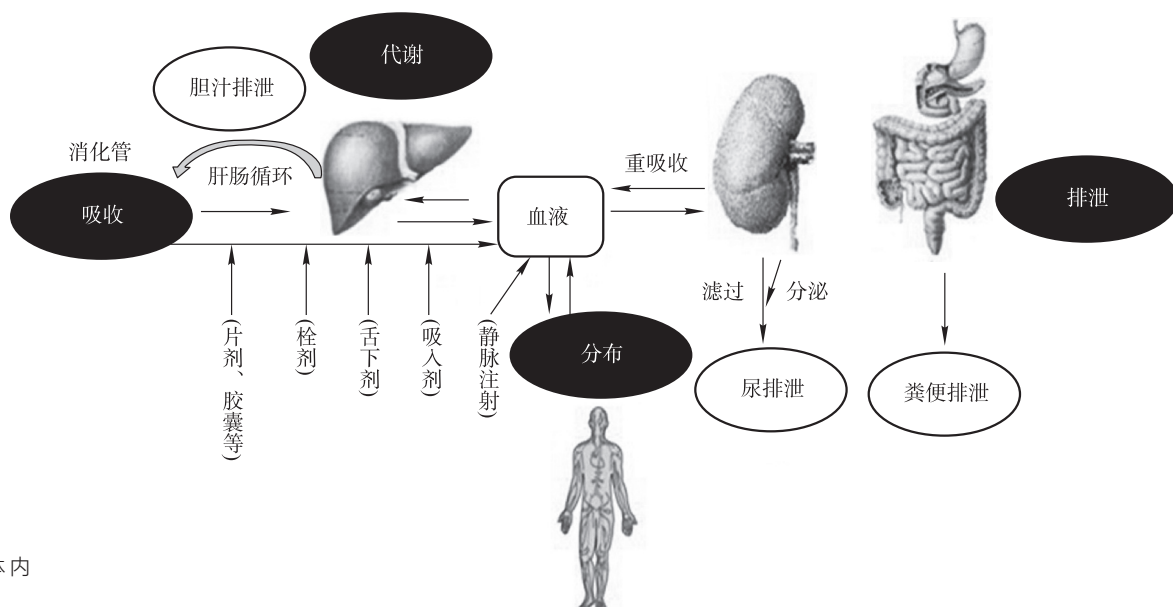


图 3-1 药物的体内过程

二、药物的跨膜转运及药物转运体

(一) 药物的跨膜转运

药物在体内的 ADME 过程, 均需通过多种生物膜, 此过程称为药物的跨膜转运 (transmembrane transport)。药物的跨膜转运能力与其理化性质如脂溶性、极性、解离度及相对分子质量大小有关。其转运方式主要分为被动转运、主动转运 (图 3-2) 和膜动转运。

1. 被动转运 (passive transport) 又称为顺流转运或下山运动, 是指药物依赖于生物膜两侧的浓度梯度或电位差, 从高浓度侧向低浓度侧的扩散过程。大多数药物是通过被动转运方式转运的。被动转运又可分为简单扩散和易化扩散两种方式:

(1) 简单扩散 (simple diffusion): 包括: ① 脂溶扩散 (lipid diffusion), 即药物通过溶于脂质膜而被动扩散。这种方式是药物转运最常见、最重要的形式, 绝大多数药物以此种方式跨膜转运。生物膜具有类脂质特性, 脂溶性药物可通过溶于其脂质而转运, 扩散速率取决于药物的脂溶性及膜两侧的药物浓度差。药物的脂溶性越高, 即油/水分配系数越大, 其在脂质膜的溶入量越多, 扩散越快; 膜两侧浓度梯度越大, 药物由高浓度一侧向低浓度一侧扩散越快。当膜两侧药物浓度相同时, 浓度差为零, 扩散即停止。② 水溶扩散 (aqueous diffusion), 又称膜孔扩散 (membranes pore diffusion), 指相对分子质量小、分子直径小于膜孔的水溶性极性或非极性的物

视频 3-1
药物的跨膜转运

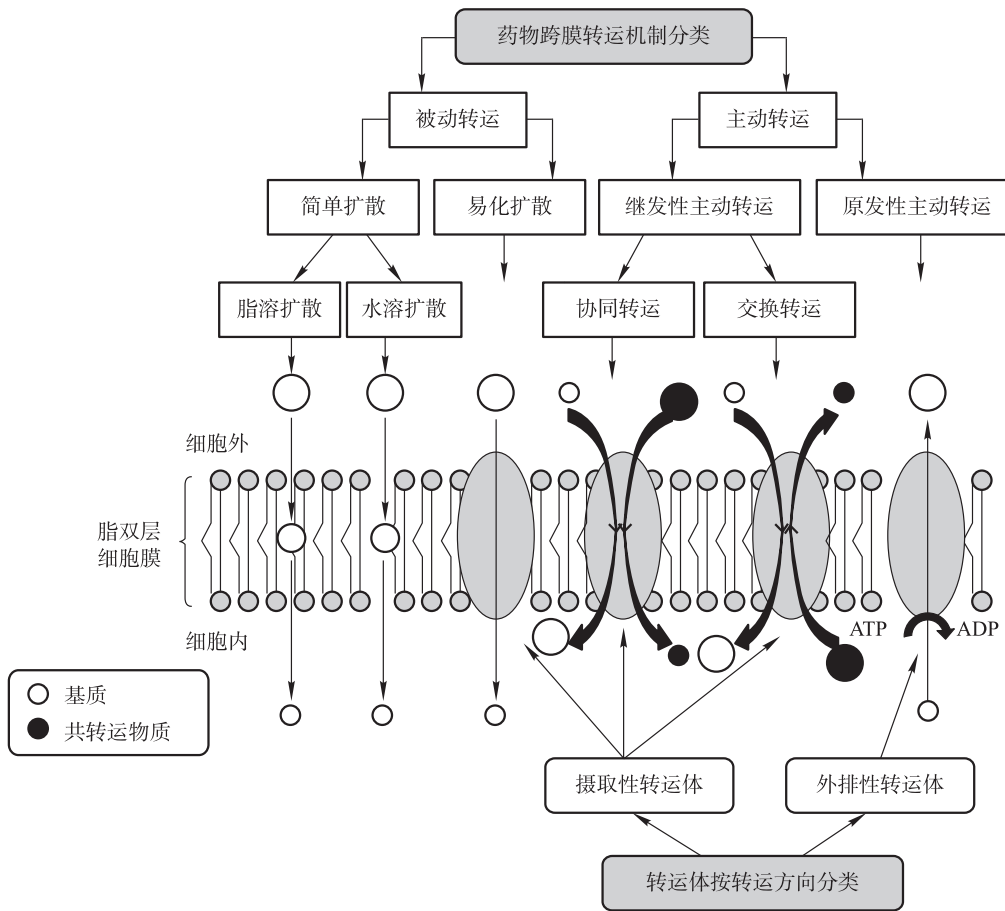


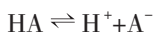
图 3-2 药物的跨膜转运机制及其分类
圆圈大小表示药物浓度的高低

质（如水、乙醇、尿素等），借助膜两侧的流体静压和渗透压差被水从高压一侧带到低压一侧的过程。其扩散速率与药物在膜两侧的浓度差成正比。各种细胞膜的孔径大小不同，相对分子质量大于 100 的物质通常不能通过，只有某些离子、水及水溶性小分子可通过。由于对通过细胞膜孔径物质的相对分子质量大小和电荷有限制，故又称为限制扩散（restricted diffusion）。

简单扩散具有不消耗能量、不需要载体、无饱和现象、无竞争性抑制现象和转运速度与膜两侧的浓度差成正比等被动转运的特点。当生物膜两侧药物浓度达到平衡时，转运即停止。简单扩散的跨膜转运过程符合一级动力学，并遵循 Fick 扩散定律。

药物脂溶性的大小与药物的解离度有关。临床常用药物多为弱酸性或弱碱性有机化合物，在体液中以离子型和非离子型两种形式存在。离子型药物脂溶性小，极性大，不易被动扩散；非离子型药物脂溶性大，极性小，容易被动转运。药物本身的 pK_a （弱酸性或弱碱性药物解离常数的负对数）及周围体液的 pH 影响着药物的解离程度，它们之间的关系可用 Henderson-Hasselbalch 方程式表示：

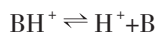
弱酸性药物



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

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

弱碱性药物



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

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

$$\text{pH} - \text{p}K_a = \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

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

当 $[HA] = [A^-]$ 时, $\text{pH} = \text{p}K_a$

$$\text{p}K_a - \text{pH} = \lg \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\therefore 10^{\text{p}K_a - \text{pH}} = \frac{[BH^+]}{[B]} \text{ 即 } \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

当 $[B] = [BH^+]$ 时, $\text{pH} = \text{p}K_a$

由上式可见, 当 $\text{pH} = \text{p}K_a$ 时, 则 $[HA] = [A^-]$, $[B] = [BH^+]$, 即 $\text{p}K_a$ 等于弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时溶液的 pH。每个药物都有其固定的 $\text{p}K_a$ 值。当 $\text{p}K_a$ 与 pH 的差值以数学值增减时, 药物的离子型与非离子型的比值以指数值相应变化。因此, 药物所在体液 pH 的微小变化, 便能显著改变药物的解离度, 影响药物在体内的转运。非离子型药物可以自由透过生物膜, 而离子型药物则被限制在膜的一侧, 这种现象被称为离子障 (ion trapping)。例如, 弱酸性药物在胃液中非离子型多, 在胃中即可被吸收; 相反, 弱碱性药物在酸性胃液中离子型多, 不易被吸收, 在碱性肠液中非离子型多, 因此易在小肠被吸收。

(2) 易化扩散 (facilitated diffusion): 是载体转运的一种, 此种转运的特点是顺浓度差, 不消耗能量, 但是需要载体或通道介导, 因此存在饱和现象和竞争性抑制现象。氨基酸、葡萄糖、D-木糖、季铵盐类药物和体内一些离子 (如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等) 都采用此种转运方式。易化扩散可加快药物的转运速率, 其扩散速率比简单扩散要快。

2. 主动转运 (active transport) 即药物从低浓度一侧跨膜向高浓度一侧的转运, 又称逆流转运或上山运动。这种转运方式的特点包括: ① 消耗能量, ② 需载体参与, ③ 有饱和现象, ④ 有竞争性抑制现象。膜一侧的药物转运完毕后转运即终止。如丙磺舒和青霉素在肾小管经同一分泌型转运体 (有机阴离子转运体, OATs) 转运, 两者合用时, 前者通过竞争性抑制后者在肾小管的分泌, 使青霉素排泄减慢, 血中浓度升高, 从而增强青霉素的疗效。生物膜的脂双层中镶嵌的蛋白质具有载体作用, 当其被催化激活、产生构型改变时, 便能运载药物通过生物膜, 随后与药物解离, 返回原位置而恢复原来状态。逆药物浓度梯度的载体转运因消耗能量, 是主动转运, 如药物转运体介导的转运。顺药物浓度梯度的载体转运因不消耗能量属于被动转运, 如易化扩散。载体转运的速率大大超过被动扩散, 其特点是对转运药物具有选择性。常见的主动转运又可分为原发性主动转运和继发性主动转运。

(1) 原发性主动转运 (primary active transport): 又称一次性主动转运, 即直接利用 ATP 分解成 ADP 释放出的游离自由能来转运物质的方式。

(2) 继发性主动转运 (secondary active transport): 又称二次性主动转运, 即不直接利用分解 ATP 产生的能量, 而是与原发性主动转运中的转运离子相耦合, 间接利用细胞内代谢产生的能量来进行转运。

3. 膜动转运 大分子物质的转运常伴有膜的运动。膜动转运又分为两种情况: ① 胞吞 (endocytosis), 又名入胞, 指某些液态蛋白质或大分子物质可通过生物膜内陷形成的小细胞吞噬而进入细胞内的过程, 如垂体后叶素粉剂, 可从鼻黏膜给药吸收; ② 胞吐 (exocytosis), 又称出胞, 指将某些液态大分子通过胞裂外排或出胞, 从胞内转运到胞外的过程, 如腺体分泌物及递质的释放等。

深入学习 3-1

原发性主动转运和继发性主动转运

(二) 药物转运体

药物转运体 (drug transporter) 属于跨膜转运蛋白, 是药物载体的一种。机体的肠道、肝、肾、脑等重要器官均存在多种与转运药物及内源性物质相关的转运体 (图 3-3)。药物经转

深入学习 3-2

药物转运体与合理用药

运体转运是主动转运过程。按转运机制和方向的不同,转运体可分为摄取性转运体 (uptake transporter) 和外排性转运体 (efflux transporter) 两种 (图 3-2)。摄取性转运体的主要功能是促进药物向细胞内转运,促进吸收,如小肠的寡肽转运体 1 (oligopeptide transporter 1, PEPT1) 促进寡肽的吸收,而外排性转运体的主要功能则是将药物从细胞内排出,限制药物的吸收,其功能类似排出泵,如 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)。外排性转运体将抗肿瘤药物排出细胞外是肿瘤细胞产生多药耐药的原因之一。很多药物联合用药时发生相互作用的靶点就在于药物的转运体。药物转运体对 ADME 过程的影响与药物疗效、相互作用、不良反应以及药物解毒等密切相关。目前,药物转运体对药动学影响的研究越来越多地被临床所重视,是临床安全合理用药的重要内容。

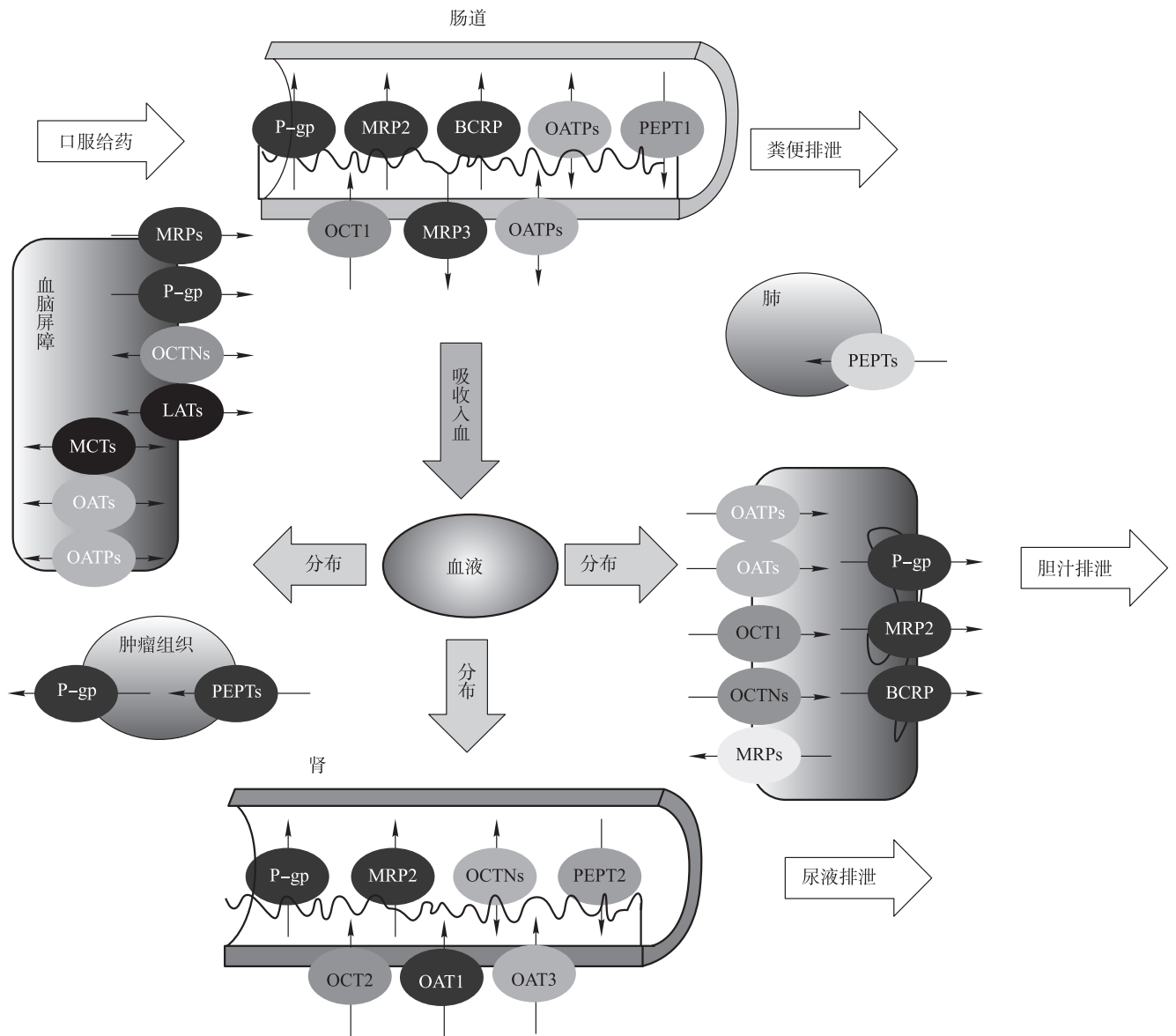


图 3-3 机体主要器官的转运体

箭头表示转运体转运药物的方向,缩写代表各种转运体

BCRP: 乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein); MRP: 多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein); OAT: 有机阴离子转运体 (organic anion transporter); OCT: 有机阳离子转运体 (organic cation transporter); OATP: 有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide); OCTN: 有机阳离子/肉碱转运体 (organic cation/carnitine transporter)

三、药物的体内过程

药物从进入机体到离开机体可经历 ADME 过程。在此过程中, 药物在体内的量随时间的推移而变化。

(一) 吸收

吸收是指药物从给药部位进入血液循环的过程。对于静脉注射给药, 因药物被直接注入血液中, 因此不存在药物的吸收过程。非血管内给药方式均存在吸收过程, 多数药物以被动转运方式吸收, 少数药物的吸收为其他转运方式吸收。

药物的吸收速度决定药物产生作用的快慢, 而吸收程度则影响药物作用的大小。一般来说, 药物吸收的速度和程度取决于药物的理化性质, 包括脂溶性、解离度及其相对分子质量。因脂溶性药物可溶于生物膜的一类脂质中而扩散, 故较易被吸收; 但对水溶性药物而言, 单纯经被动扩散是不易被吸收的, 只有具备主动转运能力的水溶性药物才容易被吸收; 另一方面, 对弱酸性或弱碱性药物而言, 由于离子障的存在, 只有非离子型药物才能跨膜转运。弱酸性药物在碱性环境下因其解离度增大, 不易被吸收。临床上如遇弱酸性药物中毒, 可采用弱碱性药物碱化尿液, 减少其重吸收, 促进其排泄而解毒。相对分子质量大小也是影响药物吸收的因素, 相对分子质量大的水溶性药物不易被吸收, 相对分子质量小的水溶性药物则可自由通过生物膜的膜孔扩散而被吸收。如果相对分子质量较大, 尽管是脂溶性药物, 吸收也受限。

药物吸收的速度和程度除了受其理化性质影响外, 还有一些其他影响因素, 其中较重要的是给药途径, 不同的给药途径有不同的药物吸收过程和特点。

1. 消化道内的药物吸收

(1) 口服给药 (oral administration): 是最为常用和方便的给药途径, 其吸收部位为胃肠道。成人胃的容量一般为 1~2 L, 具有暂时贮存食物的功能。胃表面覆盖着一层黏膜组织, 胃内 pH 为 0.9~1.5, 呈强酸性, 对于多数弱酸性药物来说, 主要呈非离子型, 可以被吸收。胃的吸收面积较小, 血流不丰富, 加之药物在胃中停留的时间较短, 故胃不是药物的主要吸收部位。人的小肠长约 4 m, 小肠黏膜具有环形皱褶, 其上有大量的小肠绒毛, 可提供较大的吸收面积, 故口服给药后, 药物的主要吸收部位在小肠。

影响药物经胃肠道吸收的因素包括药物本身和机体两方面, 如前所述, 药物的理化性质 (脂溶性、解离度、相对分子质量等) 可影响药物在胃肠道的吸收, 不同制剂或不同剂型因其在胃肠中的释放速度和溶解速度不同, 也能影响药物的吸收速度和程度; 而机体方面的因素包括: ① 胃肠内 pH: 胃肠 pH 决定局部药物解离的多少。一般而言, 弱酸性药物易在胃吸收, 而弱碱性药物则易从小肠吸收。改变胃肠道 pH 可以改变药物的吸收过程。② 胃排空速度和肠蠕动: 若胃的排空速率慢, 药物在胃中停留时间延长, 易在胃中吸收的弱酸性药物吸收会增加。由于大多数药物的主要吸收部位是小肠, 故胃排空加快, 到达小肠部位所需时间缩短, 有利于药物的吸收。肠蠕动增加能促进固体制剂的崩解与溶解, 利于药物与肠黏膜接触, 加速药物吸收。③ 胃肠内容物: 如食物中含有脂溶性成分或某些物质能与药物形成复合物, 可影响药物的吸收。④ 首过效应 (first pass effect): 又称首关效应, 是指某些药物首次通过肠壁或肝时被其中的酶代谢, 使进入体循环的有效药量减少的现象。首过效应明显的药物即使全部被肠黏膜上皮细胞吸收, 其进入体循环的药量仍然显著减少, 故这样的药物不宜口服给药, 如硝酸甘油, 首过

效应约 95%，故通常由舌下给药。因首过效应主要决定于肠黏膜及肝的酶活性，所以这种现象是剂量依赖性的。小剂量药物因首过效应而被灭活的比例可能较大；但当给予大剂量的药物，超过酶的催化能力时，则进入体循环的原型药的比例会明显增加。因此，增加剂量是克服因首过效应而使药物作用降低的办法之一，但这仅适合于治疗指数高的药物。否则，增加剂量常致毒性反应的发生。此外，改变给药途径（如舌下、直肠给药）也可不同程度克服首过效应。⑤ 药物转运体：胃肠道存在很多影响药物吸收的转运体。如小肠的 PEPT1 为摄取性转运体，主要转运二、三肽等肽类物质。水溶性 β -内酰胺类抗生素由于有与二肽相似的结构，也是 PEPT1 的底物，由 PEPT1 介导经小肠吸收。作为外排性转运体的 P-gp 位于小肠绒毛端上皮细胞的顶侧膜（刷状缘膜），其功能是将小肠上皮细胞内的药物“泵”到肠腔而排出，导致吸收减少。抗癌药物紫杉醇、长春新碱等为 P-gp 的底物，为避免其在肠道被 P-gp 外排，常采用静脉给药方式。

(2) 舌下给药 (sublingual administration)：药物通过舌下给药经口腔黏膜吸收直接进入血液循环，可避免首过效应。适用于少数效价强度高、脂溶性大、在胃液中不稳定、在肝内易被迅速代谢的药物，如硝酸甘油、异丙肾上腺素等。但因舌下吸收面积小，吸收量有限，故舌下给药不能成为常规的给药途径。

(3) 直肠给药 (rectal administration)：是利用药物在直肠部位的吸收，发挥局部或全身的治疗作用。其优点是部分药物经肛管静脉和直肠下静脉吸收后进入下腔静脉，可避开肝的首过效应，从而提高药物的生物利用度。直肠给药还可避免药物引起的胃刺激。但是，如果栓剂插入过深，药物吸收后进入直肠上静脉，则可经过门静脉入肝而不能避开首过效应。由于直肠给药吸收不完全和不规则，很多药物对直肠还有部分的刺激性，因此也不作为常规的给药途径。

2. 消化道外的药物吸收

(1) 注射给药 (injection)：是将药物直接注射到血管内或注射到血流丰富的某些部位，包括静脉注射、皮下注射、肌内注射等。注射给药的吸收速度一般较口服快，生物利用度较高。给药后，药物首先向周围含水丰富的组织扩散，然后通过毛细血管进入血液循环。药物的水溶性和注射部位的血流量影响药物的吸收速率。水溶性高的药物易于在注射部位扩散，吸收面积大，有利于吸收；某些药物的混悬剂皮下注射可产生缓慢而持久的作用。此外，某些药物注射给药并不比口服给药吸收快，如地西洋、苯妥英、氨苄西林等。在血流丰富的注射部位如骨骼肌等，药物吸收速度较快。需要注意的是，由于静脉注射给药是将药物直接注射入血管内，因此没有吸收过程，且药物 100% 进入血液循环，具有剂量准确和起效迅速等优点，适用于药物容积大、不易吸收或对胃肠道刺激性强的药物。

(2) 吸入给药 (inhalation)：药物的吸收是在肺部的肺泡中进行的。人的肺泡有 3 亿多个，总面积达 200 m²，与小肠的有效吸收面积接近。肺泡壁与毛细血管相连，血流非常丰富，药物可直接进入血液循环而避免首过效应。

(3) 经皮给药 (transdermal delivery)：经皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 的药物制剂包括贴剂、软膏剂、硬膏剂、涂剂及气雾剂等。对于一些局部外用的药物，可以考虑制成经皮吸收制剂，利用药物皮肤吸收的特点，达到缓释和控释的目的。

(4) 鼻腔给药 (nasal delivery)：鼻腔黏膜有大量的细微绒毛，可显著增加药物吸收的表面积，鼻上皮细胞有丰富的毛细血管，能使体液迅速通过血管壁进入血液循环，因此药物吸收迅速、吸收程度高，某些药物的吸收速率甚至可与注射剂相比。此外，研究发现，鼻腔黏膜是化合物进入中枢神经系统及外周循环系统的理想途径，其转运机制尚不完全明确。药物经鼻腔吸收，不受首过效应的影响。

(二) 分布

分布是指吸收入血的药物随血液循环向各个组织器官转运的过程。大多数药物的分布过程属于被动转运,少数为主动转运。多数药物在体内的分布是不均匀的,药物首先分布到血流量大的组织器官,然后再向肌肉、皮肤或脂肪等血流量少的组织器官转移,这种现象称为再分布(redistribution)。给药后经过一段时间,血液和组织器官中的药物浓度达到相对平衡,此时血浆中的药物浓度可以间接反映靶器官的药物浓度水平。药物的分布速率取决于药物的理化性质、器官血流量、药物与血浆蛋白结合以及膜的通透性等因素,其中较重要的是药物与血浆蛋白结合。影响药物分布的主要因素如下:

1. 药物与血浆蛋白结合 药物进入血液后,与血浆蛋白可发生不同程度的结合,成为结合型药物,未与血浆蛋白结合的药物为游离型药物。游离型药物可通过毛细血管的内皮细胞层进入组织外液,然后通过组织细胞膜进入组织细胞内(有时可与细胞内成分结合),从而完成分布过程,这个过程是可逆的。一般来说,酸性药物主要与血浆中的白蛋白结合,而碱性药物除了与白蛋白结合外,还可与球蛋白和 α_1 酸性糖蛋白结合。药物与血浆蛋白结合量取决于游离型药物的量、药物与血浆蛋白的亲合力及血浆蛋白浓度。需要注意的是,只有游离型药物才能发挥药理活性,结合型药物分子体积增大,妨碍其转运到作用部位,故药理活性暂时丧失。但结合型药物可随着血中游离药物浓度的下降而解离,故血浆蛋白可认为是药物的暂时储库。药物和血浆蛋白结合具有降低和稳定血液中游离药物浓度、促进药物继续吸收的作用。

药物与血浆蛋白结合的能力可用血浆中结合型药物浓度与总药物浓度的比值(结合率)来衡量。药理学专著所记载的药物血浆蛋白结合率是在常用剂量范围内对正常人的测定值。在有效血药浓度下,血浆蛋白结合率可以认为与血药浓度无关,而只反映药物和血浆蛋白结合的能力。然而,在有效血药浓度范围内,也有极少数药物与血浆蛋白的结合接近饱和,若血药浓度再进一步增加,游离型药物比结合型药物增加更快,稍增剂量即可引起血药浓度迅速增加,引发毒性反应。当两种药物竞争同一血浆蛋白结合位点时,可能引起游离型药物浓度增加,作用和毒性均增强。如血浆蛋白结合率为99%的A药与血浆蛋白结合率为98%的B药合用时,前者被后者置换使血浆蛋白结合率下降1%,便可使游离型的A药由原来的1%升高到2%,即具有药理活性的游离型A药的浓度在理论上可达2倍,可能导致A药的毒性反应。因此,两种蛋白结合率高的药物联合应用时,在蛋白结合位点上产生的竞争性抑制现象才有临床意义。药物与内源性化合物也可在血浆蛋白结合部位发生竞争性置换作用,如磺胺异噁唑可将胆红素从血浆蛋白结合部位置换而导致新生儿发生胆红素脑病(又称核黄疸)。

2. 器官血流量与膜的通透性 人体各组织器官的血流量有很大的差别,药物由血液向组织器官的分布速度主要取决于该组织器官的血流量和膜的通透性。其中肝、心、脑、肾等器官血流丰富,药物分布快且组织药物含量高,而皮肤、脂肪、肌肉等组织血流相对较少,药物分布慢且含量较低。例如静脉注射高脂溶性的麻醉药硫喷妥钠首先大量进入血流量大的脑组织而发挥麻醉作用,而后再向血流量少的脂肪组织转移,使患者迅速苏醒。

3. 体液的pH和药物的解离度 在生理情况下,细胞内液pH为7.0,细胞外液pH为7.4,由于弱酸性药物在弱碱性环境下离子型多,故细胞外液的弱酸性药物不易进入细胞内。因此,弱酸性药物在细胞外液浓度高于细胞内,弱碱性药物则相反。改变血液的pH可相应改变其原有的分布特点。

4. 细胞膜屏障 有些药物要通过特殊的细胞膜屏障才能到达靶器官发挥作用。常见的细胞

膜屏障如下:

(1) 血脑屏障 (blood-brain barrier): 是指血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞外液间的屏障和由脉络丛形成的血浆与脑脊液间的屏障。血脑屏障能阻止许多大分子、水溶性或离子型药物进入脑组织, 只有脂溶性较高的药物才能以简单扩散的方式转运至脑细胞。应该注意的是, 某些因素如急性高血压或静脉注射高渗溶液可以降低血脑屏障的功能, 炎性反应也能改变其通透性。因此, 青霉素在健康人即使静脉注射大剂量也难以进入脑脊液, 但在脑膜炎患者青霉素却能进入脑脊液中, 且可达到有效浓度。

一般来说, 高脂溶性药物容易通过生物膜进入血脑屏障, 但亦有例外, 许多高亲脂性药物 (如环孢素、长春新碱、多柔比星等) 却不能通过。原因是脑毛细血管内皮细胞可高表达外排性转运体 P-gp, 其外排作用是某些高亲脂性药物不能进入血脑屏障的原因。脑毛细血管内皮细胞除了存在 P-gp 外, 还有其他转运体, 如碱性肽转运体、单羧酸类转运体等。这些转运体对外源性有机酸及天然乳酸在血脑屏障转运过程中发挥重要作用。

(2) 胎盘屏障 (placental barrier): 是指胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障。它能将母体与胎儿的血液分开。胎盘屏障能阻止水溶性或离子型药物进入胎儿体内, 但脂溶性较高的药物能通过胎盘屏障。由于某些能通过胎盘的药物对胎儿有毒性甚至可以导致畸胎, 因此孕妇用药应特别谨慎。

近来研究发现, 胎盘屏障特别是在胎盘的滋养层细胞上也可高度表达 P-gp, P-gp 发挥外排泵的作用, 导致药物逆向转运, 从而保护胎儿免遭 P-gp 底物的损害。

(3) 血眼屏障 (blood-eye barrier): 是血液与视网膜、血液与房水、血液与玻璃体屏障的总称。脂溶性药物及相对分子质量小于 100 的水溶性药物易于通过。由于有血眼屏障, 全身给药时药物很难在眼中达到有效浓度, 因此需要采用滴眼或结膜下注射、球后注射及结膜囊给药的方式。

其他生理屏障还有血关节囊液屏障等, 使药物在关节囊中难以达到有效浓度。对此应该采用局部直接注射给药以达到治疗的目的。

5. 药物与组织的亲和力 药物与组织的亲和力不同可导致药物在体内选择性分布, 是某些药物在特定组织中的浓度远高于血浆浓度的根本原因。如碘对甲状腺组织有高度亲和力, 使其在甲状腺中的浓度超过其他组织达 1 万倍左右。所以放射性碘可用于甲状腺功能的测定和对甲状腺功能亢进的治疗。氯喹在肝内的浓度比在血浆中浓度高出 700 多倍, 故常选氯喹治疗阿米巴性肝脓肿。

6. 药物转运体 药物转运体可影响药物的分布, 特别是在药物发生相互作用时, 其对分布的影响有时甚至导致临床出现危象。

抗心律失常药奎尼丁与止泻药洛哌丁胺均为 P-gp 的底物。洛哌丁胺单用时通过在外周作用于肠道的阿片受体而产生止泻作用, 其之所以不能进入中枢是由于中枢 P-gp 的外排作用所致。但当其与奎尼丁合用后, 由于奎尼丁抑制了中枢的 P-gp, 导致洛哌丁胺进入中枢并作用于中枢的阿片受体, 产生严重的呼吸抑制作用。

(三) 代谢

在体内吸收、分布的同时, 进入体内的药物在药物代谢酶的作用下发生化学结构的改变, 称为代谢或生物转化 (biotransformation)。大多数药物经生物转化后失去药理活性, 称为灭活; 少数药物经代谢后, 药理活性从无到有或从弱变强, 称为活化。脂溶性药物被转运到肾后, 容易在肾小管管腔被重吸收, 阻碍其肾排泄。通过酶促反应, 药物生物转化的结果是增加脂溶性药物和

其他外源性物质的极性, 利于其从肾排出体外。

1. 药物代谢部位 组织器官代谢药物的能力主要与药物代谢酶的分布及局部血流量有关。肝由于血流量大且含有大部分代谢酶, 成为多数药物的主要代谢器官。其他器官, 如小肠、肾、肺及脑等对药物也具有不同程度的代谢能力, 有的药物还被肠内细菌代谢。

2. 药物代谢方式 药物体内代谢通常分为两相反应: I 相反应 (phase I reaction) 和 II 相反应 (phase II reaction) (图 3-4)。

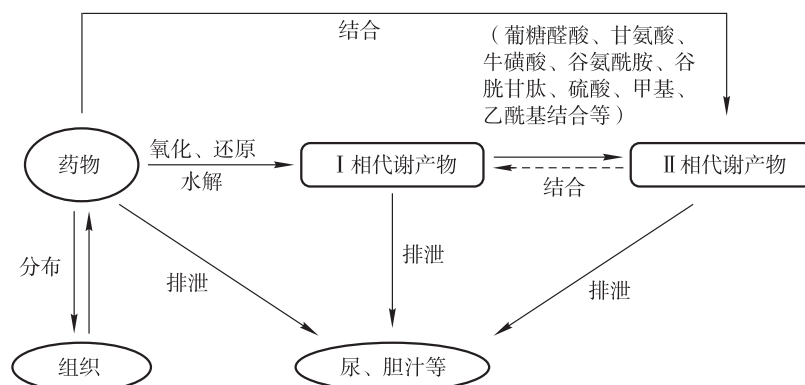


图 3-4 药物代谢方式

(1) I 相反应: 包括氧化 (oxidation)、还原 (reduction)、水解 (hydrolysis) 过程, 主要由肝微粒体混合功能氧化酶 (细胞色素 P450, cytochrome P450, CYP) 及存在于细胞质、线粒体、血浆、肠道菌丛中的非微粒体酶催化。在该过程中, 药物化学结构改变的特点是被引入或暴露出极性基团, 如—OH、—COOH、—NH₂ 或—SH 等。该反应使大部分药物的药理活性灭活, 但也有少数药物被活化而作用增强, 甚至形成毒性的代谢物。氧化反应的类型有硫氧化、氮氧化、环氧化、胺氧化、烯氧化、醇氧化等, 还原反应类型有硝基还原、羰基还原、偶氮还原等, 水解类型包括酯键水解、酰胺键水解、糖苷水解等。

(2) II 相反应: 为结合 (conjugation) 反应, 该过程是药物分子结构中暴露出来的极性基团与体内的化学成分如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等发生共价键结合, 生成易溶于水且极性高的代谢物, 以利于迅速排出体外。

每种药物代谢的方式不同, 有的只需经过 I 相或 II 相反应, 但多数药物要经过两相反应。主要是从 I 相到 II 相反应序贯进行, 个别药物如异烟肼的酰肼部分却先经 II 相的乙酰化反应, 然后再进行 I 相的水解反应。

3. 药物代谢酶 药物代谢依赖于酶的催化, 主要包括 I 相代谢酶和 II 相代谢酶, 前者包括专一性酶和非专一性酶。

(1) 专一性酶: 如胆碱酯酶和单胺氧化酶分别代谢乙酰胆碱和单胺类药物。

(2) 非专一性酶: 如肝微粒体混合功能氧化酶系统, 简称肝药酶。肝微粒体混合功能氧化酶系统中最主要的酶为 CYP。CYP 是一个基因超家族 (superfamily), 根据这些基因所编码蛋白质的相似程度, 可将其划分为不同的基因家族 (family) 和亚家族 (subfamily)。一般认为, 同一家族的氨基酸序列应有 40% 以上是一致的, 而同一亚家族内蛋白质的氨基酸序列应有 55% 以上一致性。CYP 基因超家族命名的原则是: 以 CYP 开头, 其后所连接的阿拉伯数字表示基因家族, 紧接的大写英文字母表示亚家族, 最后的阿拉伯数字表示某个 CYP 酶的基因号码, 如 CYP3A4。在人类肝中与药物代谢密切相关的 CYP 主要是 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、

CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4，它们占肝中 CYP 总含量的 75% 以上。肝药酶具有以下特性：① 选择性低，可催化多种药物；② 变异性大，个体差异大；③ 活性易受多种因素的影响，可能增强或减弱。

II 相代谢酶主要包括与葡萄糖醛酸结合的尿苷 -5'-二磷酸葡萄糖醛酰转移酶 (uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferase, UGT)、谷胱甘肽 S-转移酶、磺基转移酶、甲基转移酶和 *N*-乙酰基转移酶等。

4. 影响药物代谢的因素 影响药物代谢的因素很多，可使药物代谢加快或减慢。了解这些影响因素，对于如何根据患者的病理、生理状态和药物特点作适当调整，充分发挥药物疗效、降低毒副作用，具有重要意义。

(1) 酶诱导和酶抑制

1) 酶诱导：某些化学物质能提高肝药酶的活性，从而使药物代谢加快，该现象称为酶诱导 (enzyme induction)。具有酶诱导作用的药物称为酶诱导剂 (enzyme inducer)。酶诱导作用可产生两种临床后果：① 疗效减弱：由于药酶诱导后代谢加快、血浆药物浓度降低，治疗效果也相应减弱。例如苯巴比妥是典型的酶诱导剂，能加速华法林的代谢，使其抗凝效果降低。利福平是肠道及肝 CYP3A4 的强诱导剂，可导致皮质激素、环孢素、奎尼丁、地西洋、华法林及地高辛的清除率明显增加，治疗效果减弱。为了维持这些药物的疗效，在合用利福平时应相应增加它们的剂量。② 疗效增强，甚至产生毒性反应。这主要是指那些在体内活化或产生毒性代谢物的药物。例如乙醇是肝 CYP2E1 的酶诱导剂，长期饮酒可增加对乙酰氨基酚的肝毒性。这是因为 CYP2E1 酶活性升高，使对乙酰氨基酚毒性代谢物增多所致。

2) 酶抑制：某些化学物质能降低肝药酶的活性，从而使药物代谢减慢，该现象称为酶抑制 (enzyme inhibition)。具有酶抑制作用的药物称为酶抑制剂 (enzyme inhibitor)。酶抑制作用也可产生两种临床后果：① 疗效减弱：这主要是对于那些在体内活化的药物，当药酶被抑制后，活性代谢物生成减少，药物作用减弱。如可待因在体内代谢过程中有少量可被 CYP2D6 代谢为具有镇痛作用的吗啡，当其与被 CYP2D6 抑制剂合用时，因吗啡生成量减少而使镇痛作用降低。② 疗效增强：对于在体内灭活的药物来说，酶抑制后，代谢减慢，作用增强，甚至导致毒性反应。如酮康唑是 CYP3A4 的竞争性抑制剂，当其与被同酶催化的特非那定合用时，可导致特非那定代谢明显减慢，血药浓度明显增加，甚至诱发致命性的心律失常。

临床上常用的肝 CYP 的诱导剂与抑制剂见表 3-1。

(2) 生理因素：影响药物代谢的生理因素主要包括年龄、性别、种族及疾病等。

1) 年龄：不同年龄段的人对药物的代谢可能有明显的差异，如儿童的代谢功能尚未发育完全，老年人的代谢功能逐渐降低，因此，儿童和老年人用药剂量要比成人低。胎儿及新生儿的肝药酶活性低，甚至缺乏活性，所以胎儿及新生儿用药时，多数情况下不仅药效高，而且容易产生毒性。

2) 性别：男性和女性体内肝药酶的含量及活性均有差异。如女性的 CYP2C19 及 CYP3A4 活性可能高于男性。

3) 种族与个体差异：在人群中药物代谢存在明显的个体差异，造成这种差异的原因有遗传学差异和非遗传学差异。遗传学差异主要由种族或家族遗传特性所引起，研究显示肝药酶的活性强弱是由遗传因子决定的，而非遗传学差异主要由年龄、性别、肝功能、药物代谢的时间周期节律、营养状态等引起。

表 3-1 临床上常用的肝 CYP 的诱导剂与抑制剂

CYP	诱导剂	抑制剂
3A4	苯巴比妥、苯妥英、地塞米松、卡马西平、利福平、醋竹桃霉素、咪达唑仑	酮康唑、孕二烯酮、西咪替丁、伊曲康唑、红霉素、醋竹桃霉素、葡萄柚汁
2C9	苯巴比妥、利福平	磺胺苯吡唑、苯妥英、氟康唑、华法林、甲苯磺丁脲、三甲双酮
1A2	奥美拉唑、兰索拉唑、咖啡因、胍屈嗪	呋拉茶碱、氟伏沙明、环丙沙星、环丙贝特
2C19	苯巴比妥、利福平	氟康唑、氟伏沙明、美芬妥英
2E1	异烟肼、乙醇	双硫仑、红霉素、环孢素
2A6	地塞米松、苯巴比妥、利福平	香豆素、奎尼丁、丁吡洛尔、氟西汀
1A1	3-甲基胆蒽、二噁英	7, 8-苯并黄酮、美替拉酮
2C8	利福平	磺胺苯吡唑

4) 疾病: 疾病可能会影响代谢器官的功能。如肝是最主要的代谢器官, 肝功能障碍可能导致药物代谢能力降低, 从而使血药浓度升高、半衰期延长, 因此, 有些药物在对肝功能不全的患者用药时, 需调整剂量。

(3) 药物因素: 药物的光学异构体、给药剂量及给药途径都可影响体内药物代谢的快慢。不同的异构体具有不同的药理活性和副作用, 这可能是由于体内药酶及药物受体具有立体选择性, 使不同的异构体显示出代谢差异。随着药物剂量的增加, 体内药酶不断接近饱和状态, 再增加剂量, 就可能使药物浓度非线性地迅速增加, 出现中毒反应。给药途径所产生的代谢差异主要与药物代谢酶在体内的分布以及局部组织血流量有关。在肝和胃肠道中存在多种药物代谢酶, 有些口服药物的首关代谢较明显而使血药浓度降低。

(四) 排泄

排泄是指药物以原型或代谢产物的形式通过排泄器官或分泌器官排出体外的过程。大多数药物及其代谢产物的排泄为被动转运, 少数以主动转运方式排泄, 如青霉素。机体的排泄或分泌器官主要是肾, 其次是胆管、肠道、唾液腺、乳腺、汗腺、肺等。

1. 肾排泄 肾是最主要的排泄器官, 大多数游离型药物及其代谢产物能通过肾小球滤过, 进入肾小管而被排泄; 少数药物从近球小管主动分泌到肾小管腔而排泄。药物及其代谢产物经肾排泄有三种方式: 肾小球滤过、肾小管主动分泌和肾小管被动重吸收。前两个过程是血中药物进入肾小管腔内, 后一个过程是将肾小管腔内的药物再转运至血液中。

(1) 肾小球滤过: 肾小球毛细血管网的基膜通透性较大、滤过压较高, 相对分子质量较小的物质均可以自由通过。影响药物从肾小球滤过的主要因素是药物与血浆蛋白的结合程度以及肾小球滤过率。肾小球滤过率降低或药物的血浆蛋白结合程度高均可使滤过药量减少。结合型药物相对分子质量较大, 一般超过 50 000, 不能从肾小球滤过。游离型药物相对分子质量较小 (多数药物相对分子质量小于 1 000), 容易通过具有较大筛孔的滤过膜。

(2) 肾小管分泌: 为主动转运过程, 药物逆浓度梯度地从毛细血管穿过肾小管膜而到达肾小管。肾小管上皮细胞有两类转运系统, 即有机酸与有机碱转运系统, 分别转运弱酸性和弱碱性药物。分泌机制相同的两药合用, 可发生竞争性抑制。如丙磺舒与青霉素合用时, 青霉素血浆浓度

升高、疗效增强，其原因就是因为丙磺舒竞争性地抑制了肾小管的有机阴离子转运体，从而抑制了青霉素自肾小管的分泌所致。

(3) 肾小管重吸收：游离型药物从肾小球滤过后，可在肾小管重吸收。大多数药物的肾小管重吸收为被动转运，但含锂和氟的化合物以及尿酸则以主动转运被重吸收。脂溶性药物易被重吸收，脂溶性低的药物或离子型药物重吸收较为困难，弱酸或弱碱性药物的重吸收依赖于肾小管液的 pH。药物转运体也可介导某些药物经肾小管重吸收。如肾小管上皮细胞的寡肽转运体 PEPT2 可介导二肽、三肽以及肽类似物 β -内酰胺类抗生素经肾小管重吸收。

2. 胆汁排泄 某些药物经肝转化为极性较强的水溶性代谢产物后，也可自胆汁排泄。药物从胆汁排泄是一个复杂的过程，包括肝细胞对药物的摄取、贮存、转化及向胆汁的主动转运过程。药物的理化性质及某些生物学因素能影响上述过程。对于从胆汁排泄的药物，除需要具有一定的化学基团及极性外，对其相对分子质量也有一定阈值的要求，通常相对分子质量大于 500 的化合物可从人体胆汁排出，相对分子质量超过 5 000 的大分子化合物较难从胆汁排泄。

由胆汁排入十二指肠的药物可从粪便排出体外，但也有的药物再经肠黏膜上皮细胞吸收，经门静脉入肝重新进入体循环，这个反复循环的过程称为肝肠循环 (hepato-enteral circulation) (图 3-5A)。肝肠循环明显的药物口服后其血药浓度-时间曲线呈现“双峰”或“多峰”现象 (图 3-5B)，这是由于药物经胆汁排泄进入小肠后再被吸收入血所致。经胆囊造口术后，“双峰”或“多峰”现象可消失。肝肠循环的临床意义视药物经胆汁的排出量而定。药物从胆汁排出量多，肝肠循环能延迟药物的排泄，使药物作用时间延长。若中断肝肠循环，半衰期和作用时间都可缩短，利于某些药物解毒。如洋地黄毒苷中毒后，口服考来烯胺可在肠内与洋地黄毒苷形成络合物，中断后者的肝肠循环，加快其从粪便排出而解毒。胆汁清除率高的药物在临床用药上有一定的意义。如氨苄西林、头孢哌酮、利福平、红霉素等主要经胆汁排泄，其胆汁浓度可达血药浓度的数倍至数十倍，故可用于抗胆道感染。主要经胆汁排泄而非肾排泄的药物，当在肾功能不全时应用，常不必调整用量。

动画 3-1
肝肠循环

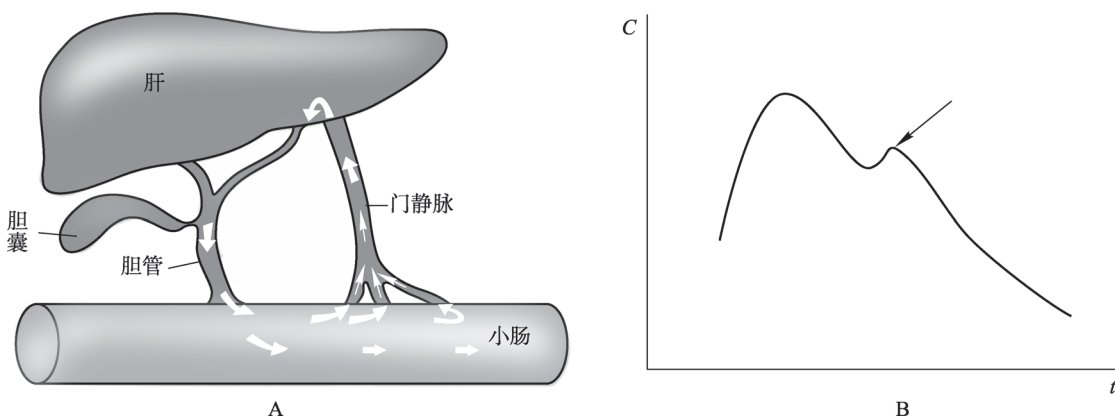


图 3-5 肝肠循环模式图 (A) 及典型的血药浓度-时间曲线 (B)

3. 其他途径 有些药物可从乳汁、唾液、泪液或汗液排泄。由于乳汁偏酸性，又富含脂质，因此脂溶性强的药物以及弱碱性药物易由乳汁排泄而影响乳儿，如吗啡、氯霉素等。某些药物可自唾液排出，且排出量与血药浓度有相关性。挥发性药物主要从肺排出，如吸入麻醉药等。某些药物也可从汗腺排泄，如利福平可使衣服染红。

第二节 药物的速率过程

一、药动学模型

(一) 房室模型

药物在体内的处置过程相当复杂,且始终处于动态变化之中。为了定量地描述药物体内过程的动态变化规律,常常要借助于数学的原理和方法来系统地阐明体内药量随时间变化的规律。房室模型理论是从速率论的角度,建立一个数学模型模拟机体。它将整个机体看成一个系统,并将该系统按动力学特性划分为若干个房室(compartment),把机体看成是由若干个房室组成的一个完整的系统,称为房室模型(compartment model)。房室的划分主要依据药物在体内各组织器官的转运速率,只要某部位的药物转运速率相同或相似,就可归纳为一个房室,但这里所说的房室只是数学模型中的一个抽象概念,并不代表解剖学上的任何组织器官。同一房室中的各组织部位的药物浓度并不一定相同,但药物在其间的转运速率是相同或相似的。根据药物在体内的动力学特性,房室模型可分为一室模型、二室模型和多室模型。一室模型和二室模型在数学处理上较为简单,应用最为广泛;多室模型的数学处理相当繁琐,其应用受到限制。

1. 一室模型 药物进入体内以后,能迅速地向各组织器官分布,并很快在血液与各组织器官之间达到动态平衡,即药物在全身各组织部位的转运速率相同或相似,此时可把整个机体看成一个房室,称之为—室模型(one compartment model)或单室模型。一室模型并不意味着体内所有组织在任何时刻的药物浓度都一样,而是指机体各组织的药物浓度能随血浆药物浓度的改变而平行地发生变化。给药后药物可立即均匀地分布在—室模型(全身体液和组织),并以一定速率(速率常数为 K_e)从该室消除。设 X_1 为一室的药物量, V_1 为一室的表观分布容积(等于静脉给药剂量与血药浓度的比),则 $V_1=X_1/C$ 。单次静脉注射属于—室模型的药物后,用血药浓度的对数对时间作图可得—条直线,即药-时曲线,呈单指数衰减(图3-6)。

2. 二室模型 药物进入体内后,很快进入机体的某些部位,但需要一段时间才能分布到其他部位。从速率论的观点将机体划分为药物分布均匀程度不同的两个独立系统,即二室模型(two compartment model)。二室模型由两个房室组成,即中央室(central compartment)和外周室(peripheral compartment)。中央室是由一些血流比较丰富、膜通透性较好、药物易于灌注的组织(如心、肝、肾、肺、脾等)组成的,药物往往首先进入这类组织,血液中药可迅速与这些组织中药物达到动态平衡;而将血流不太丰富、药物转运速度较慢且难以灌注的组织(如脂肪、静止状态的肌肉等)归并成另一个房室,称为外周室,这些组织中的药物与血液中的药物需经一段时间方可达到动态平衡。开放性二室模型还假定,药物仅从中央室消除。 X_1 为中央室的药物量, V_1 为中央室的表观分布容积, X_2 为周边室的药物量, V_2 为周边室的表观分布容积。单次快速静脉注射属于二室模型的药物后,用血药浓度的对数对时间作图可得双指数衰减曲线(图3-6)。药-时曲线的初始血药浓度下降很快,称分布相(α 相),它主要反映药物自中央室向周边室的分布过程。当分布平衡后,曲线进入衰减相对缓慢的消除相(β 相),它主要反映药物从中央室的消除过程。药物从中央室消除的速率常数用 k_{10} 来表示;药物从中央室转运到周边室的一级速率常数用 k_{12} 表示;药物从周边室转运到中央室的一级速率常数用 k_{21} 表

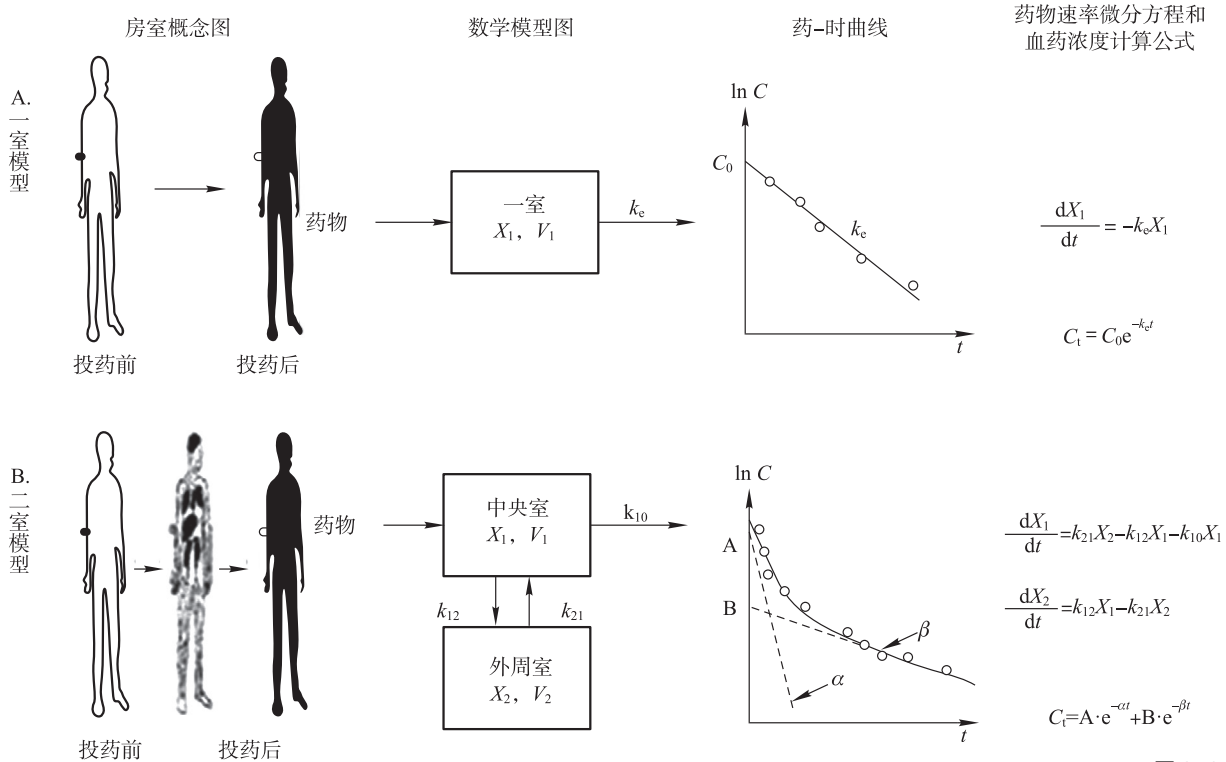


图 3-6 药动学的房室模型

示。二室模型比一室模型更符合大多数药物的体内情况。值得强调的是，药物在体内的分布和消除是同时进行的。

图 3-6 描述了一室、二室房室模型的概念图、数学模型图、药-时曲线、相应的药物速率微分方程和血药浓度计算公式。

3. 多室模型 若在上述二室模型的外周室中又有一部分组织器官或细胞内药物的分布特别慢，则还可以从外周室中划分出第三室。分布稍快的称为浅外室，分布最慢的称为深外室，由此形成三室模型。按此方法，可以将体内分布有多种速率的药物按多室模型（multi-compartment model）进行处理。

（二）生理药动学模型

经典的房室模型有许多局限性，它不能直接了解不同组织器官药物浓度的真实情况。当药物在体内分布到具有高亲和力的组织器官、效应靶器官或特殊毒性器官时，房室模型不能描述其特殊的体内过程。生理药动学模型（physiological pharmacokinetic model）是建立在机体的生理、生化、解剖和药物热力学性质基础上的一种整体模型。通常将每个组织器官作为一个单独的房室看待，房室间模拟生理情况，以血液循环连接。相应的组织房室间考虑下列生理、生化、解剖学参数：① 组织大小，血流灌注速率和肾小球滤过率；② 酶活性参数（ V_{\max} , K_m ）；③ 药物热力学性质，如脂溶性、电离性等；④ 药物与机体相互作用性质，如膜通透性、药物与血浆蛋白结合率以及药物与组织亲和力等。因此这种模型与机体的生理、生化和解剖学联系在一起。理论上，该模型有下列功能：① 预测任何组织器官中药物浓度及代谢产物的经时过程；② 定量地描述病理情况下药物的体内过程变化；③ 将在动物中获得的结果外推至人，从而预测药物在人体的药动学过程。

(三) 药动学 - 药效动力学模型

药动学 - 药效动力学模型 (pharmacokinetic-pharmacodynamic model, PK-PD) 是综合研究体内药物的动力学过程与药效量化指标的动力学过程及其相互间定量转换关系的现代药动学的重要分支学科。该模型是在不同时间测定血药浓度和药物效应, 将时间、浓度、效应三者进行模型拟合, 定量分析三者的关系, 这将为新药开发阐明药物作用机制, 设计药物剂型以及为临床合理用药提供重要的研究方法和理论依据。

二、药物在体内的速率过程

药物吸收进入血液循环后, 分布、代谢和排泄过程可使血药浓度衰减。按药物转运或消除速率与药物浓度间的关系, 药物在体内的速率过程分为一级动力学、零级动力学和米 - 曼动力学过程。

1. 一级动力学过程 药物在体内某部位的转运速率与该部位的药量或血药浓度的一次方成正比, 即单位时间内药物浓度按恒定比例消除, 称为一级速率过程 (first order rate process) 或一级动力学过程。药物的被动转运, 其转运速率与膜两侧浓度差成正比, 属于一级动力学过程。一级动力学消除的药 - 时曲线在算术纵坐标图上作图时呈反抛物线, 但在对数纵坐标图上则为直线, 呈指数衰减, 故一级动力学是线性动力学 (linear kinetics)。描述药物在体内按一级动力学消除引起的血浆内药物浓度衰减规律的方程式为

$$\frac{dC}{dt} = -k_e C \quad (3-1)$$

C 为体内可消除的药物浓度, k_e 为消除速率常数 (elimination rate constant), 表示体内药物的代谢和排泄速率, 负值表示药物经消除而减少, t 为时间。经积分后得到 t 时的药物浓度 C_t 与初始药物浓度 ($t=0$ 时) C_0 的关系:

$$C_t = C_0 e^{-k_e t} \quad (3-2)$$

式 (3-2) 两边取对数, 转换成自然对数形式为:

$$\ln C_t = -k_e t + \ln C_0 \quad (3-3)$$

或转换成常用对数形式为:

$$\lg C_t = \frac{-k_e}{2.303} t + \lg C_0 \quad (3-4)$$

这是个直线方程式, 将实验所得给药后相应时间的药物浓度在对数坐标图上作图, 可目测到一条直线, 其斜率为 $\frac{-k_e}{2.303}$, 据此可求出 k_e , 根据回归方程可得直线的截距为 $\lg C_0$, 从而求出 C_0 。

一级动力学过程有被动转运的特点, 只要是按浓度梯度控制的简单扩散都符合一级动力学过程。由于多数药物的转运都是简单扩散, 故多数药物属一级动力学过程。它的特点是:

(1) 药物转运呈指数衰减, 每单位时间内转运的百分比不变, 即等比转运, 但单位时间内药物的转运量随时间而下降。

(2) 半衰期、总体清除率恒定, 与剂量或药物浓度无关。

(3) 血药浓度对时间曲线下的面积与所给的单一剂量成正比。

(4) 按相同剂量相同间隔时间给药, 约经 5 个 $t_{1/2}$ 达到稳态浓度; 约经 5 个 $t_{1/2}$ 药物在体内消除近于完毕。

2. 零级动力学过程 是指药物自某房室或某部位的转运速率与该房室或该部位的药量或浓度的零次方成正比。药物在体内以恒定的速率消除, 即不论血浆药物浓度高低, 单位时间内消除的药物量不变, 而单位时间内消除的药物百分率随时间改变。在对数纵坐标图上药-时曲线的下降部分呈抛物线, 故属于非线性动力学 (nonlinear kinetics)。零级消除动力学通常是由于体内消除药物的能力达到饱和所致。描述零级动力学过程的公式是:

$$\frac{dC}{dt} = -k_0 \quad (3-5)$$

将上式积分后得:

$$C_t = C_0 - k_0 t \quad (3-6)$$

k_0 是零级速率常数, 将 t 时的药物浓度与时间在普通坐标纸上作图可得一条直线, 其斜率为 $-k_0$, 而大剂量给药后 t 时的药物浓度与时间在半对数坐标纸上作图可得一条曲线。零级动力学过程的特点是:

(1) 转运速度与剂量或浓度无关, 按恒量转运 (等量转运)。但每单位时间内转运的百分比是可变的。

(2) 半衰期、总体清除率不恒定。剂量加大, 半衰期可超比例延长, 总体清除率可超比例减少。

(3) 血药浓度对时间曲线下的面积与剂量不成正比, 剂量增加, 其面积可超比例增加。

产生零级动力学过程的主要原因是药物代谢酶、药物转运体以及药物与血浆蛋白结合到达饱和和状态。因此零级动力学过程有主动转运的特点, 任何耗能的逆浓度梯度转运的药物, 因剂量过大均可超负荷而出现饱和限速, 称之为容量限定过程 (capacity-limited rate processes)。如乙醇、苯妥英钠、阿司匹林、双香豆素和丙磺舒等均可出现零级动力学过程。按零级动力学过程消除的药物, 在临床上增加剂量时, 有时可使血药浓度突然升高而引起药物中毒, 因此对于这类药物, 临床上增加剂量给药时一定要加倍注意。

3. 米-曼动力学 (Michaelis-Menten kinetics) 过程 是包括一级和零级动力学在内的混合动力学。该过程在药物低浓度时, 属于一级动力学过程, 而在高浓度时, 则属于零级动力学过程。描述米-曼速率过程的公式如下:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} \quad (3-7)$$

式中, $\frac{dC}{dt}$ 是指 t 时的药物消除速率, V_{\max} 是该过程的最大速率常数, K_m 为米-曼速率常数, 等于在 50% 最大消除速率时的药物浓度。

当 $K_m \gg C$ 时, 即体内药物消除能力远大于药物量时, C 可以忽略, 此时 $\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$, 其中 $\frac{V_{\max}}{K_m} = k_c$, 则 $\frac{dC}{dt} = -k_c C$, 成为一级动力学过程; 当 $C \gg K_m$ 时, 即体内药物量远大于机体药物消除能力, 则 K_m 可以忽略, 此时 $\frac{dC}{dt} = -V_{\max}$, 表明体内药物消除能力达到饱和, 机体在以最大能力消除药物, 成为零级动力学过程。

在临床上具有米-曼速率过程的特点的药物有乙醇、苯妥英钠、阿司匹林、乙酰唑胺、茶碱和保泰松等。当这些药物剂量增加到超过机体消除的能力时, 血药浓度会骤然上升, 导致药物中毒 (图 3-7)。

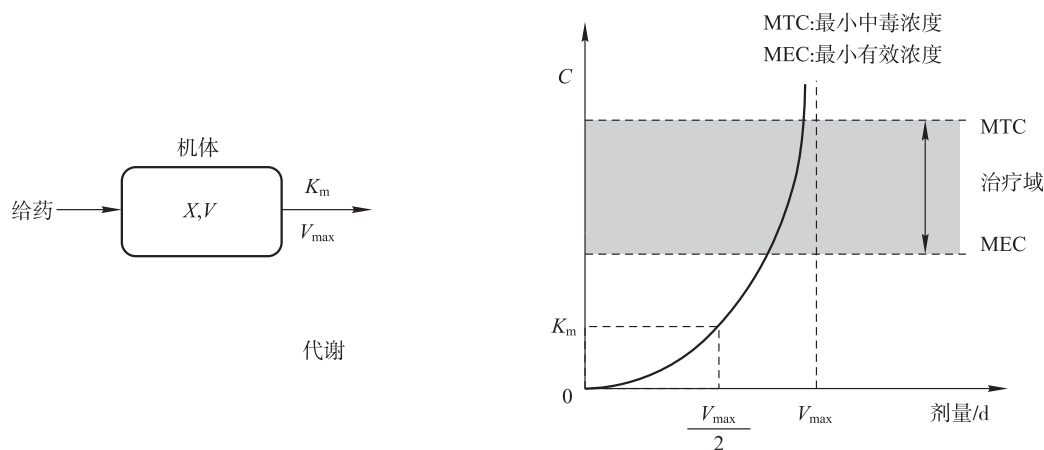


图 3-7 米-曼速率过程与血浆药物浓度变化

零级动力学过程与米-曼速率过程均属于非线性动力学过程，由于该过程 $t_{1/2}$ 等动力学参数随剂量增加而改变，故又称剂量依赖性速率过程。掌握非线性动力学特点对指导临床安全用药具有极其重要的意义。

三、药动学重要参数及其临床意义

药动学参数 (pharmacokinetic parameters) 是反映药物在体内动态变化规律性的一些常数。药动学参数是临床上制订合理给药方案的主要依据之一，可根据药动学参数特性，设计和制订安全有效的药物治疗方案，设定给药剂量、给药间隔和最佳给药途径等；针对不同生理病理状态，制订个体化给药方案，提高用药安全性；也可借助于药动学参数来阐明药物作用的规律性，了解药物在体内的作用和毒性产生的物质基础等。

1. 半衰期 (half-life) 又称消除半衰期，是指药物在体内的量或血药浓度下降一半所需要的时间，常以 $t_{1/2}$ 表示，单位为 min 或 h。

按一级动力学过程消除的药物半衰期和消除速率常数间的关系可用下式表示：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e} \quad (3-8)$$

按一级动力学消除的药物，给药后经过一个 $t_{1/2}$ 后，体内尚存给药量的 50%；经过 2 个 $t_{1/2}$ 后，尚存给药量的 25%。由此推算，经过 5 个 $t_{1/2}$ 后，尚存给药量约 3%，可以认为体内药物基本被消除。上式表明，按一级动力学消除的药物，其 $t_{1/2}$ 和消除速率常数 k_e 有关，与血浆药物初始浓度无关，即与给药剂量无关。

按零级动力学过程消除的药物半衰期可用下式表示：

$$t_{1/2} = \frac{0.5C_0}{k_0} \quad (3-9)$$

由此可见，按零级动力学消除的药物，其 $t_{1/2}$ 和血浆药物初始浓度 C_0 成正比，即与给药剂量有关，给药剂量越大， $t_{1/2}$ 越长，药物越容易在体内蓄积引起中毒，故在临床上使用按零级动力学消除的药物时，一定要注意。

半衰期的临床意义在于它可以反映药物消除的快慢，作为临床上制订给药方案的主要依据之一。同一药物用于不同个体时，由于生理与病理情况的不同， $t_{1/2}$ 可能发生变化。为此，应根据患者生理与病理状态下不同的 $t_{1/2}$ 来制订个体化给药方案，对治疗浓度范围窄的药物尤为重要。

2. 表观分布容积 (apparent volume of distribution, V_d) 指药物在体内达到动态平衡时, 体内药物按血药浓度分布所需体液的总体积。其本身不代表真实的容积, 因此无生理学意义, 主要反映药物在体内分布的程度, 单位为 L 或 L/kg。对于一室模型的药物, 表观分布容积为

$$V_d = \frac{X}{C} \quad (3-10)$$

X 为体内药量, C 为血药浓度。

研究发现, 药物分布容积的大小取决于药物的脂溶性、膜通透性、组织分配系数及药物与血浆蛋白结合率等因素。若药物的血浆蛋白结合率高, 则其组织分布少, 血药浓度就高。如果一个药物的 V_d 仅为 3~5 L, 那么该药便可能主要分布于血液中; 若药物的 V_d 为 10~20 L, 则该药主要分布于血浆和细胞外液, 说明其不易通过细胞膜而进入细胞内液; 若药物的 V_d 达到 40 L 或以上, 则此药分布于血浆、细胞外液和细胞内液, 表明其在体内分布广泛。

3. 血药浓度-时间曲线下面积 (area under concentration-time curve, AUC) 是指血药浓度对时间作图所得的曲线下的面积。它是评价药物吸收程度的一个重要指标。它可由积分求得, 但最简便的计算是用梯形面积累加法。从给药开始到给药后 t 时的面积用 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 表示; 而从给药开始到 $t = \infty$ 时间的面积则用 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 表示。它是计算生物利用度的基础数值。 AUC 与吸收后体循环的药量成正比, 反映进入体循环药物的相对量。

4. 生物利用度 (bioavailability, F) 是指药物经血管外给药后, 被吸收进入血液循环的速度和程度, 是评价药物吸收程度的重要指标, 分为绝对生物利用度和相对生物利用度。前者用于比较两种给药途径的吸收差异, 后者用于比较两种制剂的吸收差异, 其计算方法如下:

$$\text{绝对生物利用度 } F(\%) = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \times 100 \quad (3-11)$$

AUC_{ev} 和 AUC_{iv} 分别为血管外给药和静脉注射给药的血药浓度-时间曲线下面积。

$$\text{相对生物利用度 } F(\%) = \frac{AUC_{\text{受试制剂}}}{AUC_{\text{参比制剂}}} \times 100 \quad (3-12)$$

$AUC_{\text{受试制剂}}$ 和 $AUC_{\text{参比制剂}}$ 分别为受试制剂和参比制剂的血药浓度-时间曲线下面积。值得强调的是, 某些药物口服时由于首过效应的影响, 可使生物利用度降低。两者之间的定量关系以下式表示:

$$F = F_a \times F_g \times F_h = F_a \times (1 - E_g) \times (1 - E_h) \quad (3-13)$$

式中, F_a 代表口服药物吸收至肠黏膜内的量与给药剂量的比值, F_g 及 F_h 分别代表避开肠 (g) 首过效应和肝 (h) 首过效应的量与给药剂量的比值。 E_g 及 E_h 分别代表肠、肝对药物的摄取比 (代表肠道和肝的首过效应)。如图 3-8 所示, 口服某药后 F_a 、 F_g 和 F_h 分别为 0.9、0.9 和 0.5, 根据式 3-13, 则该药的口服生物利用度为 40.5% (图 3-8)。

5. 总体清除率 (total body clearance, $TBCL$) 又称血浆清除率 (plasma clearance, CL_p), 是指体内诸消除器官在单位时间内清除药物的血浆容积, 即单位时间内有多少毫升血浆中所含药物被机体清除。它是肝、肾清除率以及其他途径清除率的总和。其计算式为:

$$CL_p = V_d \times k_e \quad (3-14)$$

$$\text{或 } CL_p = \frac{D}{AUC} \quad (3-15)$$

式中, V_d 为表观分布容积, k_e 为消除速率常数, D 为体内药量, AUC 为血药浓度曲线下面积。清除率以单位时间的容积 (mL/min 或 L/h) 表示。

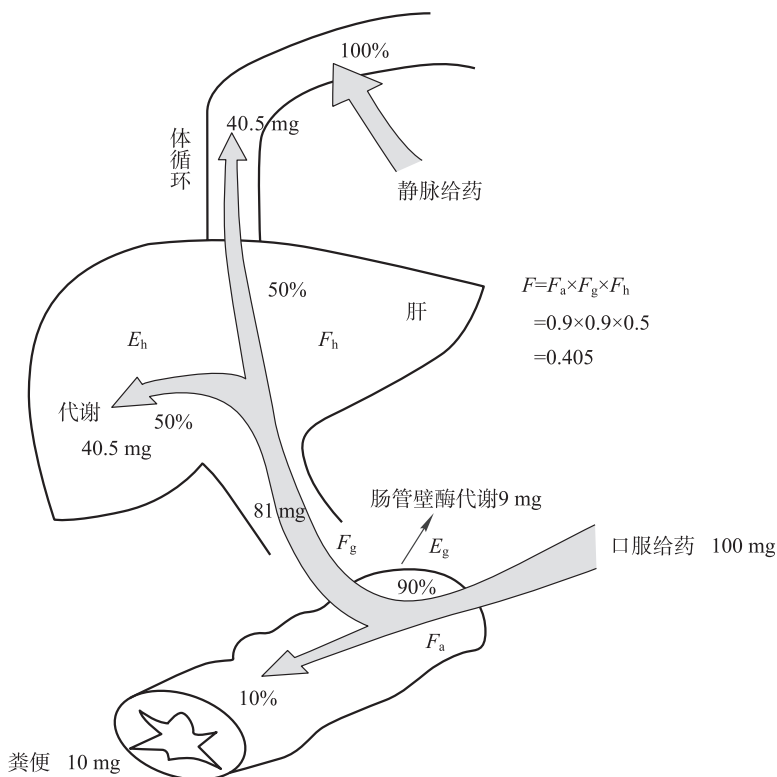


图 3-8 药物生物利用度计算模式图

四、药物剂量的设计与优化

(一) 稳态血药浓度

临床上,很多患者往往需要多次给药进行治疗。如按固定间隔时间给予固定药物剂量,在每次给药时体内总有前次给药的存留量,多次给药便出现逐步蓄积。随着给药次数增加,体内总药量的蓄积率逐渐减慢,直至在给药间隔内消除的药量等于给药剂量,即达到平衡,这时的血药浓度称为稳态血药浓度(steady-state plasma concentration, C_{ss}),又称坪值(plateau)。假定按 $t_{1/2}$ 间隔时间给一级动力学消除的药物,则经过 5 个 $t_{1/2}$ 后血药浓度基本达到稳态。

稳态血药浓度是一个“篱笆”型的药-时曲线,它有一个峰值(稳态时最大血药浓度, $C_{ss, max}$),也有一个谷值(稳态时最小血药浓度, $C_{ss, min}$)。由于稳态血药浓度不是单一的常数值,故有必要从稳态血药浓度的起伏波动

中,找出一个特征性的代表数值,来反映多剂量长期用药的血药浓度水平,即平均稳态血药浓度($C_{ss, av}$)。所谓 $C_{ss, av}$ 是指达稳态时,在一个剂量间隔时间内,血药浓度曲线下面积除以给药间隔时间的商值,其计算式为:

$$C_{ss, av} = \frac{AUC}{\tau} = \frac{F \cdot D}{k_e \cdot \tau \cdot V_d} \quad (3-16)$$

式中, τ 为两次给药的间隔时间, AUC 为血药浓度曲线下面积, F 为生物利用度, D 为给药剂量, k_e 为消除速率常数, V_d 为表观分布容积。达到 C_{ss} 的时间仅决定于 $t_{1/2}$, 与剂量、给药间隔及给药途径无关。但剂量与给药间隔能影响 C_{ss} 。剂量大, C_{ss} 高; 剂量小, C_{ss} 低。

(二) 负荷剂量与维持剂量

对于 $t_{1/2}$ 长的药物达到稳态血药浓度需时很长,不利于治疗。为及早达到稳态水平,可给予较大的首次剂量,使第一次给药就能使血药浓度达到稳态水平,此剂量称为负荷剂量(loading dose),即为 D_L 。而维持剂量 D_M 以稳态时每一给药间隔时间 τ 内消除的药量为给药依据。

D_L 可根据 $C_{ss, max}$ 和 V_d 来计算:

$$D_L = C_{ss, max} \cdot V_d \quad (3-17)$$

即多次给药达稳态时体内的最大药量即为 D_L 。

D_M 可根据 $C_{ss, av}$ 来计算:

$$D_M = \frac{C_{ss, av} \cdot V_d \cdot \tau}{1.44 \cdot t_{1/2}} \quad (3-18)$$

式中, $C_{ss, av}$ 可理解为最佳有效血药浓度,即目标浓度。当确定了最佳有效血药浓度和该药的表观分布容积以及 $t_{1/2}$ 后,就可根据上式计算不同给药间隔的维持剂量。

给药次数增加能提高 C_{ss} ，并使其波动减小，但不能加快到达 C_{ss} 的时间（图 3-9A）；增加给药剂量能提高 C_{ss} ，但也不能加快到达 C_{ss} 的时间（图 3-9B）；首次给予负荷剂量，可加快到达 C_{ss} 的时间（图 3-9C）。临床上首剂加倍的给药方法是为了加快 C_{ss} 的到达。

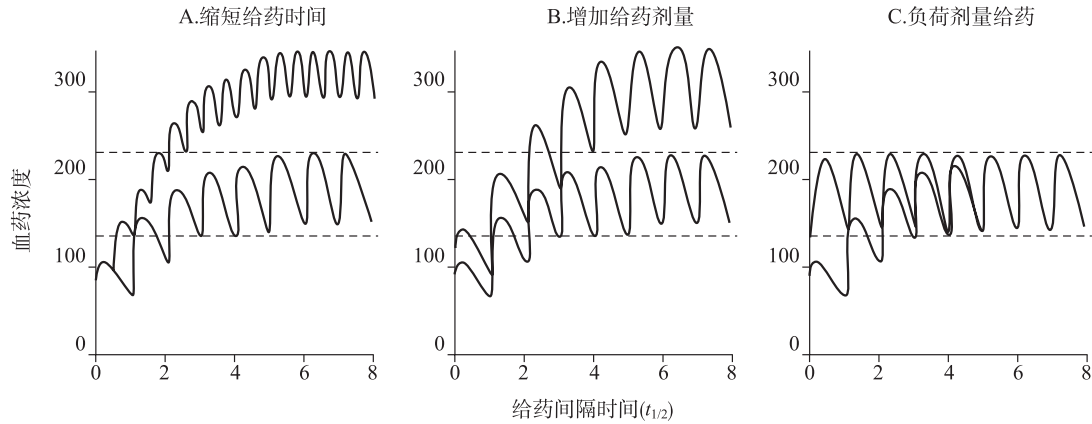


图 3-9 给药方式与到达稳态浓度时间的关系

(刘克辛)

思考题

1. 药物代谢动力学的概念是什么?
2. 一级消除动力学的概念是什么? 一级动力学药物的消除和蓄积有什么规律?
3. 如何才能促进弱酸性药物经肾排泄?

网上更多……

学习目标

本章小结

自测题

课件讲解

参考资源