

# 药理学

github

项目主页: <https://github.com/scienceasdf/medical-books>

新书下载: <https://github.com/scienceasdf/medical-books/releases/latest>

2019 年 3 月 16 日



# 目录

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| 目录                      | 3        |
| <b>第一部分 总论</b>          | <b>5</b> |
| 第一章 绪 言                 | 7        |
| 第二章 药物效应动力学             | 9        |
| 2.1 药物作用的基本规律 . . . . . | 9        |
| 2.2 药物作用机制 . . . . .    | 13       |
| 2.3 受 体 . . . . .       | 13       |
| 第三章 药物代谢动力学             | 19       |
| 3.1 药物的体内过程 . . . . .   | 19       |
| 3.2 消除速率过程 . . . . .    | 28       |



# 第一部分

## 总论



# 第一章 绪 言

## 1.0.1 药理学研究内容和任务

药物 (drug): 指可以改善 (或查明) 生理功能及病理状态, 达到预防、诊断、治疗疾病和计划生育目的的物质。

药品 (中国药品管理): 可用于预防、诊断、治疗疾病, 有目的地调节生理功能并规定有适应证和主治功能、用法和用量的化学物质。

毒物: 指损害机体的一类化学物质。

很多药物在大剂量时会对机体造成损害, “是药三分毒”, 无病勿乱用。

药物  $\Leftrightarrow$  毒物

保健品: 介于药物与食物之间的有利于机体健康但并不具体治疗某种疾病的物质。不以治疗疾病为目的, 且对人体不产生任何急性、亚急性或者慢性危害的食品。

食物: 维持机体生命活动需要的物质。

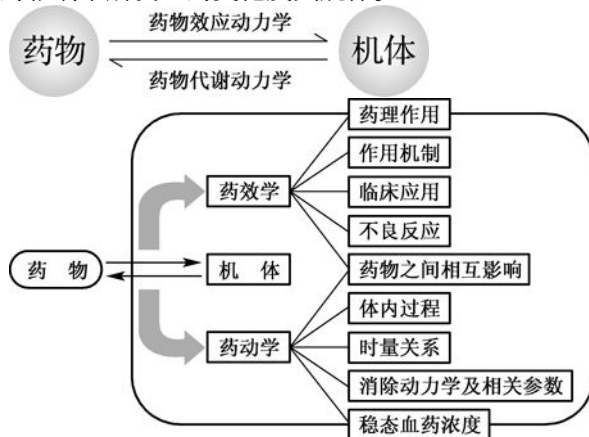
药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (含病原体) 相互作用及作用规律的科学, 为临床防治疾病、合理用药提供理论基础、基本知识和科学的思维方法。

药理学是连接医学与药学、基础医学与临床医学的桥梁学科, 属于药学的分支。

### (一) 药理学研究的内容

药物效应动力学 (pharmacodynamics, PD): 简称药效学, 研究药物对机体的作用及作用机制。

药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK): 简称药动学, 研究机体对药物处置的过程, 研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。



### (二) 药理学的学科任务

(1) 阐明药物的作用及作用机制, 为临床合理用药、发挥最佳疗效、防治不良反应提供理论依据。

- (2) 研究开发新药, 发现药物新用途 (老药新用)。
- (3) 为生命科学提供重要的科学依据和研究方法。

### 1.0.2 药理学与新药的研究开发

新药: 指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。

我国《药品注册管理办法》规定: 新药指未曾在中国境内上市销售的药品。已生产的药品, 若改变剂型、给药途径、制造工艺或增加新的适应证, 亦按新药管理。

新药研究的三个步骤 (研究费用 2 亿~3 亿美元):

#### 1. 临床前研究

药学研究: 生产工艺、质量控制和稳定性等。

动物实验: 药理学研究, 药动学和药效学研究, 毒理学研究, 包括急性毒性、慢性毒性和特殊毒性等的研究。

#### 2. 临床研究

I 期 (20~30 例): 主要观察正常人体对药物的作用、体内过程等药物代谢动力学参数。

II 期 (不少于 100 例): 主要观察对疾病是否有效。

III 期 (不少于 300 例) —— (可以上市): 主要观察药物的治疗作用和不良反应。

IV 期临床实验: 在较大范围内观察、评价药物的治疗作用和不良反应。

#### 3. 售后调研

### 1.0.3 药理学的学习方法

(1) 对所学的药物按照作用和作用机制进行分类, 及时归纳、小结和简化所学的药理学知识。

(2) 重点掌握各类药物中的代表性药物, 如肾上腺素激动剂的代表性药物肾上腺素、胆碱能受体阻断剂的代表性药物阿托品、抗精神病药物中代表性药物氯丙嗪等。

(3) 注意掌握药理作用与临床应用和不良反应的关系, 特别是对临床应用意义较大的作用、不良反应和特点。

(4) 比较同类药物的共性和个别药物的特性。

(5) 及时、反复记忆是学好药理学的基本方法。

(6) 理论联系实际, 带着问题学。

## 大纲要求

- 1. 理解药理学、药物的概念及药理学研究的内容。
- 2. 了解新药的研究开发。



## 第二章 药物效应动力学

药物效应动力学 (pharmacodynamics) 的基本内容: 药理作用, 作用机制, 临床应用和不良反应。

### 2.1 药物作用的基本规律

#### 2.1.1 药物的作用与效应

药理作用 (action): 药物与机体的初始作用, 如肾上腺素与肾上腺素  $\alpha$ 、 $\beta$  受体的结合并激动受体。

药理效应 (effect): 指药物作用产生的效应, 肾上腺素与肾上腺素  $\alpha$ 、 $\beta$  受体的结合并激动受体, 导致心率加快、血管收缩、血压升高等作用。

方式: 直接作用或间接作用; 全身作用或局部作用。

(一) 药物效应的基本类型

- (1) 兴奋 (stimulation): 使器官、组织或细胞的活动增强。
- (2) 抑制 (inhibition): 使机体器官、组织或细胞的活动减少。
- (3) 亢进 (augmentation): 使有关组织或细胞活动过度兴奋。
- (4) 麻痹 (paralysis): 使有关组织、器官或细胞过度抑制, 失去反应。
- (5) 衰竭 (failure): 使有关组织、器官或细胞由兴奋过度转为抑制。

(二) 药物作用的选择性

药物作用的选择性 (selectivity): 指药物在一定的剂量首先对某一组织或器官产生作用, 而对其他组织或器官无作用。

选择性可以是药效学的原因, 比如药物受体的分布不均; 也可以是药动学的原因, 如药物在不同组织器官中的浓度不同。

#### 2.1.2 药物的治疗作用与不良反应

(一) 治疗作用

治疗作用 (therapeutic effect): 指药物所引起的与用药目的一致作用, 是有利于防病、治病的作用。

对因治疗 (etiological treatment): 用药目的在于消除原发致病因素。

对症治疗 (symptomatic treatment): 用药目的在于改善疾病症状。

补充疗法 (supplement therapy): 又称替代疗法 (replacement therapy), 对体内营养或代谢物质不足给予补充。

## (二) 不良反应

药理学上的不良反应 (adverse drug reaction, ADR), 是指使用药物后出现的与用药目的无关并给病人带来不适或危害的反应。这与 WHO《医用产品安全性检验》、我国《药品不良反应检测管理办法》中的不良反应的定义 (强调是在正常剂量下产生) 略有不同。

### 1. 副反应 (side reaction)

药物在治疗剂量下出现的与治疗目的无关的作用。与药物作用的选择性不高有关, 往往是不可避免的, 而且可以随着治疗目的的改变而发生变化。

如阿托品抑制腺体分泌, 用于麻醉抑制呼吸道腺体分泌时, 它加快心率的作用就成为引起心动过速等副作用; 如果用于心动过缓, 它抑制腺体分泌的作用就成为引起口干的副作用 (图2-1)。

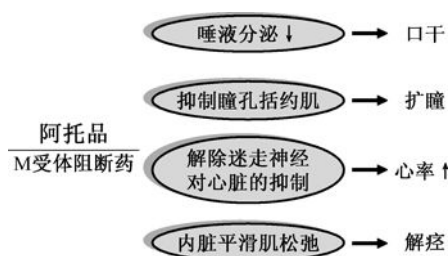


图 2-1: 阿托品的作用

### 2. 毒性反应或毒性作用 (toxic reaction, toxicity)

指用量过大或用药时间过长, 对机体功能、形态产生的损害作用。毒性反应往往是药物作用的延伸, 是可以预料和避免的。

毒性反应可分为急性毒性 (acute toxicity) 和慢性毒性 (chronic toxicity)。急性毒性指短时间内大剂量用药对机体产生损害。慢性毒性指长期使用药物后对机体产生损害。

有些药物会引起一些特殊毒性: ① 致畸作用 (teratogenesis), 如转换酶抑制剂、阿司匹林等药物可致畸胎; ② 致癌作用 (carcinogenesis), 如己烯雌酚、乙双吗啉; ③ 致突变作用 (mutagenesis)。

### 3. 后遗效应 (residual effect)

停药后残留药物引起的生物效应。

如巴比妥类和苯二氮䓬类催眠药往往会引起次晨头晕、困倦。长期用糖皮质激素可能导致肾上腺皮质功能低下, 停药后可持续数月。

### 4. 停药反应 (withdrawal reaction)

也称回跃反应 (rebound reaction), 指突然停药后原有疾病加重。如: 长期服用可乐定停药次日血压即急剧升高。

### 5. 继发反应 (secondary reaction)

是指继发于药物治疗作用之后的不良反应。

常见的有: 二重感染 (supra-infection)、治疗房颤后的栓塞等。

### 6. 变态反应 (allergic reaction)

也称过敏反应 (hypersensitive reaction), 是指药物对少数过敏体质病的人引起的病理性免疫反应, 与药物的剂量和药理作用无关, 有时很小量即可引起严重的变态反应。

药物、药物代谢产物或药物中的杂质是半抗原与机体的蛋白质结合后形成全抗原, 刺激机体发生免疫反应。

### 7. 特异质反应 (idiosyncrasy)

指有特殊遗传缺陷的病人对某种药物反应异常增高所导致的不良反应。如遗传性 G-6-PD (葡萄糖-6 磷-酸脱氢酶) 缺乏者服用磺胺类药物后可发生溶血性贫血。

### 8. 药物依赖性 (drug dependence)

指用药后所产生的一种强迫要求连续或定期使用该药的行为或其他反应, 分为生理依赖性和精神依赖性两类。

(1) 生理依赖性 (physical dependence), 是指连续应用药品后, 机体所发生的一种适应状态, 此时机体需有足量药品的支持, 方能处于正常功能状态。一旦停药, 机体的生理功能就会紊乱, 出现戒断症状 (abstinence syndrome)。吗啡、哌替啶、地西洋等药品停用时会引起程度不同的戒断症状。

(2) 精神依赖性 (psychic dependence), 也称成瘾 (addiction): 反复应用麻醉药品或精神药品后所产生的欣快、舒适、满足、安乐、幻觉、激动、刺激等感受, 促使应用者产生渴求连续用药的欲望和不择手段的“觅药行为”。中断用药后, 仅感主观心理上不适而并不引起戒断症状, 常见的如可卡因、印度大麻等。

药物依赖性危害较大, 已成为严重的社会问题。我国政府已颁布《麻醉药品管理办法》和《精神药品管理办法》, 需按这两个管理办法对此类药品严加管理、严格控制、严禁滥用, 以达合理使用的目的。

## 2.1.3 量-效关系

量-效关系 (dose-effect relationship), 指药理效应的强弱与其剂量大小或浓度高低呈一定关系。药理效应按性质分为量反应和质反应。

### 1. 量反应与量反应曲线

量反应 (graded response): 效应的强弱呈连续增减的变化, 可用具体数量或最大反应的百分率表示。可以在单一生物体上观察药物的作用, 作用强度通常用数量单位表示。

量-效曲线 (dose-effect curve): 以药理效应的强度为纵坐标, 药物剂量或浓度为横坐标作图表。

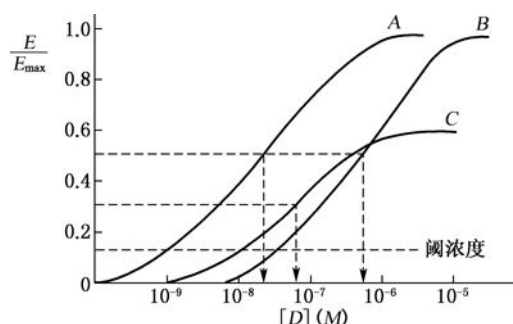


图 2-2: 量-效关系的曲线

阈剂量 (浓度): 即最小有效量 (浓度)。

最大效应 (maximum efficacy): 也称效能, 即药物所能产生的最大效应, 反映内在活性。

效应强度 (potency): 也称强度, 指药物产生等效作用 (通常为产生 50% 的效应) 所需的剂量或浓度。反映药物与受体的亲和力; 效价高的药物所需剂量较小。

## 2. 质反应及其量效曲线

质反应: 指在一群体中, 药物引起某一效应以阳性 (或阴性) 反应出现的频数或百分率表示。

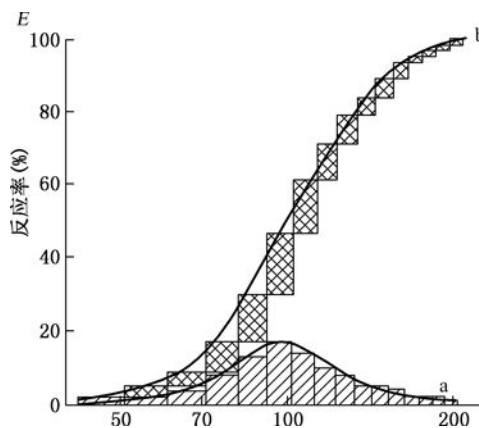


图 2-3: 质反应与质反应曲线

半数有效量 (50% effective dose,  $ED_{50}$ ): 使群体中半数个体出现某一效应的药物剂量。

半数致死量 (50% lethal dose,  $LD_{50}$ ): 使实验动物死亡一半的药物剂量。

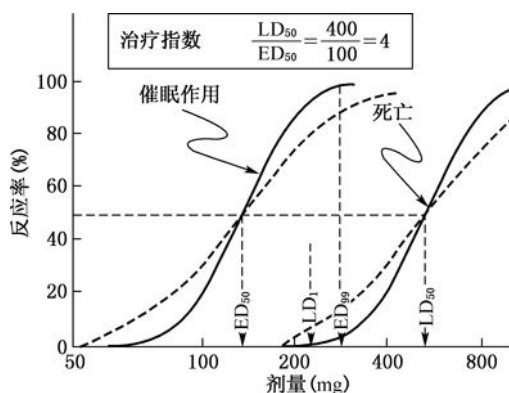


图 2-4: 治疗指数

药物安全性评价指标:

- (1) 治疗指数 (therapeutic index, TI):  $TI = LD_{50} / ED_{50}$ 。
- (2) 安全范围 (margin of safety):  $LD_5 / ED_{95}$ 。
- (3) 可靠安全系数:  $LD_1 / ED_{99}$ 。

## 2.1.4 构效关系

药理作用的特异性取决于药物的化学结构, 即构效关系 (structure activity relationship, SAR)。构效关系是计算机辅助设计药物的主要依据。

## 2.2 药物作用机制

药物作用的靶点可以是：① 受体；② 酶；③ 离子通道；④ 转运体；⑤ 免疫系统；⑥ 基因和转录因子。

## 2.3 受 体

### 2.3.1 受体与配体

受体 (receptor)：是一类能介导细胞信号传导，识别环境中某种特定微量化学物质并与之选择性结合，通过信息放大系统，引起生物效应的功能蛋白质。

配体 (ligand)：能与受体特异性结合的物质。配体可分为内源性配体（如激素、神经递质或细胞因子）和外源性配体（如药物）。受体均有相应的内源性配体。

药物和受体的结合方式：① 离子键；② 氢键；③ 范德华引力；④ 共价键。除了共价键结合得比较牢固为不可逆结合外，其他三种结合力不牢固，都是可逆的结合。

药物与受体结合的特点：

- (1) 特异性 不同分子结构的药物与不同的受体结合，具有选择性。
- (2) 灵敏性 也叫亲和性。极低浓度 ( $1\text{pmol}\sim 1\text{nmol/L}$ ) 的药物就可以与受体结合并引起效应。
- (3) 饱和性与竞争性 受体的数量是有限的，通常膜受体的浓度为  $10\text{fmol/mg}$ 。高浓度的药物可以充分结合受体，使效应达到饱和。与同一受体结合的药物同时存在时，可以发生竞争。
- (4) 多样性 即同一种受体可以有很多亚型。

### 2.3.2 受体与药物相互作用的学说

受体与药物相互作用的学说有：

#### 1. 占领学说 (occupation theory)

占领学说的主要内容为：

- (1) 受体 (R) 与配体 (L) 之间的相互作用是可逆的。
- (2) 生物效应与被占领受体的量成正比，结合与效应间呈线性关系，当全部受体被占领时就会产生最大效应。

(3) 与受体结合的配体只占总配体的极小部分 ( $[\text{配体}] \gg [\text{受体}]$ )，因此当反应达到平衡时，游离配体浓度接近总体基浓度。

#### 2. 速率学说 (rate theory)

药物的效应与受体的解离速率有关，激动剂的解离速度快。

#### 3. 二态模型理论 (two model theory)

受体有两种存在方式——激活型和失活型。

#### 4. 储备受体学说 (reserve receptor theory)

受体中有一部分储备受体 (spare receptor, silent receptor)，通常处于空闲状态。

其中占领学说是主要的，其他学说是占领学说的修正。

Ariens 于 1954 年对占领学说作了重要的补充和修正，即药物与受体结合后产生效应的能力——亲合力和内在活性。药物——受体相互作用并引发效应是由两步组成的：

(1) 亲合力 (affinity): 与受体结合的能力。

(2) 内在活性 (intrinsic activity): 药物产生最大效应的能力，以  $\alpha$  表示。当  $\alpha = 1$ ，药物为激动剂 (agonist)；当  $0 < \alpha < 1$ ，药物为部分激动剂 (partial agonist, PA)；当  $\alpha = 0$ ，药物为拮抗剂 (antagonist)。

### 2.3.3 激动药

激动药 (agonist): 既有亲合力又有完全内在活性的药物，它们能与受体结合并激动受体而产生效应 ( $\alpha = 1$ )。

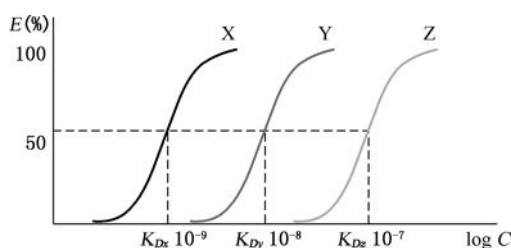


图 2-5: 激动剂

X、Y、Z 三药的内在活性 ( $E_{\max}$ ) 相等，但与受体的亲合力不等， $X > Y > Z$

拮抗药 (antagonist): 有较强的亲合力能与受体结合，但无内在活性 ( $\alpha = 0$ )，不能激动受体的药物，可抑制激动剂与受体结合的药物。

根据拮抗药与受体结合是否有可逆性而将其分为竞争性拮抗药 (competitive antagonists) 和非竞争性拮抗药 (noncompetitive antagonists)

#### 1. 竞争性拮抗药 (competitive antagonists)

可逆性与激动药竞争和相同的受体结合，其特点是量效曲线右移和最大效应不变。

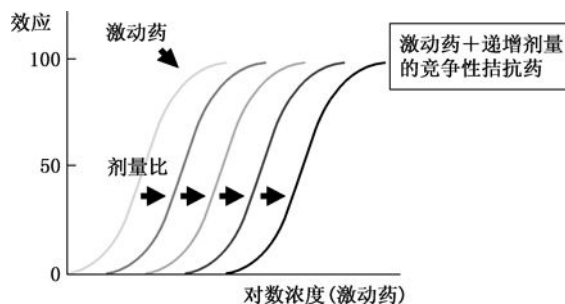


图 2-6: 激动剂与竞争性拮抗剂

拮抗参数 (antagonist parameter,  $pA_2$ ): 使激动药浓度增加一倍时引起原有激动药反应时的拮抗药摩尔浓度的负对数。

剂量比 (dose ratio) 为 2 时, 即  $\frac{\text{加了拮抗剂后激动剂浓度}[C']}{\text{无拮抗剂时激动剂浓度}[C]} = 2$  时  
竞争性拮抗药浓度的负对数,  $pA_2 = -\log[A]$ 。

## 2. 非竞争性拮抗药 (non-competitive antagonists)

与受体结合非常牢固或与受体结合后能改变效应器官的反应性, 使激动药量效曲线右移和最大效应降低。

减活指数 ( $pA_2'$ ): 使激动药浓度增加一倍时引起原有激动药反应时的非拮抗药摩尔浓度的负对数。

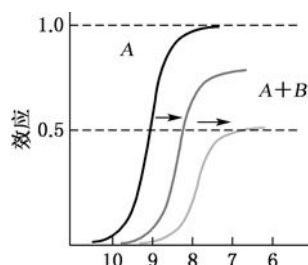


图 2-7: 非竞争性拮抗

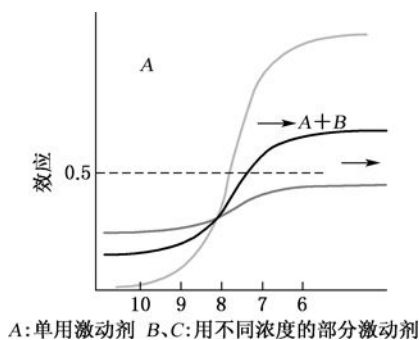


图 2-8: 部分激动剂

(1) 部分激动药 (partial agonist) 有较强的亲合力, 但内在活性不强 ( $0 < \alpha < 1$ ), 即表现部分阻断作用。

(2) 部分激动药——在激动药浓度较低时与激动药产生协同作用; 在激动药浓度较高时则产生拮抗作用。

(3) 反向激动药 (inverse agonist) 具有与激动剂相反的内在活性。现在认为 G 蛋白偶联受体通常处于一种自发的激动状态。这种自发激动状态可以被反向激动剂抑制。

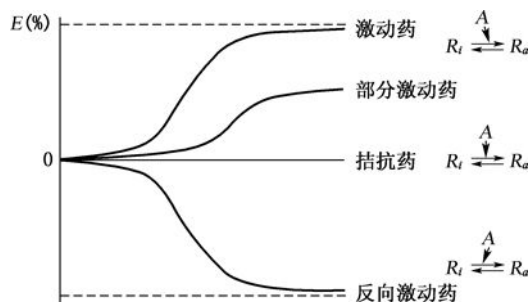
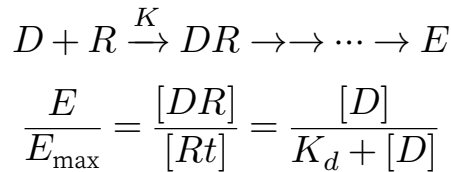


图 2-9: 反向激动剂

### 2.3.4 受体与药物反应动力学基本公式



当  $[D] \gg K_d$ ,  $\frac{[DR]}{[Rt]} = 100\%$ ,  $E = E_{\max}$

当  $\frac{[DR]}{[Rt]} = 50\%$  时,  $\frac{[D]}{K_d + [D]} = 50\% = \frac{1}{2}$

$K_d + D = 2D$

$K_d = D$

$K_d$  为解离常数,  $K_d$  值是占领受体总数时一半 (或引起 50% 最大效应时) 所需药物的摩尔浓度  $[D]$ 。 $K_d$  越小, 说明药物占领受体总数一半时或引起 50% 最大效应时所需的药物浓度低, 药物与受体的亲合力大, 亲合力 =  $1/K_D$ 。

亲合力指数 ( $pD_2$ ): 即解离常数的负对数,  $pD_2 = -\log K_D$ 。 $pD_2$  值越大, 药物的亲合力越大。

### 2.3.5 受体的调节

#### 1. 向下调节 (down-regulation)

长期使用受体激动剂可以减少受体数量, 这称为受体向下调节。受体向下调节可能是激动剂长期应用后产生耐受性的机制之一。耐受性还可能是受体的敏感性下降或信号传递系统阻滞。

#### 2. 向上调节 (up-regulation)

长期使用受体拮抗剂可以增加受体数量, 这称为受体向上调节。受体向上调节可能是拮抗剂长期应用后受体增敏、产生反跳现象或戒断综合征的机制之一。受体增敏还可能是受体的敏感性增加或信号传递系统增强所致。

### 2.3.6 受体的分类及细胞内信号传导途径

#### 1. G 蛋白耦联受体 (G protein coupled receptor)

肾上腺素  $\alpha$ 、 $\beta$  受体, 胆碱能 M 受体, 组胺  $H_1$  受体等都属于这类受体。

#### 2. 配体门控离子通道受体 (ligand-gated ion channel receptor)

胆碱能  $N_N$  受体、 $\gamma$ -氨基丁酸受体属于配体门控离子通道受体。

#### 3. 酶活性受体

如: 酪氨酸激酶受体 (tyrosine kinase receptors, receptors with tyrosine kinase activity), 胰岛素、胰岛素样生长因子。很多生长因子和一些淋巴因子都是通过这类受体传递信号。

#### 4. 细胞内受体 (intracellular receptor)

这类受体存在于细胞内或细胞核中 (转录因子家族的一部分), 有配体识别结合区和 DNA 结合区。产生效应较慢 (数小时)。



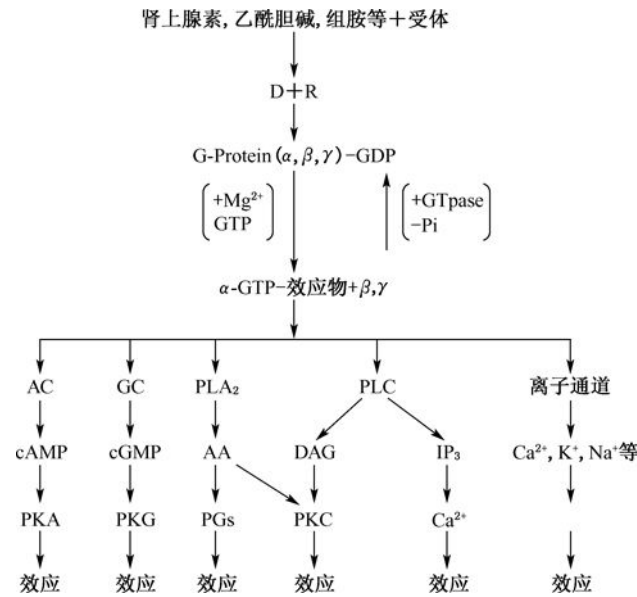


图 2-10: G 蛋白耦联受体的信号传递

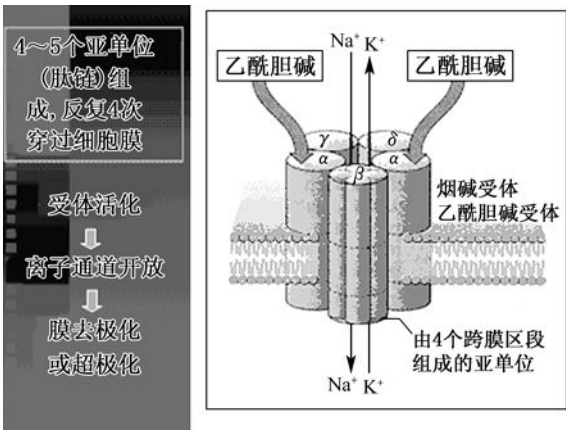


图 2-11: 配体门控离子通道受体

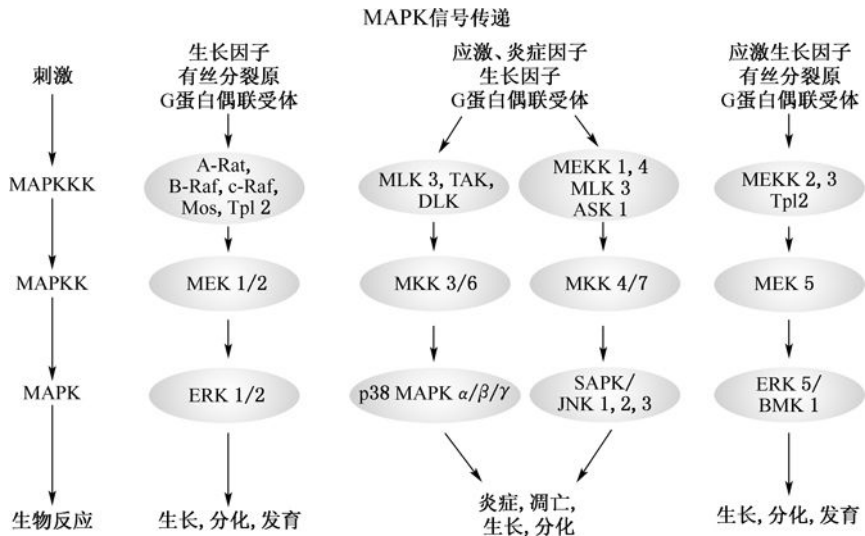


图 2-12: MAPK 的信号传递

糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素、孕激素、雌激素、甲状腺素 ( $T_3$  及  $T_4$ ) 和 Vit D 等, 除甲状腺素外均为类固醇化合物。

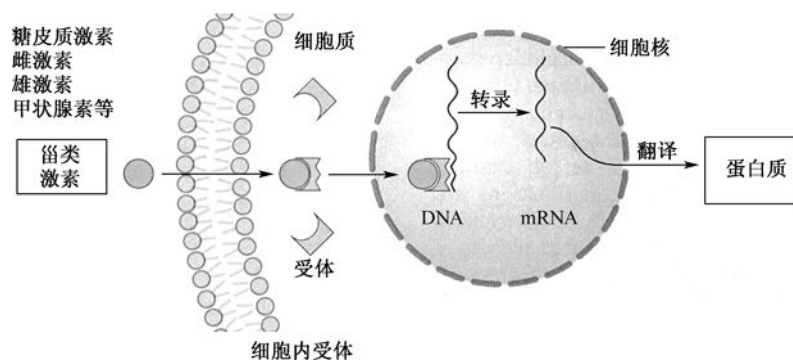


图 2-13: 细胞内受体的信号传递

## 大纲要求

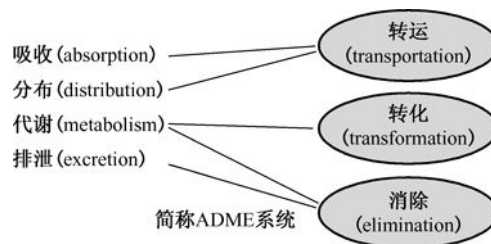
1. 掌握药物剂量和效应关系。
2. 掌握药物不良反应的种类及临床表现。
3. 掌握作用于受体的药物分类。

## 第三章 药物代谢动力学

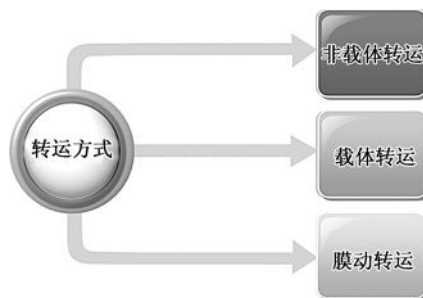
药物代谢动力学（pharmacokinetics）主要研究内容为两部分：药物的体内过程（吸收、分布、代谢和排泄）和药物在体内随时间变化的速率过程及重要参数。

### 3.1 药物的体内过程

药物从进入机体至离开机体，可分为四个过程：



#### 3.1.1 体内过程的基本规律



##### （一）非载体转运

被动转运（passive transport）：指药物由浓度高的一侧向浓度低的一侧进行跨膜转运。

特点：① 不需要载体；② 不消耗能量；③ 转运时无饱和现象；④ 无竞争性抑制现象；⑤ 当膜两侧浓度达到平衡时，转运即保持在动态稳定水平。

##### 1. 滤过（水溶扩散）

滤过（filtration）指直径小于膜孔的水溶性的极性或非极性药物，借助膜两侧的流体静压和渗透压差被水携带到低压侧的过程。

胃肠黏膜：胃肠黏膜上皮细胞间的裂隙为 4~8Å，可滤过 100~150 道尔顿的物质。

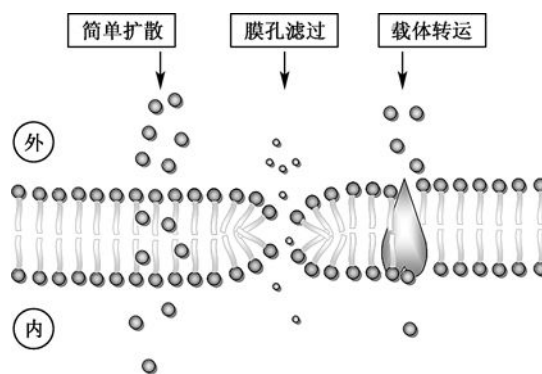


图 3-1: 药物的转运方式

组织中的毛细血管上皮细胞间的裂隙为 60~120Å, 可滤过 20000~30000 道尔顿的物质, 肌肉注射的药物主要通过这种方式吸收。

肾小球滤过: 上皮细胞间隙较大, 小于 60000~70000 道尔顿的物质可以滤过。白蛋白分子量为 66854 道尔顿, 是肾小球滤过的一种最小蛋白质, 但几乎被近曲小管全部重吸收。当肾小球病变时, 白蛋白滤过量超过肾小管重吸收量, 则导致尿中白蛋白含量升高, 可用于发现早期糖尿病肾病。

## 2. 简单扩散 (被动扩散, 脂溶扩散)

脂溶性大、极性小 (不易离子化) 的药物易通过。

通透量 (单位时间通透分子数) =  $(C_1 - C_2) \times \text{面积} \times \text{通透系数} / \text{厚度}$

影响跨膜转运的药物理化性质:

(1) 分子量。

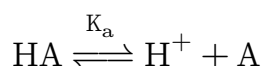
(2) 溶解性: 指药物具有的脂溶性和水溶性。

(3) 解离性: 非解离型药物脂溶性大, 易扩散。解离型极性大, 脂溶性小, 难以扩散。

离子障 (ion trapping) 是指非离子型药物可以自由穿透, 离子型药物被限制在膜的一侧的现象。

弱酸或弱碱药物的解离 (Henderson-Hasselbalch 公式):

以弱酸药物为例:



$$10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

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

$\text{pK}_a$  即弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时的溶液 pH 值。

当细胞膜两侧 pH 值不等时, 简单扩散的跨膜转运规律如下: 弱酸性药物易从酸侧进入碱侧, 而弱碱性药物易从碱侧进入酸侧。

当跨膜扩散达到平衡时, 弱酸性药物在较碱侧的浓度大于较酸侧, 而弱碱性药物在较酸侧的浓度大于较碱侧。

意义: 影响药物的吸收、排泄, 如: 碱化血液和尿液可以使酸性药物 (苯巴比妥) 加速排泄。

例: 丙磺舒的  $\text{pK}_a = 3.4$

## (二) 载体转运

载体转运 (carrier transport) 有主动转运 (active transport) 和易化扩散 (facilitated diffusion) 两种。共同特点是: ① 需膜上特异性载体蛋白, 有结构特异性; ② 有饱和性、竞争性。

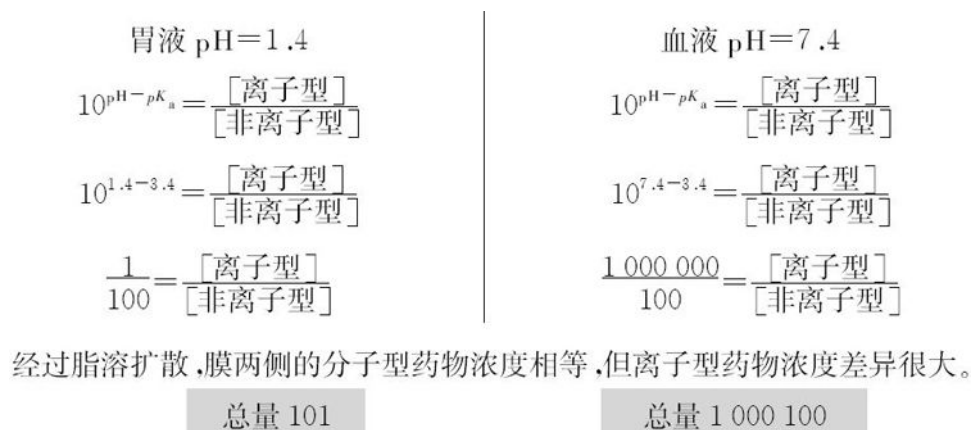


图 3-2: pH 对药物简单扩散的影响

### 1. 主动转运 (active transport)

主动转运的特点: ① 逆浓度梯度转运; ② 消耗能量, 需 ATP, 易受代谢因素影响。

### 2. 易化扩散 (facilitated diffusion)

易化扩散的特点: ① 顺着浓度梯度或电化学梯度扩散, 转运速度快; ② 不耗能, 不需供应 ATP。

### (三) 膜动转运 (cytosis)

#### 1. 胞饮 (pinocytosis)

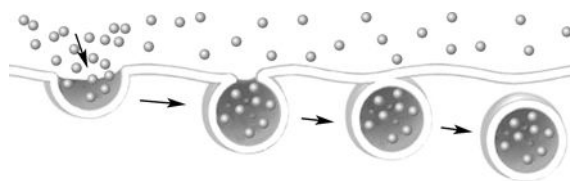


图 3-3: 胞饮

#### 2. 胞吐 (exocytosis)

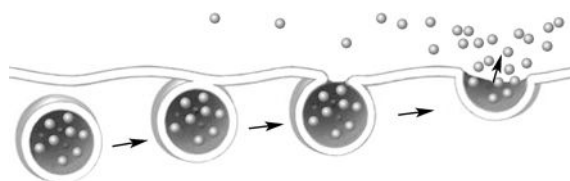


图 3-4: 胞吐

### (四) 存在形式

药物在体内通常以游离型和结合型两种方式存在。可以与蛋白结合, 如血浆蛋白、组织蛋白, 也可以与脂肪、骨骼结合。

## 3.1.2 药物的吸收及影响因素

### (一) 吸收

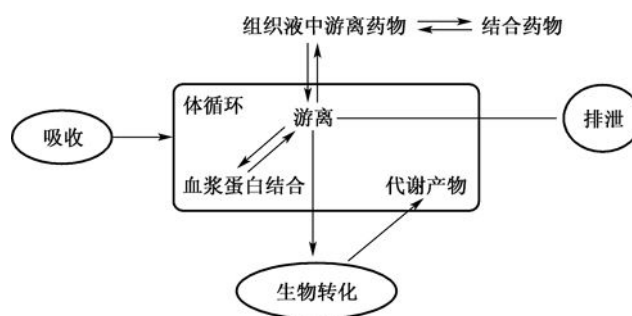


图 3-5: 药物在体内的存在形式

吸收 (absorption): 指药物从用药部位进入血液循环的过程。

#### 【给药途径】

口服、舌下、直肠、吸入、皮肤、肌注、皮下注射和静脉注射。

#### 【吸收速度】

吸收速度由快至慢依次是: 腹腔注射、吸入、舌下、直肠、肌肉注射、皮下注射、口服、皮肤。

#### 1. 消化道吸收 (enteral absorption)

(1) 口腔吸收: 口腔黏膜吸收, 口腔速溶片, 舌下含片。首过消除小。

(2) 胃吸收: 胃酸影响大。

(3) 小肠吸收 (口服): 面积大, 环境偏碱。

胃肠吸收后, 都要经过门静脉进入肝, 再进入血液循环。首过消除影响大。

(4) 直肠吸收: 不能口服时, 可直肠给药。直肠和结肠的黏膜吸收, 2/3 无首过消除, 可直肠给药 (栓剂), 首过消除小。

首过消除: 口服药物在通过胃、肠黏膜及肝脏时被部分灭活, 使进入体循环的药量减少的现象。例如, 某药被肠黏膜代谢 30%, 肝脏代谢 45%, 进入体循环的药物只有 15% (图3-6)。

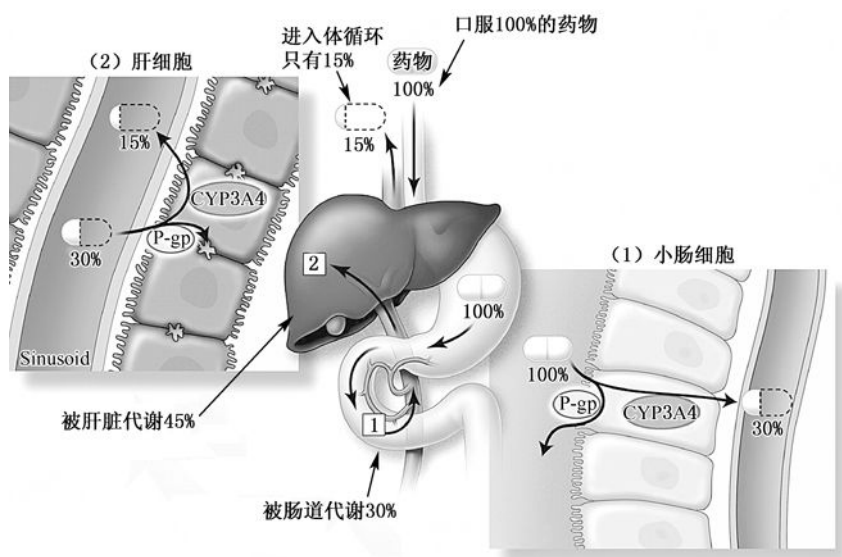


图 3-6: 首过消除

#### 2. 注射 (injection)

(1) 静脉注射给药 (intravenous): 直接将药物注入血管。

(2) 肌肉注射和皮下注射 (intramuscular and subcutaneous injection): 主要以滤过和被动扩散的方式吸收, 快而全。

通常肌肉注射吸收快于皮下注射, 循环障碍时应静注。此时, 肌肉或皮下注射吸收因局部血液循环减少, 吸收慢且不规则, 循环改善后, 可将积存于局部的药大量吸收, 有中毒的危险。

毛细血管壁孔半径为  $40\text{\AA}$ , 大多水溶性药可经滤过吸收, 水剂快于混悬液和油剂或植入片 (小型贮库)。

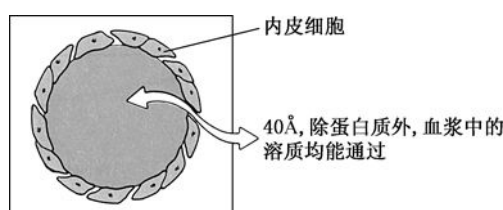


图 3-7: 毛细血管壁吸收

### 3. 呼吸道吸收

即吸入给药 (inhalation)。气体和挥发性药物 (全麻药) 及小颗粒 ( $2\mu\text{m}$ ): 直接从肺泡吸收入血液, 发挥全身作用。

肺泡表面积大 ( $100\sim 200\text{m}^2$ ), 血流量大 (肺毛细血管面积  $80\text{m}^2$ ), 较大颗粒 ( $10\mu\text{m}$ ) 的药物不被吸收, 可在支气管和肺泡表面发挥局部作用 (平喘药)。

### 4. 皮肤和黏膜吸收 (transdermal)

完整的皮肤吸收能力差, 外用药物主要发挥局部作用。黏膜远较皮肤的吸收能力强。脂溶性药物可通过皮肤进入血液, 如硝苯地平贴皮剂、硝酸甘油。

在过眼、鼻、喉、阴道等部位的局部用药主要是经黏膜吸收发挥局部作用, 有时也可以发挥全身作用。

#### (二) 影响吸收的因素

药物的理化性质、首过消除、吸收环境 (如 pH 值、胃肠内容物、胃肠蠕动、胃肠血液循环等)。

## 3.1.3 药物的分布及影响因素

### (一) 分布

分布 (distribution): 药物吸收后随血液循环向组织、细胞间液和细胞内液转运的过程。是药物自血浆消除的方式之一。

药物的再分布 (re-distribution): 高脂溶性药物往往在用药早期最先分布在大脑中, 因为大脑中枢神经组织脂溶性大、血流丰富, 但随着时间的延长, 这些药物又可随血液再向外周脂肪组织转移。

### (二) 影响分布的因素

#### 1. 与血浆蛋白的结合

药物可与血液中的清蛋白、 $\beta$  球蛋白、酸性白蛋白等结合。

与血浆蛋白结合的意义:

(1) 游离型药物与药理作用强度密切相关, 与血浆蛋白结合的药物无生物活性。

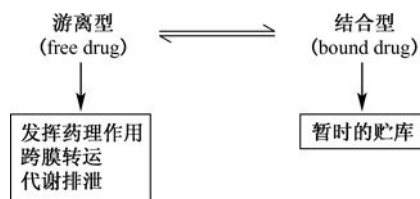


图 3-8: 药物与血浆蛋白的结合

(2) 结合型药物分子量增大，不跨膜转运，不被消除（代谢、排泄）。蛋白结合率高的药物，在体内消除较慢，作用维持时间较长。

(3) 血浆蛋白量和质的改变可能影响高蛋白结合率药物的血药浓度。

(4) 结合于同种血浆蛋白的药物可因竞争结合而使药浓升高，作用增强，不良反应及毒性增加。对血浆蛋白结合率高和游离浓度敏感的药物尤其要注意。如华法林（99%）与保太松、磺胺与甲苯磺丁脲。华法林单用时血浆蛋白结合率可能是 95%，但当其他药物存在时，它的血浆蛋白结合率可能下降为 90%，游离药物从 5% 增加到 10%，增加了一倍，可能导致抗凝过度引起出血。

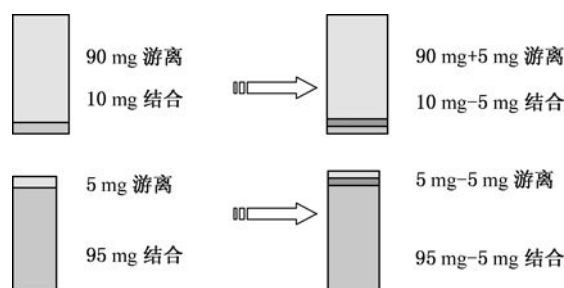


图 3-9: 药物与血浆蛋白结合的意义

与血浆蛋白结合率比较高的药物（> 95%）有：甲状腺素、华法林、地西洋、呋塞米、肝素、丙咪嗪。

与血浆蛋白结合率为 90%~95% 的药物有：格列本脲、苯妥英、普萘洛尔、丙戊酸钠。

## 2. 体内屏障

血脑屏障 (blood brain barrier): 由血-脑、血-脑脊液及脑脊液-脑三种屏障组成，炎症等病理因素可以改变。

胎盘屏障 (placental barrier)。

血眼屏障 (blood eye barrier)。

## 3. 其他

(1) 局部器官血流量：血流丰富的器官，药物可迅速达到较高浓度。药物浓度在肝最高，肾、脑、心次之。皮肤、肌肉、脂肪、结缔组织血流量少，血药浓度依次降低。

(2) 组织的亲和力：链霉素在内耳淋巴液，碘在甲状腺，强心甙在心脏。脂溶性的物质通常对脂肪组织有较高的亲和性。

## (3) 体液 pH 和药物的理化性质

在生理情况下细胞内液 pH 约为 7.0，细胞外液 pH 约为 7.48。弱酸性药物易自细胞内向细胞外转运，细胞外浓度高。弱碱性药物则相反，在细胞内浓度较高。



3.1.4 药物的代谢

1. 药物代谢

药物代谢是指药物在体内发生的化学变化或称生物转化 (bio-transformation)。

2. 药物代谢时相和类型

I 相反应：氧化、还原、水解。



图 3-10: I 相反应的转归

II 相反应：结合反应，如与葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等结合反应。

3. 药物代谢酶 (drug metabolizing enzymes)

专一性酶：AChE, COMT, MAO 等。

非专一性酶：约占 56%。

肝脏微粒体混合功能酶系统（又称肝药酶），主要为细胞色素 P450 (CYP)，是体内主要的药物代谢酶，大约有 50% 以上的药物由肝药酶代谢。

目前已知有 18 个基因家族、42 个亚家族、57 种酶，其中参与人体肝脏代谢的主要有 CYP1、CYP2、CYP3 及 CYP4 家族。人体已鉴定出 12 种 CYP 酶，其中 CYP3A4 (5) 代谢的药物最多（约 53% 的药物），CYP2D6 遗传氧化多态性最明显。

4. 药物代谢酶的特性

- (1) 选择性低。
- (2) 变异性较大。
- (3) 活性有限，易饱和，有竞争性。
- (4) 易受外界因素诱导或抑制。

5. 药物代谢酶的诱导与抑制

(1) 酶诱导剂 (enzyme inducer)：能够增强酶活性的药物。与耐受性、交叉耐受性、药物相互作用、个体差异等有关。如：

苯巴比妥合用双香豆素时，使双香豆疗效降低。

卡马西平与异烟肼合用，会导致异烟肼代谢产物增加，肝毒性增加。

利福平与避孕药合用，导致后者代谢加速，避孕失败、意外怀孕。

饮酒会导致扑热息痛（对乙酰氨基酚）肝毒性代谢产物增加，导致肝损害。

(2) 酶抑制剂 (enzyme inhibitor)：能够减弱酶活性的药物。

常见的肝药酶抑制剂有氯霉素、丙戊酸盐、磺胺类药、保泰松、胺碘酮、奥美拉唑等。

保泰松对肝药酶活性的改变依合用药物种类不同而异：对可的松、地高辛等药是酶诱导剂，对甲苯磺丁

表 3-1: 常用药酶诱导剂及受影响的药物

| 诱导剂  | 受影响的药物                                   |
|------|--|
| 巴比妥类 | 巴比妥类、氯丙嗪、香豆素类、地高辛、多西环素、苯妥英钠、可的松、奥美拉唑     |
| 苯妥英钠 | 可的松、地高辛、硝苯地平、地西洋                         |
| 利福平  | 香豆素类、地高辛、糖皮质激素类、美沙酮、美托洛尔、口服避孕药、普茶洛尔、奥美拉唑 |

表 3-2: 常用药酶抑制剂及受影响的药物

| 抑制剂    | 受影响的药物           |
|--------|------------------|
| 氯霉素异烟肼 | 双香豆素、丙磺舒、甲苯磺丁脲   |
| 西咪替丁   | 可的松、地高辛、硝苯地平、地西洋 |

脲、苯妥英钠则是酶抑制剂。可能是由于保泰松对不同类型的 CYP 分别起诱导和抑制作用所致。

特非那定（抗组胺药）、阿司咪唑（息司敏）易受多种肝药酶抑制剂影响，导致心脏毒性大增而停用。苜普地尔（mibefradil）因强肝药酶抑制作用而停止上市。

3.1.5 药物的排泄

排泄（excretion）是指药物及其代谢物经机体的排泄器官或分泌器官排出体外的过程。

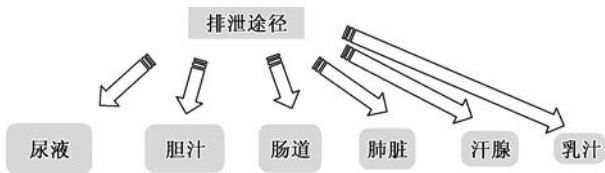


图 3-11: 药物排泄的途径

1. 肾排泄

肾是主要的排泄器官。

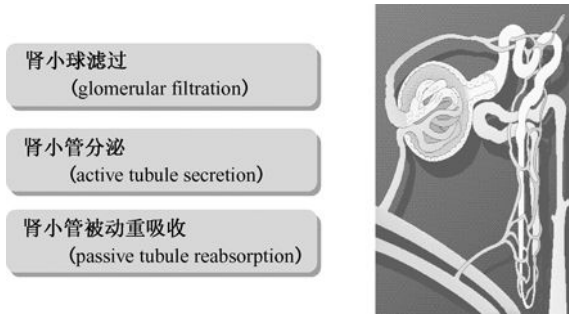


图 3-12: 药物经肾排泄

表 3-3: 经肾排泄的药物

| 弱酸性药物  | 弱碱性药物 |
|--------|-------|
| 阿司匹林   | 吗啡    |
| 头孢噻啶   | 哌替啶   |
| 呋塞米    | 氨苯蝶啶  |
| 青霉素    | 多巴胺   |
| 噻嗪类利尿药 |       |
| 丙磺舒    |       |

(1) 肾小管分泌是主动转运过程：载体分为酸性药物载体和碱性药物载体两类，同类药物之间会发生竞争。

一些由肾小管主动分泌排泄的弱酸性药物和弱碱性药物，如丙磺舒，可竞争分泌机制，影响青霉素和头孢菌素的作用强度及时间。

呋塞米、水杨酸盐、保泰松、别黄嘌呤可与尿酸竞争分泌机制，使尿酸排泄减少，体内尿酸增加，加重痛风。

(2) 肾小管重吸收：主要通过异化扩散方式重吸收。

尿液 pH 值对药物排泄的影响较大。尿液 pH 影响尿液的重吸收和最终排泄。

意义：改变尿液 pH 值可以改变药物的排泄速度，用于药物中毒的解毒或增强疗效。

弱酸性药物（如巴比妥、阿司匹林）在碱性尿液中解离多，重吸收少，排泄快，因此，酸性药物中毒时，可以用小苏打、乙酰唑胺和多食蔬菜等方式碱化尿液，加速药物排泄。

弱碱性药物（如吗啡、阿托品、交感胺、抗组胺药）则相反，在酸性尿液中解离多，重吸收少，排泄快，因此，碱性药物中毒时，可以用氯化铵、汞利尿剂等方式酸化尿液，加速药物排泄。

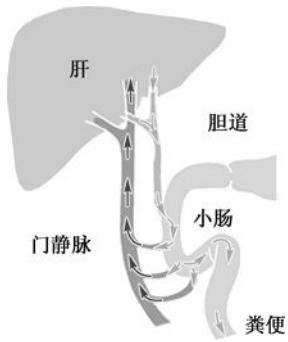


图 3-13: 药物的肝肠循环

2. 胆汁排泄

(1) 胆汁浓度高：氨苄西林、头孢哌酮、利福平、红霉素等主要经过胆汁排泄，故可用于敏感菌的肝胆道感染。

(2) 分子量大于 300 的药物（多为结合型药物）易于自胆汁分泌，随胆汁排进十二指肠的结体型药物在

肠中经分解为小分子药物后再吸收，形成肝-肠循环 (hepato-enteral circulation)，使药物作用时间延长。

(3) 强心苷类中毒的解救：同时服用消胆胺可阻断肝肠循环，加速药物排泄。

### 3. 其他排泄途径

(1) 肠道：碱性药物（吗啡、阿托品等）在高血药浓度时从血浆以被动扩散的方式从胃肠黏膜排泄，及时洗胃可以加快排泄，否则排到肠腔可再次吸收。

(2) 母乳：偏酸性，pH 约 6.6，碱性药物在母乳中浓度高（如吗啡、阿托品、红霉素、乙醇）。

(3) 肺：吸入性药物的主要排泄途径。

(4) 汗腺、唾液腺、泪腺。

(5) 头发：含量少，但有法医学意义。

## 3.2 消除速率过程

### 3.2.1 药物浓度-时间曲线

用药后，药物在血浆的浓度（量）随着时间（时）的推移而发生变化，这种变化可以浓度（或对数浓度）为纵坐标和以时间为横坐标作图，即为时-量曲线（time-concentration curve）。

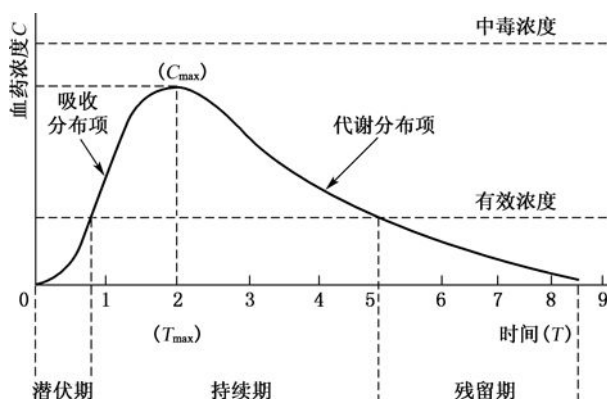


图 3-14: 时-量曲线

### 3.2.2 药物消除速率

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} \text{ (Michaelis-Menten 方程)}$$

当  $K_m \gg C$  时，则

$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m}{K_m} \cdot C$ ,  $-\frac{dC}{dt} = -K_e \cdot C$ ，称为一级消除动力学 (first order elimination kinetics)。

当  $C \gg K_m$  时，则

$-\frac{dC}{dt} = V_{\max}$ ,  $-\frac{dC}{dt} = -K_e$ ，称为零级消除动力学 (zero order elimination kinetics)。

3.2.3 药物消除方式

一级动力学消除：单位时间内消除药物的百分率不变，与血药浓度成正比，也称定比消除（恒比消除）。例如：-50%/12h。

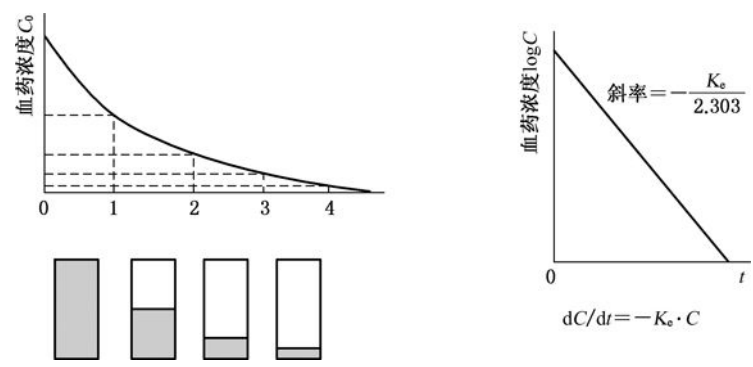


图 3-15: 一级动力学消除

零级动力学消除：指血药浓度按恒定速度进行消除，与血药浓度无关，也称为定量消除（恒量消除）。例如：-5g/12h。

表 3-4: 药物消除的方式

| 一级动力学消除 |                        | 零级动力学消除 |                      |
|---------|------------------------|---------|----------------------|
| 体内药量(g) | -50% /12 h<br>12 h 后剩余 | 体内药量(g) | 5 g/12 h<br>12 h 后剩余 |
| 5       | 2.5                    | 25      | 20                   |
| 2.5     | 1.25                   | 20      | 15                   |
| 1.25    | 0.625                  | 15      | 10                   |

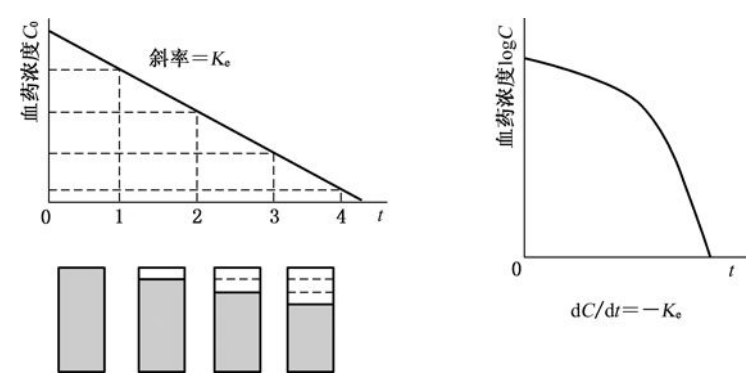


图 3-16: 零级动力学消除

半衰期 (half-life,  $t_{1/2}$ ): 一般指血浆半衰期，即血浆药物浓度下降一半所需要的时间。

一级动力学消除半衰期  $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$

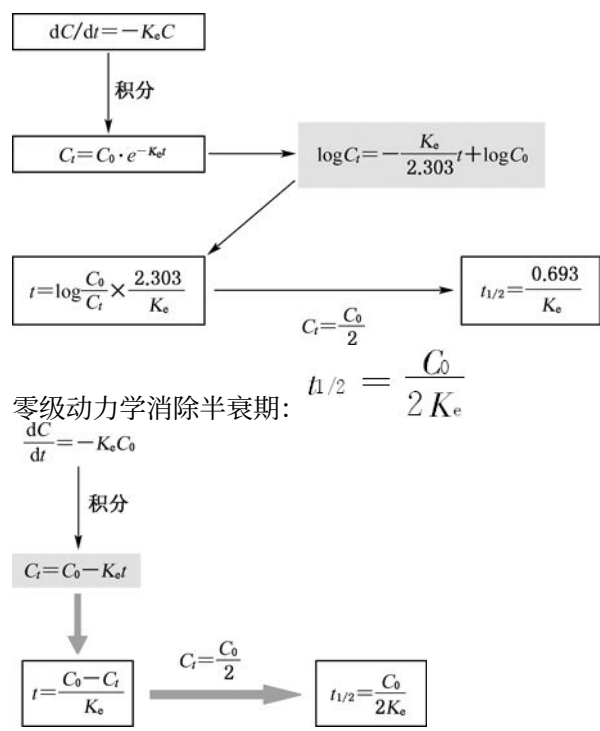


表 3-5: 一级动力学消除与零级动力学消除的区别

|                      | 一级动力学消除               | 零级动力学消除                 |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 消除速率公式               | $dC/dt = -K_e C$      | $dC/dt = -K$            |
| 消除速率                 | 与 $C$ 有关              | 与 $C$ 无关                |
| 消除曲线                 | 对数坐标呈直线               | 普通坐标直线                  |
| 斜率                   | $-K/2.303$            | $-K$                    |
| 药物浓度                 | 浓度低,在机体消除能力之内         | 浓度高,超过机体消除能力            |
| 半衰期                  | $t_{1/2} = 0.693 / K$ | $t_{1/2} = 0.5 C_0 / K$ |
| $t_{1/2}$ 值与 $C$ 的关系 | 无,是一个常数               | 成正比,随 $C_0$ 改变          |
| 稳态浓度                 | 与剂量成正比                | 与剂量不成正比                 |

3.2.4 房室模型

1. 根据药代动力学特性，将房室模型（compartment model）分为一房室模型、二房室模型和多房室模型

房室是便于分析的抽象概念，只要机体某些部位接受药物和消除药物的速率常数相似，不管解剖位置和生理功能都归纳为一个单位，即一个房室。

2. 其他模型

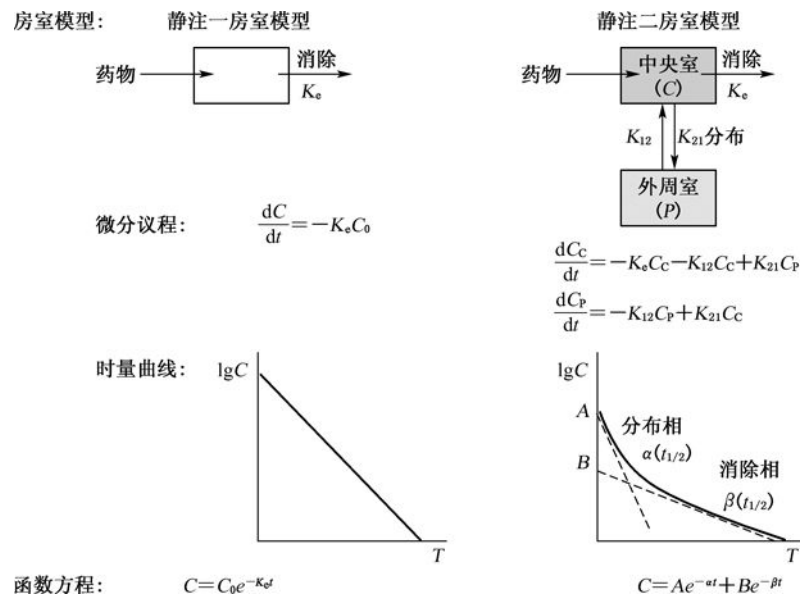


图 3-17: 静脉注射给药一房室和二房室模型示意图

(1) 生理药物动力学模型 (physiological-pharmacological model): 根据生理解剖 (每个器官看成一个房室, 器官大小、组织血流量), 生化 (酶活性)、药物热力学 (脂溶性, 解离度) 等参数代入相应的模型, 用计算机可以计算每个组织器官的参数。

(2) 药动-药效学组合模型 (combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model)、血药浓度与药物效应的时间关系 (滞后性): 血浓度-时间-效应关系。

(3) 统计矩 (statistical model): 通过实验得到 AUC 数据来计算三个统计矩总量零阶矩 (AUC)、一阶矩 (MRT: mean residence time 平均驻留时间)、二阶矩 (VRT: variance of mean residence time 差异)、表观半衰期、表观清除率、生物利用度、平均稳态浓度、达稳时间、平均吸收时间、平均溶解时间、平均崩解时间等动力学参数概念。

### 3.2.5 药动学参数计算及意义

#### 1. 峰浓度

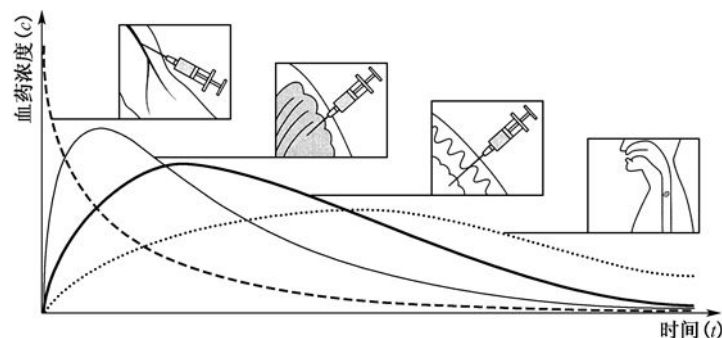


图 3-18: 不同给药途径的峰浓度

#### 2. 曲线下面积

曲线下面积 (area under curve, AUC): 指药物浓度-时间曲线下面积, 单位为  $\text{mg}/(\text{h}\cdot\text{L})$  或  $\text{ng}/(\text{min}\cdot\text{ml})$ 。AUC 可用积分法或梯形法测得, 反映进入体循环的药量, 常用于估算  $C_L$ , 独立于房室模型的指标。

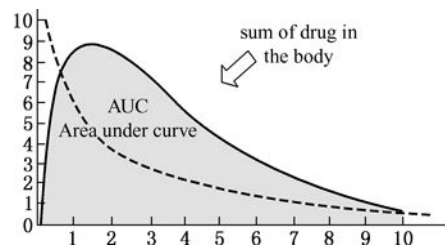
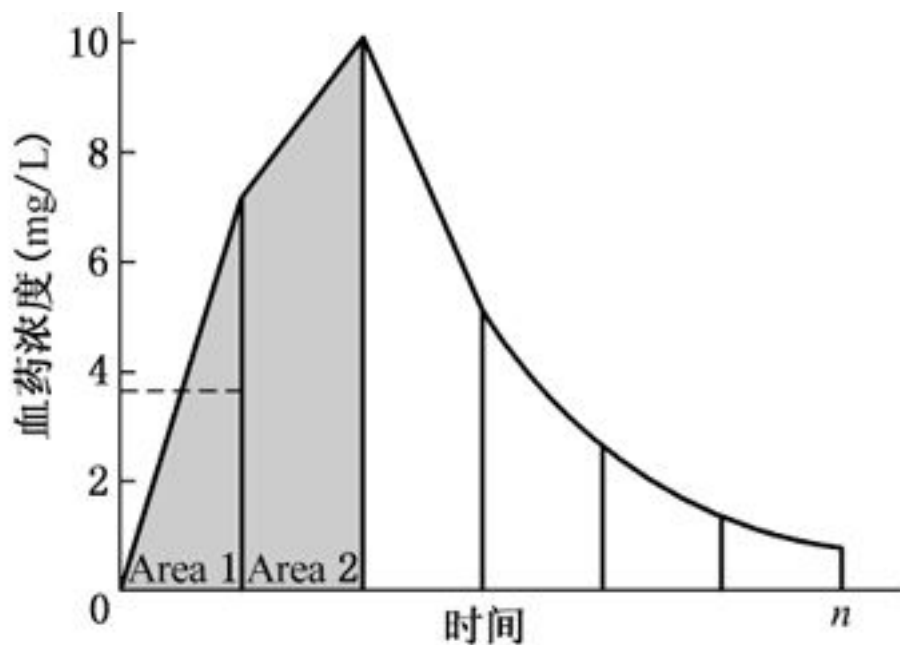


图 3-19: AUC



$$\begin{aligned} \text{AUC} &= \text{area}_1 + \text{area}_2 + \text{area}_3 + \dots + \dots + \text{area}_n = \\ &= 1/2[(c_1 - c_2)(t_2 - t_1) + (c_2 + c_3)(t_3 - t_2)] + \dots + \dots \\ &+ (c_n - c_{n-1})(t_n - t_{n-1}) \end{aligned}$$

图 3-20: 矩形面积计算法

积分法则 AUC

$$\begin{aligned} \text{AUC} &= \int_0^{\infty} C dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \\ \text{AUC} &= \sum_{i=1}^n \frac{C_{i-1} + C_i}{2} (t_i - t_{i-1}) + \frac{C_n}{K_e} \end{aligned}$$

$\text{AUC} = C_0 / K$  一次静脉注射 iv



$$Cl_r = \frac{D}{AUC}$$

$$Cl_r = \frac{F \cdot D}{AUC}$$

### 3. 生物利用度

生物利用度 (bioavailability, F): 指血管外给药后被吸收进入体循环的药物相对分量和速度, 是评价两个药物是否具有生物等效性的重要参数。常用的评价指标是在同一受试者比较两个制剂的 AUC、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 。

生物等效性: 指一种药物的相同或不同制剂在相同的试验条件下, 给以相同的剂量, 其活性成分吸收的程度和速度是否接近或相同。

$$\text{生物利用度 } F = \frac{A}{D} \times 100\%$$

$$\text{绝对生物利用度 } F = \frac{\text{血管外给药 AUC}}{\text{静脉注射时 AUC}} \times 100\%$$

$$\text{相对生物利用度 } F = \frac{\text{受试药物 AUC}}{\text{标准对照药物 AUC}} \times 100\%$$

AUC 主要反应吸收程度。吸收速度  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  影响初始浓度, 也同样影响疗效。

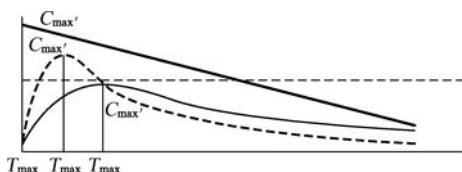


图 3-21:  $C_{max}$  与  $T_{max}$

### 4. 表观分布容积

表观分布容积 (apparent volume of distribution,  $V_d$ ) 指药物在体内分布达到平衡时, 按测得的血药浓度 (C) 计算该药应占有的容积 ( $V_d$  或 V)。以 L 或 L/kg 表示。表观分布容积并非药物在体内真正占有的体液容积, 故称“表观”分布容积。

$$V_d = \frac{A(\text{体内药物总量 mg})}{C(\text{血浆药物浓度 mg/L})}$$

$V_d$  意义:

(1)  $V_d$  值代表药物在体内分布范围的广窄, 但超过机体容积多倍的  $V_d$  值则提示药物在体内某些器官组织高浓度积蓄。

甘露醇 (mannitol)  $V_d \approx 0.06$ ; 静注后分布于血浆。

链霉素 (streptomycin)  $V_d = 0.25$ ; 分布于细胞外液。

异烟肼 (isoniazid)  $V_d = 0.67$ ; 分布于细胞的外液和内液。

利福平 (rifampin)  $V_d = 0.97$ ; 穿透力强, 可分布达全身体液和脂溶性物质。

氯喹 (chloroquine)  $V_d = 115$ , 是机体容积的百倍以上, 在肝、肺和脾脏高浓度积聚。

(2) 分布容积越小药物排泄越快, 体内存留时间越短; 分布容积越大药物排泄越慢, 体内存留时间越长。

(3) 计算给药量  $A = C \cdot V_d$ 。

### 5. 消除速率常数 ( $K_e$ )

指单位时间内清除药物的百分数, 是各种途径清除药物的总和, 通常是一个常数。如 0.18/h, 表示每小

时消除 18%。

$$\text{消除速率常数 } K_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} = \frac{C_L}{V_d}$$

### 6. 半衰期 (half-life, $t_{1/2}$ )

通常指血浆半衰期, 即血浆药物浓度下降一半所需要的时间。

一级动力学消除的药物:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} = \frac{0.693 \cdot V_d}{C_L}$$

零级动力学消除的药物:

$$t_{1/2} = \frac{0.5C}{K_e}$$

半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 的意义:

(1) 反映药物消除快慢, 间接反映肝肾功能清除率。

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} = \frac{0.693 \cdot V_d}{C_L}$$

(2) 根据  $t_{1/2}$  确定给药间隔, 一般略等于或接近该药的  $t_{1/2}$ 。

(3) 根据半衰期分类: 超短效 (< 1h), 短效 (1~4h), 中效 (4~8h), 长效 (8~24h), 超长效 (> 24h)。

(4) 预测连续给药或改变给药速度后达到稳态血药  $C_{ss}$  的时间, 或预测停药后血药基本消除的时间。

每隔一个  $t_{1/2}$  给药  $C_0$ , 药物在体内累积量  $C_t = C_0 [1 - (1/2)^n]$ , 需经过该药的 4~5 个  $t_{1/2}$  才能达到 96.5%。

每隔一个  $t_{1/2}$  药物在体内消除的量  $C_t = C_0 (1/2)^n$ , 停药后经过 4~5 个  $t_{1/2}$  后, 血药浓度约下降 96%。

表 3-6: 半衰期与体内药物

| 半衰期数 | 一次用药体内存留量                        | 多次用药体内蓄积量 |
|------|----------------------------------|-----------|
| 1    | $100\% \times 0.5 = 50\%$        | 50%       |
| 2    | $100\% \times (0.5)^2 = 25\%$    | 75%       |
| 3    | $100\% \times (0.5)^3 = 12.5\%$  | 87.5%     |
| 4    | $100\% \times (0.5)^4 = 6.25\%$  | 93.5%     |
| 5    | $100\% \times (0.5)^5 = 3.125\%$ | 96.5%     |
| 6    | $100\% \times (0.5)^6 = 1.56\%$  | 98.4%     |
| 7    | $100\% \times (0.5)^7 = 0.78\%$  | 99.2%     |

### 7. 清除率

消除率 (clearance) 指机体清除的药物总量与其血浆浓度的比值, 即单位时间内被清除药物表观容积数。

$$\text{清除率 (clearance)} = \frac{\text{消除速度}}{C} \quad \text{单位: L / (h·kg) 或 ml / (min·kg)}$$

当以恒定的速度给药时, 如果达到稳态浓度  $C_{ss}$ , 此时给药速率等于清除率。

$$\text{单次给药时: } C_L = \frac{A}{AUC} = V_d \cdot K_e = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}}$$

$$C_L = \frac{\text{给药速率}}{C_{ss}}$$

多次给药时:

$$C_{L \text{ 总}} = C_{L \text{ 肾脏}} + C_{L \text{ 肝脏}} + C_{L \text{ 其他}}, \text{ 反映肝肾功能。}$$

$$R = C_L \cdot C_{ss}$$

表 3-7: 主要药代学参数之间的关系

| 参 数     | 简 写(s)           | 公 式                                  | 参考数值      |
|---------|------------------|--------------------------------------|-----------|
| 剂量      | $D$              | $= V_d \cdot C_0$                    | 1 000 mg  |
| 表观分布容积  | $V_d$            | $= D / C_0$                          | 25 L      |
| 起始式稳态浓度 | $C_0$ 或 $C_{ss}$ | $= D / V_d$                          | 40.0 mg/L |
| 半衰期     | $T_{1/2}$        | $= 0.693 / K_e$                      | 14 hr     |
| 消除速度常数  | $K_e$            | $= 0.693 / T_{1/2}$<br>$= C_L / V_d$ | 0.05 /hr  |
| 清除率     | $C_L$            | $= V_d \cdot K_e$                    | 1.25 L/hr |

### 3.2.6 多次给药

#### (一) 稳态浓度

(1) 按照一级消除动力学的规律, 连续给药 5 个  $t_{1/2}$  血浆中药物浓度达到稳态浓度 (steady-state concentration,  $C_{ss}$ ), 稳态浓度也称坪值 (plateau)。

(2) 达到  $C_{ss}$  时, 给药速度与消除速度相等。

(3)  $C_{ss}$  可用单次给药的 AUC [(g·h) /L] 计算:

$$C_{ss} = \frac{D \cdot F}{C_L \cdot \Gamma}$$

D: 给药剂量; F: 生物利用度;  $C_L$ : 清除率;  $\Gamma$ : 给药间隔。

累积因子 R: 多次给药后药物在体内的累积程度。

$$R = \frac{C_{ss \max}}{C_{(1) \max}} = \frac{C_{ss \min}}{C_{(1) \min}} = \frac{1}{1 - e^{-k \cdot \Gamma}}$$

当  $\Gamma = t_{1/2}$ ,  $R = 1.44$ 。

当  $\Gamma < t_{1/2}$ , 药物大于 1.44 的倍数累积。

当  $\Gamma > t_{1/2}$ , 药物小于 1.44 的倍数累积。

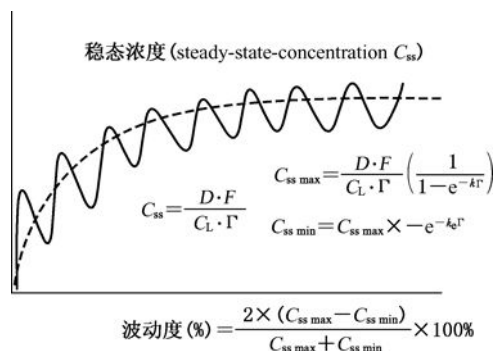


图 3-22: 多次给药后的时量曲线

## (二) 临床多次给药方法

### 1. 维持量

一般需要 4~5 个半衰期 (分次给药或持续静脉滴注) 达到稳态浓度  $C_{ss}$ , 此时的给药量等于消除量, 称为维持量。剂量与  $C_{ss}$  成正比, 增加剂量可增加  $C_{ss}$ , 但达到  $C_{ss}$  的时间不变。

维持量 (maintenance dosage)

$$D_m = C_{ss} \times C_L \times \frac{\Gamma}{F}$$

### 2. 负荷量 (loading dosage)

为使稳态治疗浓度提前产生而加大的首次剂量, 称为负荷量。

$$D_L = \frac{D_m}{1 - e^{-k \cdot \Gamma}}$$

如果  $D_m = 1\text{g}$ ,  $\Gamma = t_{1/2} = 4\text{h}$

$$D_L = \frac{1}{1 - e^{-\frac{0.693 \times 4}{4}}} = \frac{1}{0.5} = 2\text{g}$$

为使血药浓度迅速达到  $C_{ss}$ , 在第一半衰期内给予 2 倍的维持量, 即负荷量  $D_L = 2D_m$ 。

持续静脉滴注时, 在第一个半衰期内将原维持量增加 1.44 倍。  $C_{ss} = 1.44R_A \cdot /V_d$ , 可使血药浓度迅速达到  $C_{ss}$ 。

## 大纲要求

1. 掌握一级消除动力学及零级消除动力学的特点。
2. 掌握首过消除、肝肠循环、房室模型、药代动力学基本参数曲线下面积、生物利用度、生物等效性、表观分布容积、半衰期、清除率、稳态浓度、负荷量的概念及意义。