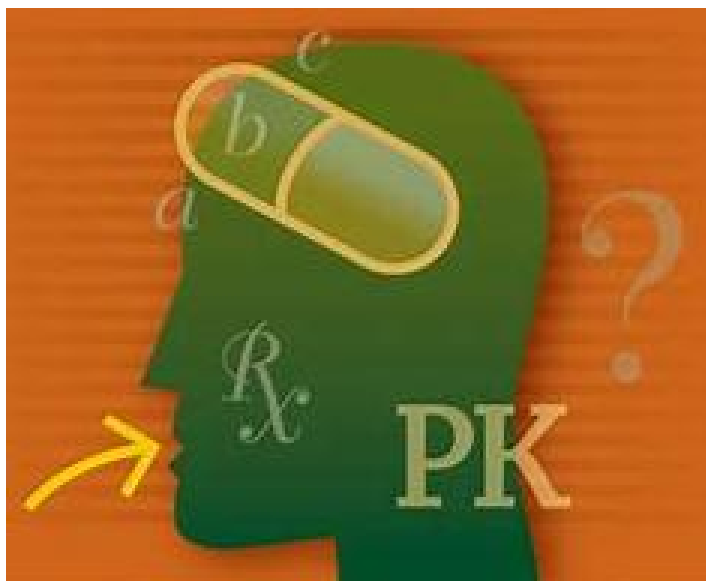


第二章 药物代谢动力学

Pharmacokinetics



药学院药理教研室

概述 Summary

药物要产生特有的效应，必须在作用部位有适当的浓度。

药物体内过程 (Disposition)

- ∞ 吸收 (*Absorption*)
- ∞ 分布 (*Distribution*)
- ∞ 代谢 (*Metabolism*)
- ∞ 排泄 (*Excretion*)

体内药物浓度
随时间变化的
动力学规律

Pharmacokinetics

- 1. Drug of choice**
- 2. How much**
- 3. How often**
- 4. For how long**

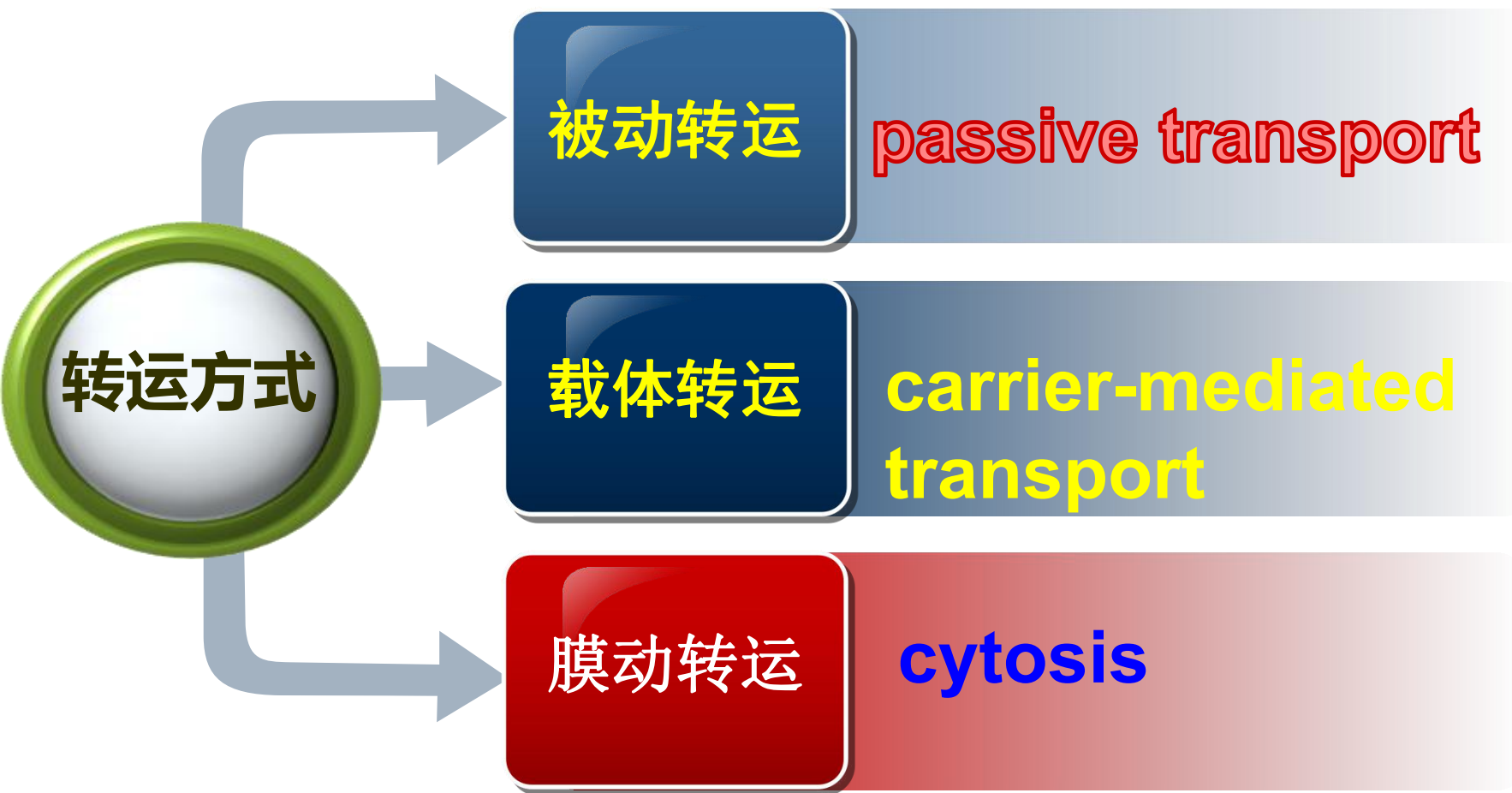


第一节 药物分子的跨膜转运

Drug Trans- Membrane Transport



一、药物通过细胞膜的方式



1 被动转运 passive transport

1. 简单扩散
(*simple diffusion*)

2. 滤过
(*filtration*)

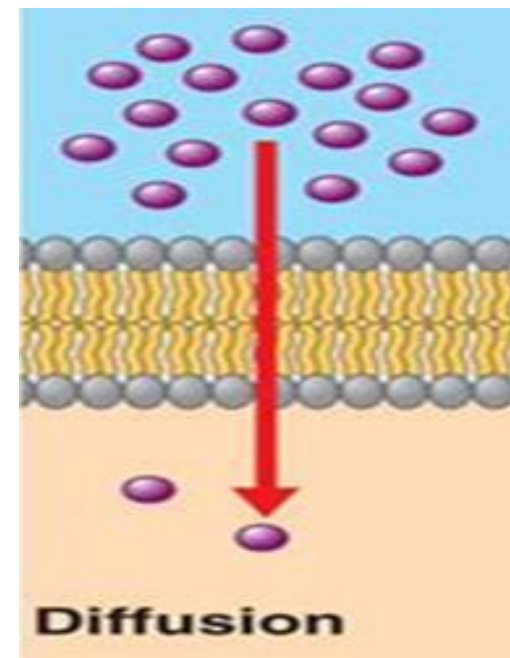
生
物
膜

Passive Transport

*脂溶性扩散 (lipid diffusion):

*水溶性扩散:

药物分子借助流体静压或渗透压随体液通过细胞膜的水性通道 (aqueous channel)，由细胞膜的一侧到达另一侧，也称为滤过 (filtration)。



※绝大多数药物以简单扩散方式通过生物膜

Passive Transport

药物由**高浓度**一侧向**低浓度**一侧跨膜转运。

特点： ①不需要**载体**；

②不消耗**能量**；

③转运时**无饱和**现象；

④不同药物同时转运时**无竞争性**抑制现象；

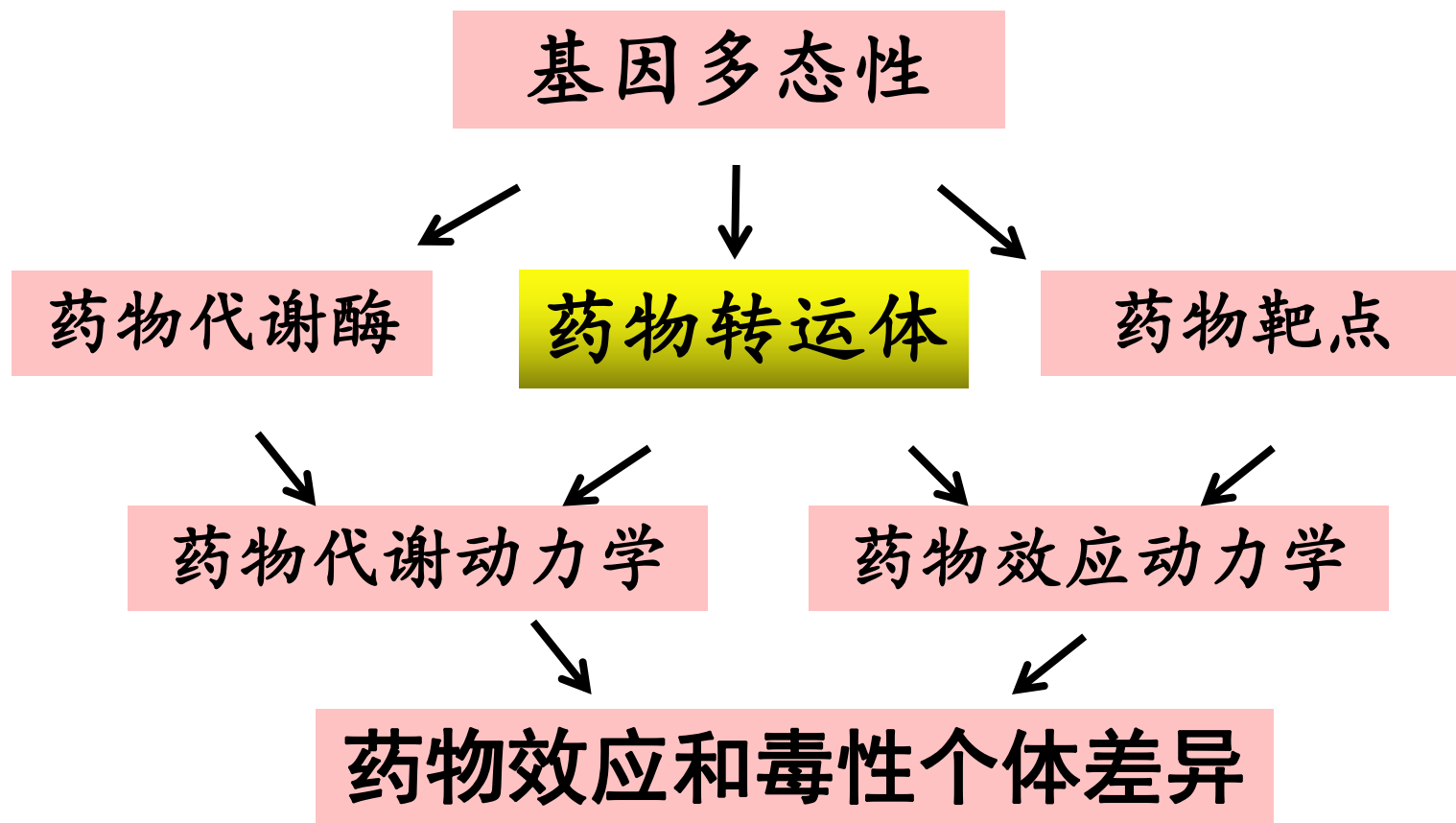
⑤当膜两侧浓度达到平衡时，转运即保持在**动态稳定**水平。

2 载体转运 Carrier Transport

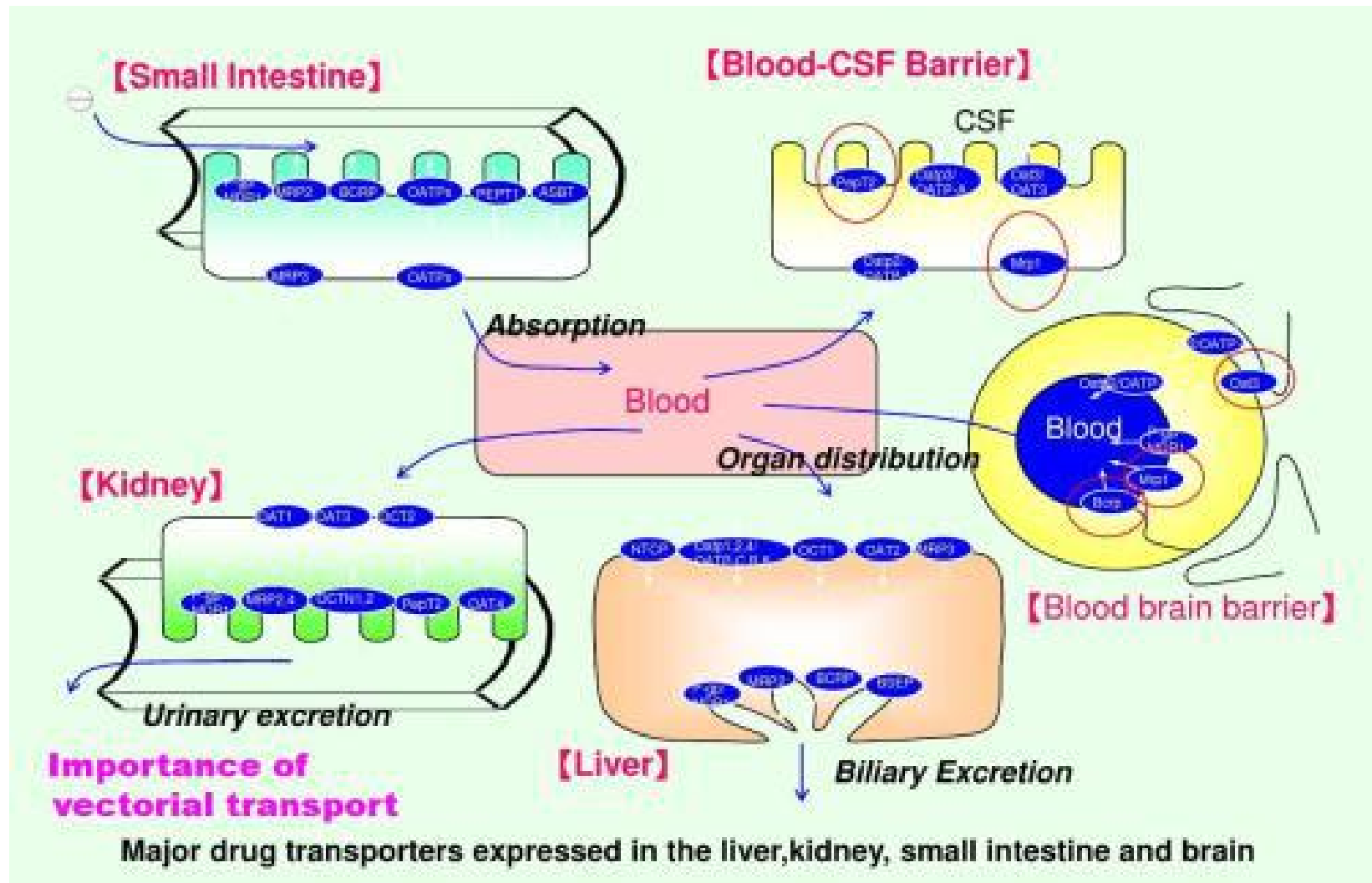
*药物转运体 Transporter

- 跨膜转运蛋白
 - 存在于肝脏、肠道、肾脏、脑等重要组织
 - 根据转运机制和方向：
 - 1 摄取性转运体 (uptake transporter)
有机阴/阳离子转运蛋白
 - 2 外排性转运体 (efflux transporter)
P-糖蛋白 (P-gp)
-

药物转运体 Transporter



药物转运体 Transporter



2 载体转运 Carrier Transport

2.1 主动转运
(active transport)

2.2 易化扩散
(facilitated diffusion)

生
物
膜

2.1 主动转运 Active transport



The diagram illustrates the types of active transport. On the left, a large green arrow points to the right. Inside this arrow are two white rounded rectangular boxes. The top box contains the text '1 原发性主动转运 (primary active transport)' and the bottom box contains '2 继发性主动转运 (secondary active transport)'. To the right of the green arrow is a vertical blue bar with a white grid pattern, containing the text '生物膜' (biological membrane) written vertically.

1 原发性主动转运
(primary active transport)

2 继发性主动转运
(secondary active transport)

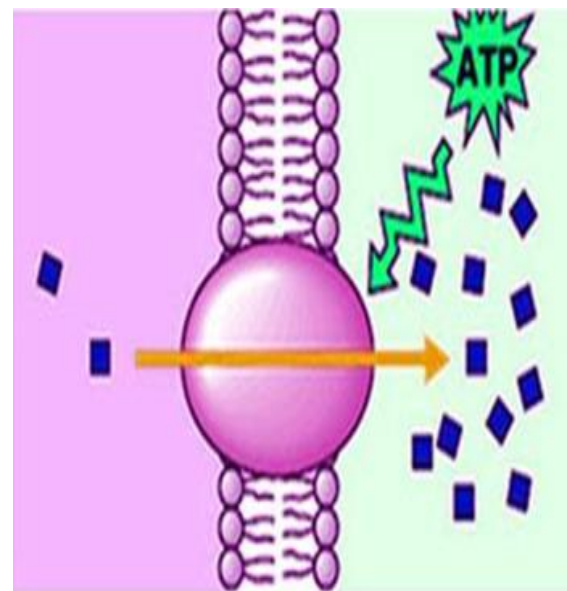
生
物
膜

Active Transport

药物不依赖浓度差进行跨膜转运

特点：

- ①需要**载体**；
- ②**消耗**能量；
- ③转运时**有饱和**现象；
- ④不同药物同时转运时有**竞争性抑制**现象；
- ⑤当膜一侧药物转运完毕，转运即停止。



2.2 易化扩散 Facilitated diffusion

药物由**高浓度**一侧向**低浓度**一侧跨膜转运。

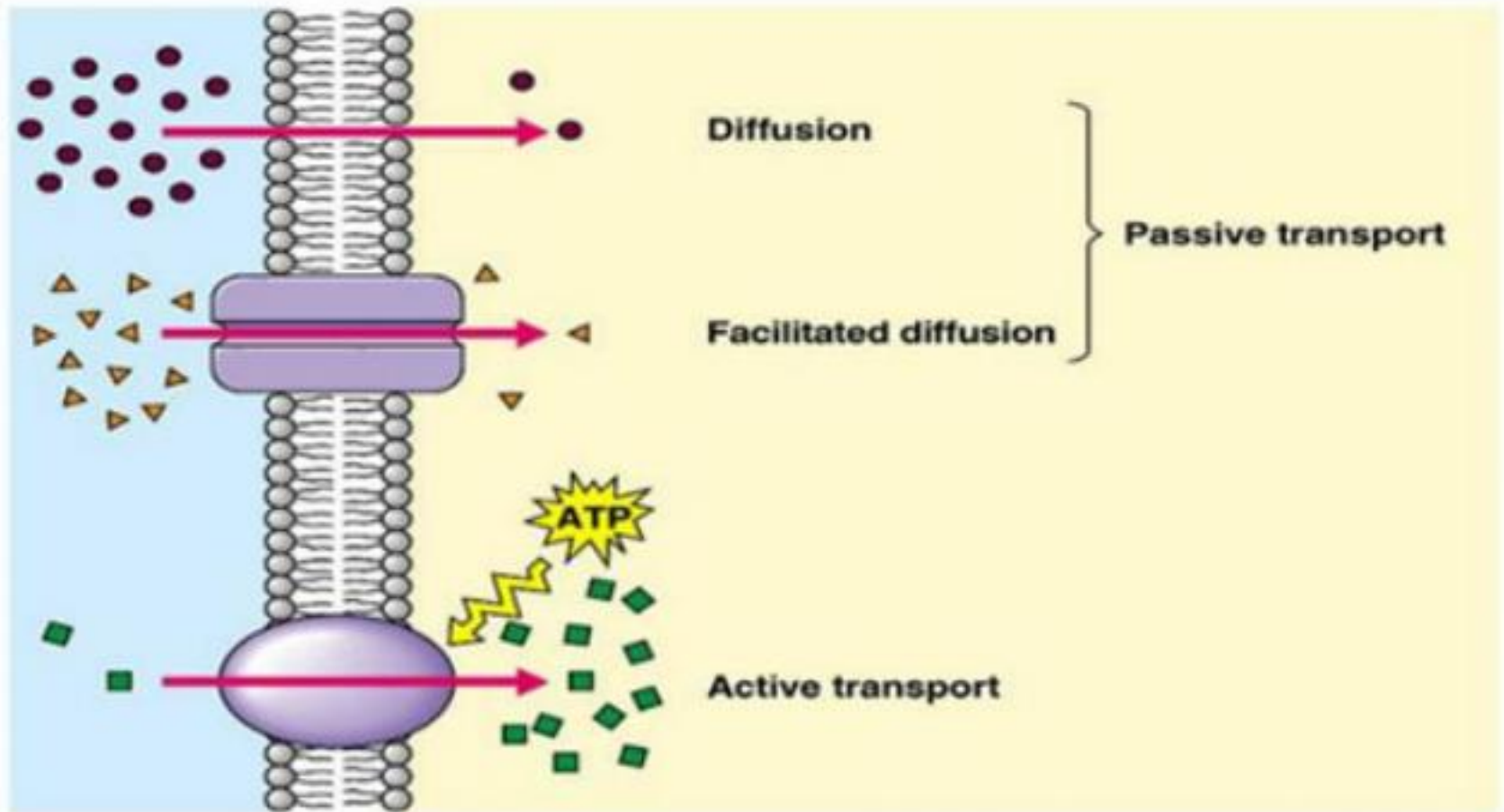
特点：

- ①需要**载体或通道**；
- ②不消耗能量；
- ③**加快药物转运速率，快于简单扩散。**

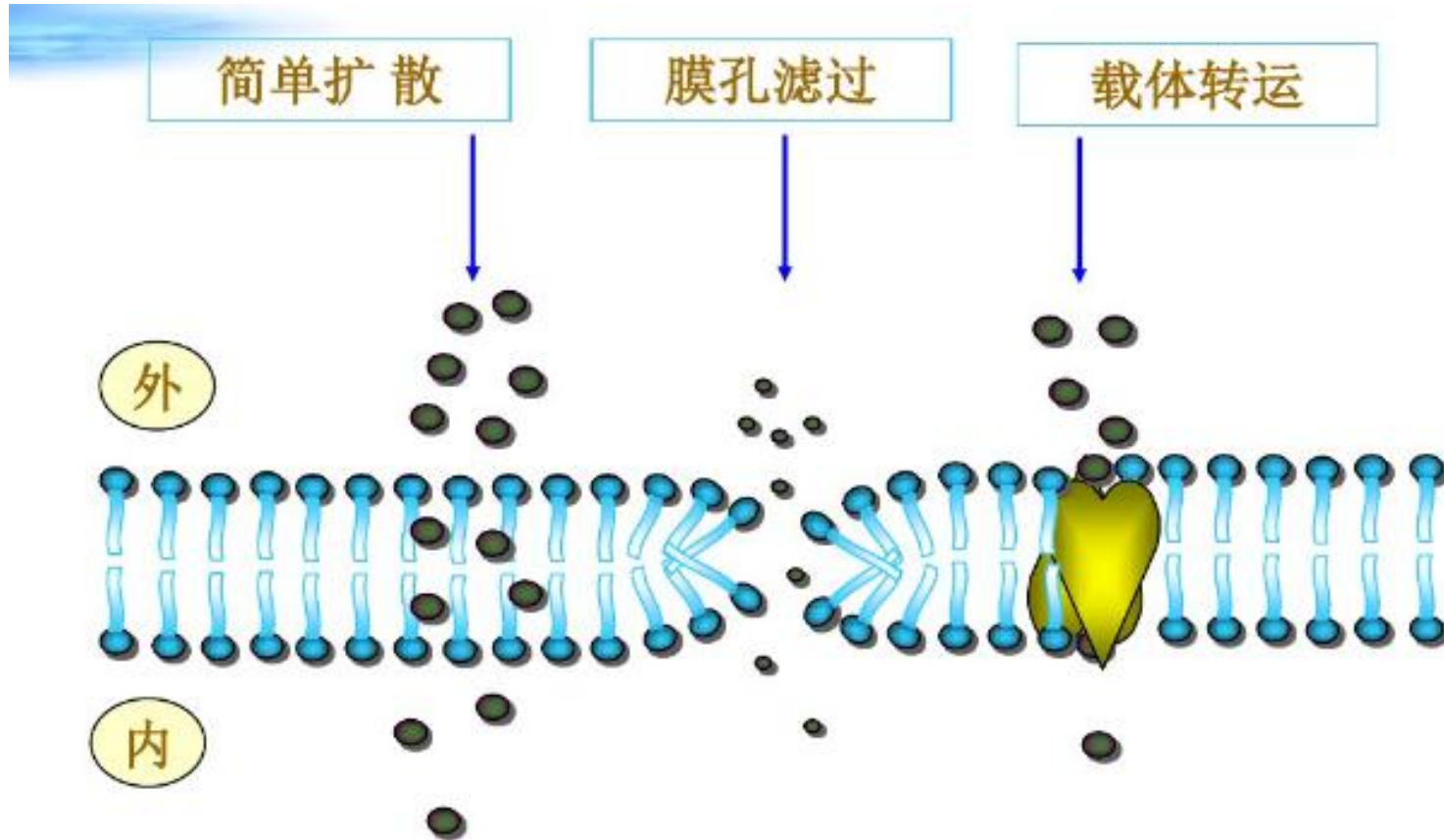
***小肠上皮细胞、脂肪细胞、血脑屏障血液侧细胞膜中的氨基酸、单糖类；**

***钠、钾、钙离子等。**

Passive and Active Transport

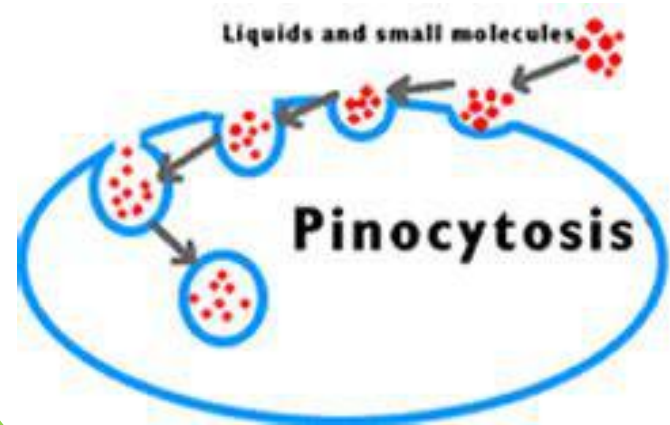


Passive and Active Transport

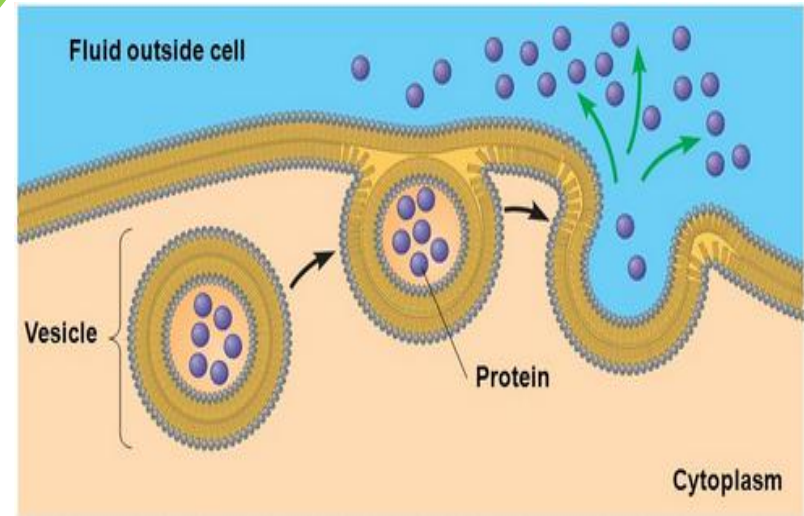


3. 膜动转运 Cytosis

3.1 胞饮 (pinocytosis)



3.2 胞吐 (exocytosis)



二、影响药物通过细胞膜的因素

- 药物的解离度和体液的酸碱度
 - 药物浓度差及细胞膜通透性、面积和厚度
 - 血流量
 - 细胞膜转运蛋白的量和功能
-

1 药物的解离度和体液的酸碱度

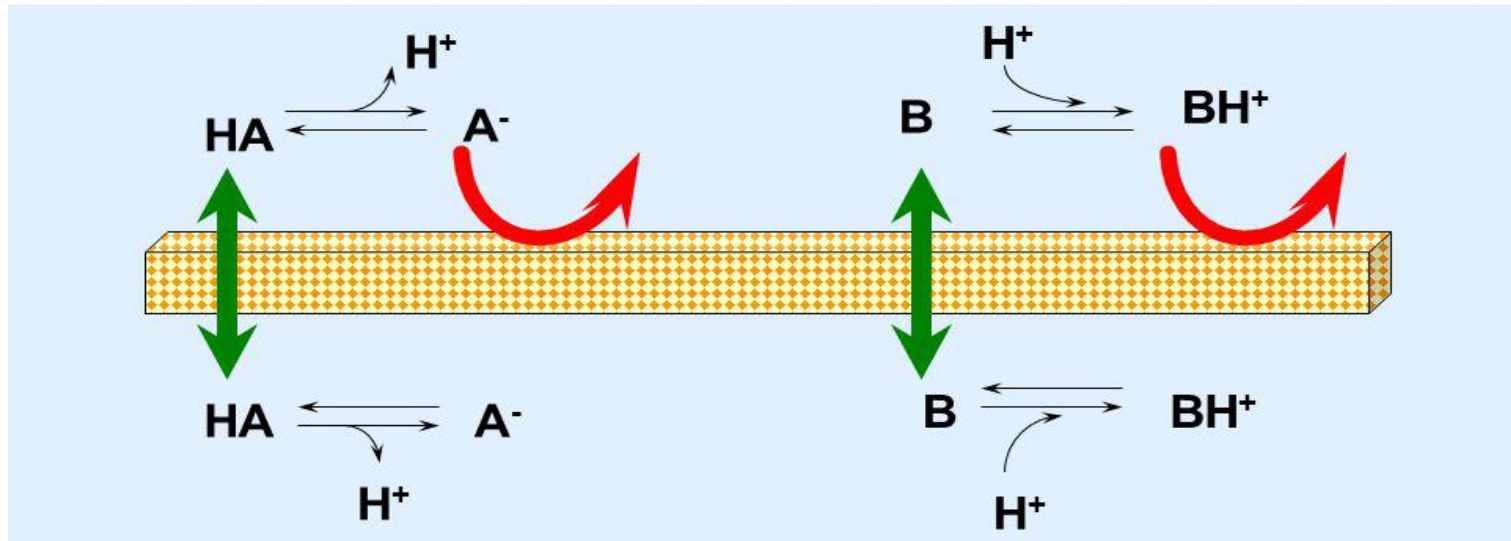
Acidic drug: $\text{HA} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{A}^-$ (ionized)

Basic drug: $\text{BH}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{B}$ (unionized)

Ion trapping



Cell membranes are less permeable to ionized compounds



离子障 Ion Trapping

- 分子状态 极性低，疏水，溶于脂，易通过细胞膜
- 离子状态 极性高，亲水，不溶于脂，不易通过细胞膜

※药物解离程度取决于：

- 1、体液（药物所在环境）的pH值
- 2、药物的解离常数 (K_a)

※药物的解离度：解离常数的负对数值，即 pK_a

弱酸或弱碱药物的解离

Handerson-Hasselbalch公式

以弱酸药物为例



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

弱酸药物

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

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

弱碱药物

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

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

pK_a即弱酸性或弱碱性药物, 50%解离时所在溶液的pH值

例：某弱酸性药物的pKa=3.4

胃液pH=1.4

$$10^{\text{pH}-\text{pKa}} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$$10^{1.4-3.4} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$$\frac{1}{100} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

血液pH=7.4

$$10^{\text{pH}-\text{pKa}} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$$10^{7.4-3.4} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$$\frac{10000}{1} = \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

临床意义

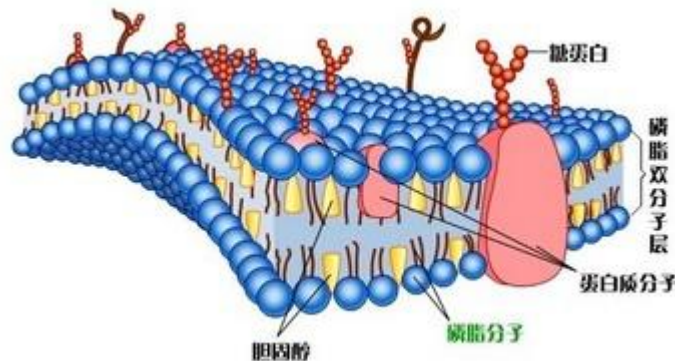
1. 了解药物在胃肠道吸收的难易
2. 改变体液的pH以改变药物的解离度，达到加速药物自体内的排出。

举例：

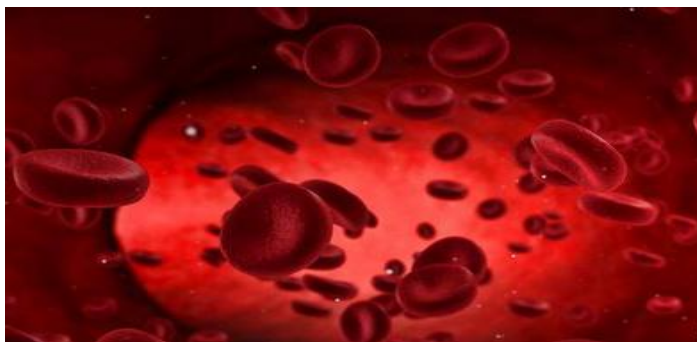
2 其他影响跨膜转运的因素



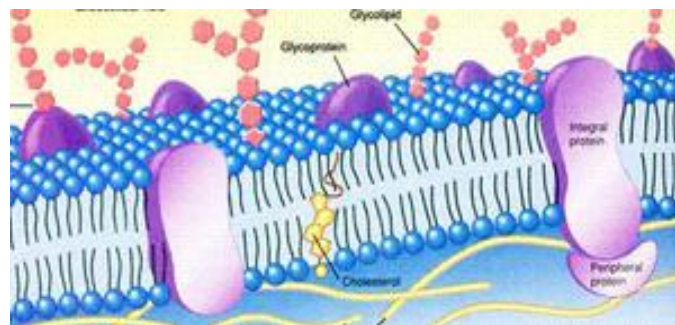
药物浓度



细胞膜



血流量



转运蛋白

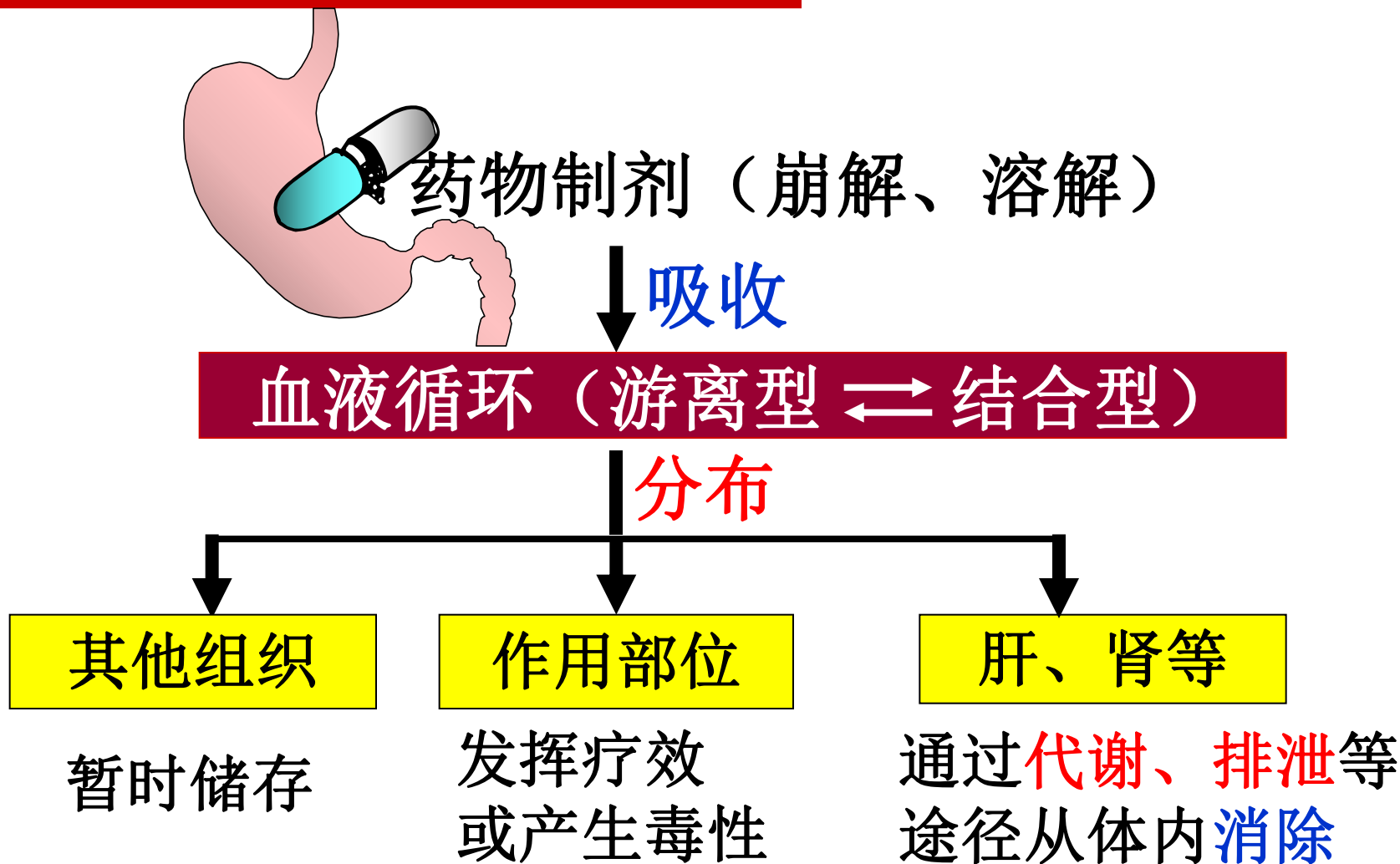
第二节

药物的体内过程

*Absorption, Distribution,
Metabolism and Excretion*

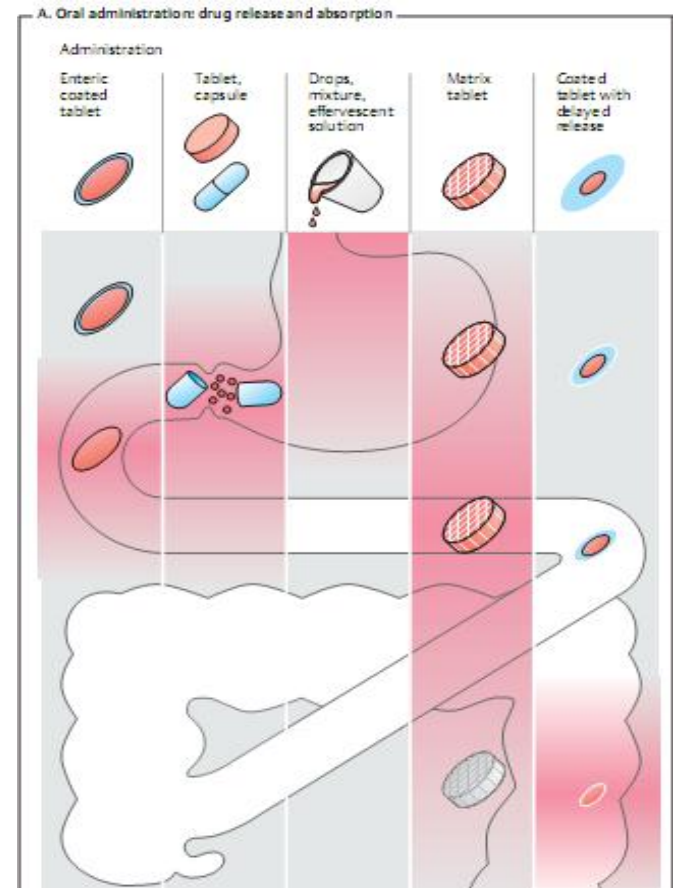


药物的体内过程



一、吸收 Absorption

- 1、吸收速度：作用起始时间
- 2、吸收程度：作用强弱



1、影响药物吸收的因素



理化性质（脂溶性、解离度、分子量等）

给药途径

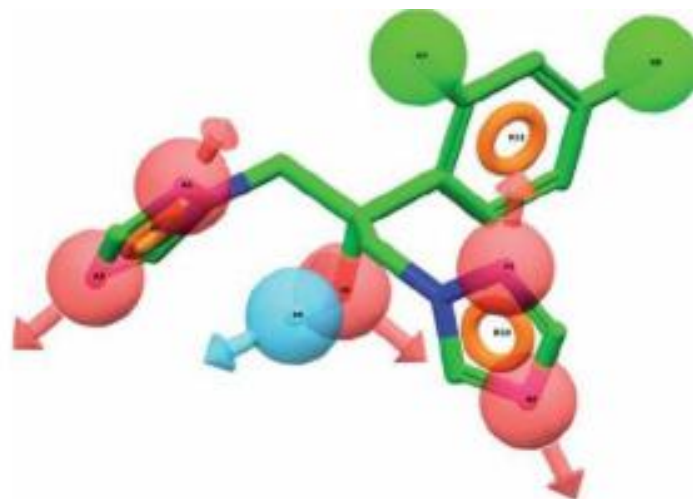
剂型



胃肠道的pH、胃排空、肠蠕动性、
吸收面积大小、吸收部位的血流量等。

(1) 药物的理化性质

- 溶解性：
- 解离度：
- 分子量：

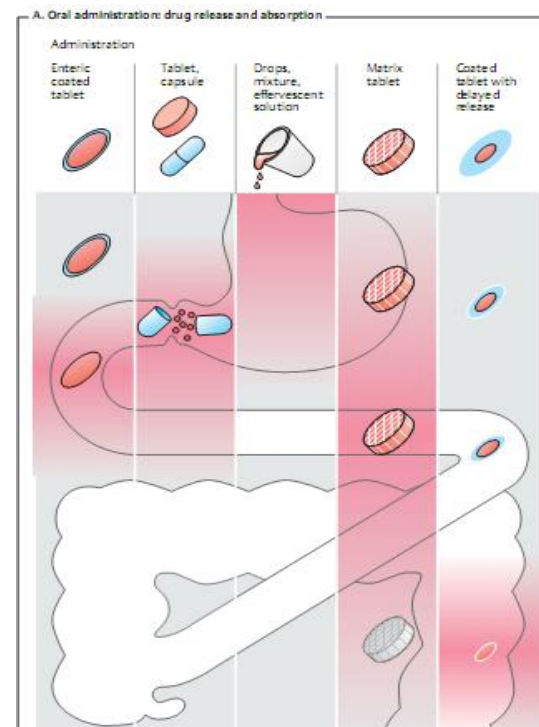


(2) 给药途径

口服给药

- 最常用的给药途径
- 吸收部位主要在**小肠**
- 停留时间长，经绒毛吸收面积大
- 毛细血管壁孔道大，血流丰富
- pH 5-8，对药物解离影响小

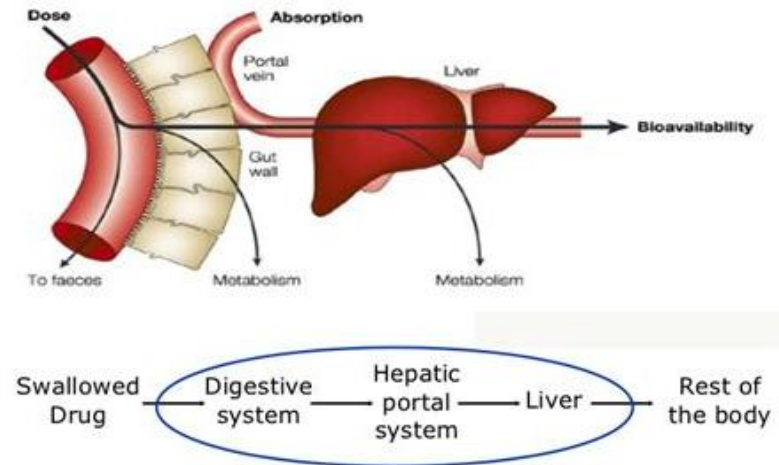
不宜采用口服给药的情形：



首过消除 First Pass Elimination

从胃肠道吸收入门静脉的药物，在到达全身循环前先通过**肝脏**，在肝脏代谢较多或由胆汁排泄量大，使进入全身血循环内有效药物量**减少**，这种作用称**首过消除**。

增加剂量？
适用于TI较高的药物



(2) 给药途径

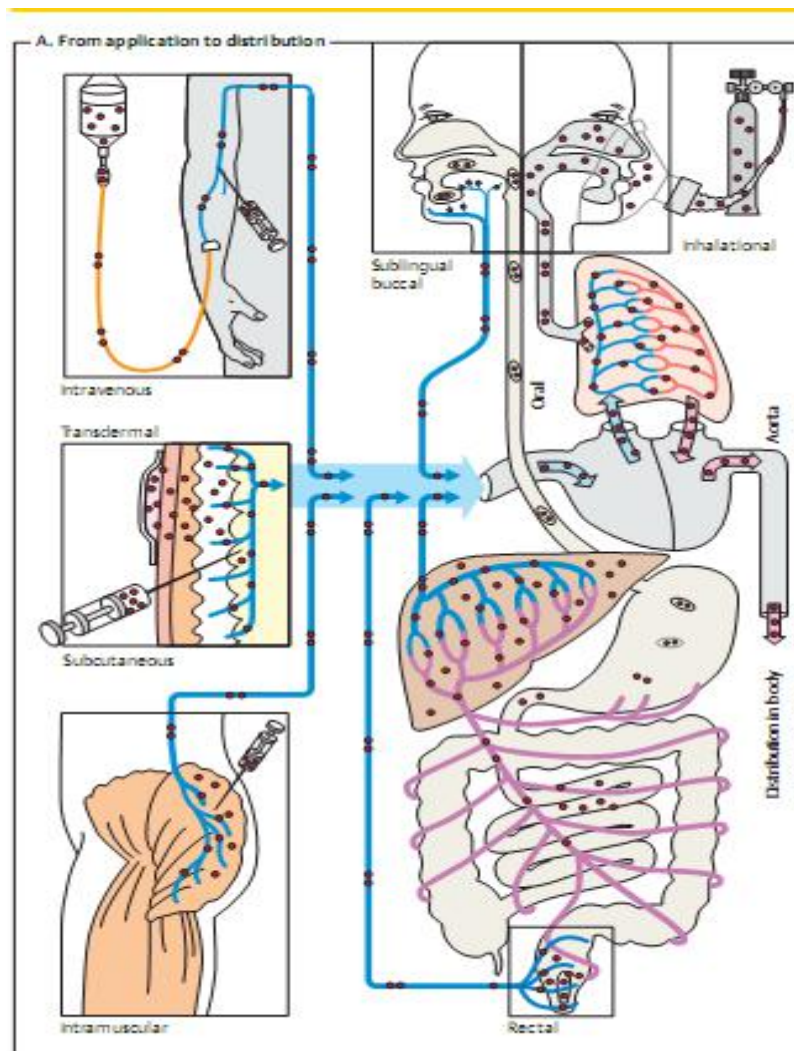
注射给药

☐ 静脉注射

☐ 肌肉注射

☐ 皮下注射

☐ 腹腔注射



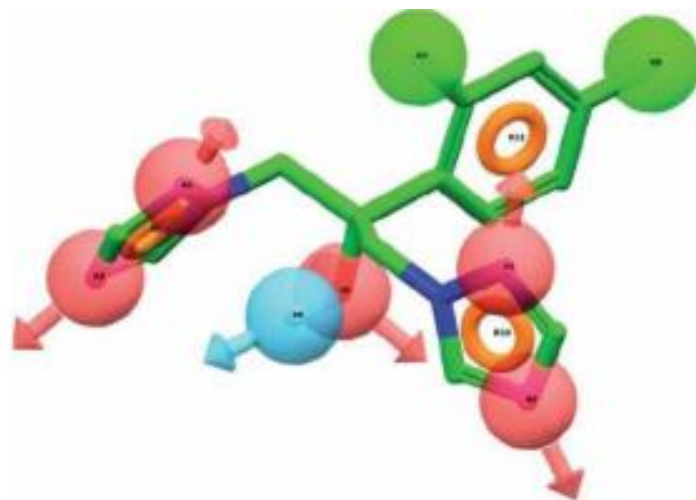
(2) 给药途径

其他给药方式

- ☐ 吸入给药 肺泡吸收/小支气管沉积
 - ☐ 鼻腔给药 可避免首过效应
 - ☐ 局部给药 皮肤局部、眼
 - ☐ 经皮给药 用药面积 脂溶性 促透剂
 - ☐ 舌下给药 可避免首过效应
 - ☐ 直肠给药 通过黏膜吸收
-

(3) 药物剂型或药物制剂

- 固体剂型：
- 液体剂型：
- 外用剂型：
- 特殊剂型：

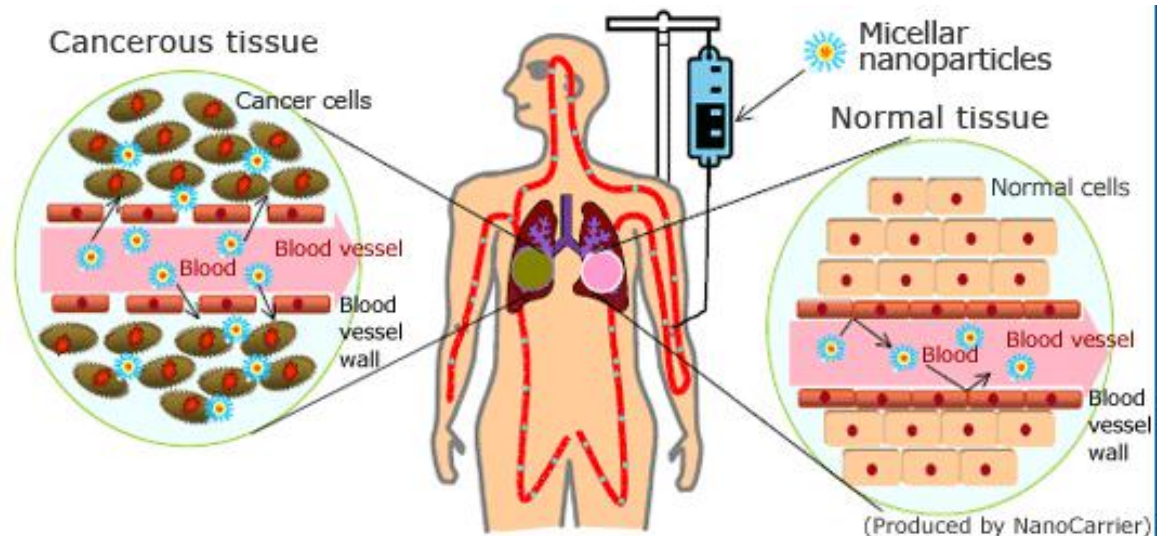


二、分布 Distribution

□ Definition :

□ 影响药物分布的因素：

Factors affecting drug distribution



Factors affecting drug distribution

- 器官血流量
 - 组织细胞结合（亲和力）
 - 血浆蛋白结合率
 - 体液pH 和药物解离度
 - 体内屏障
-

1 器官血流量 Organ Blood Flow



Liver



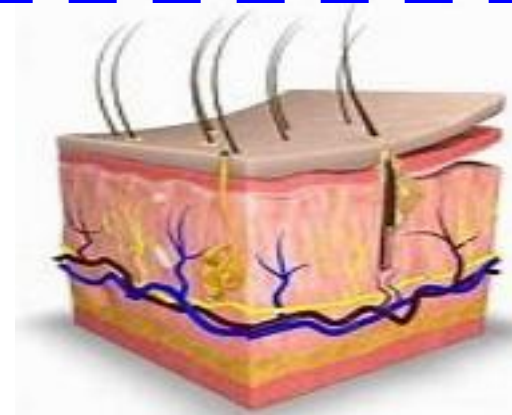
kidney



brain



lung



skin



muscle

再分布 redistribution

2 组织细胞结合（亲和力）



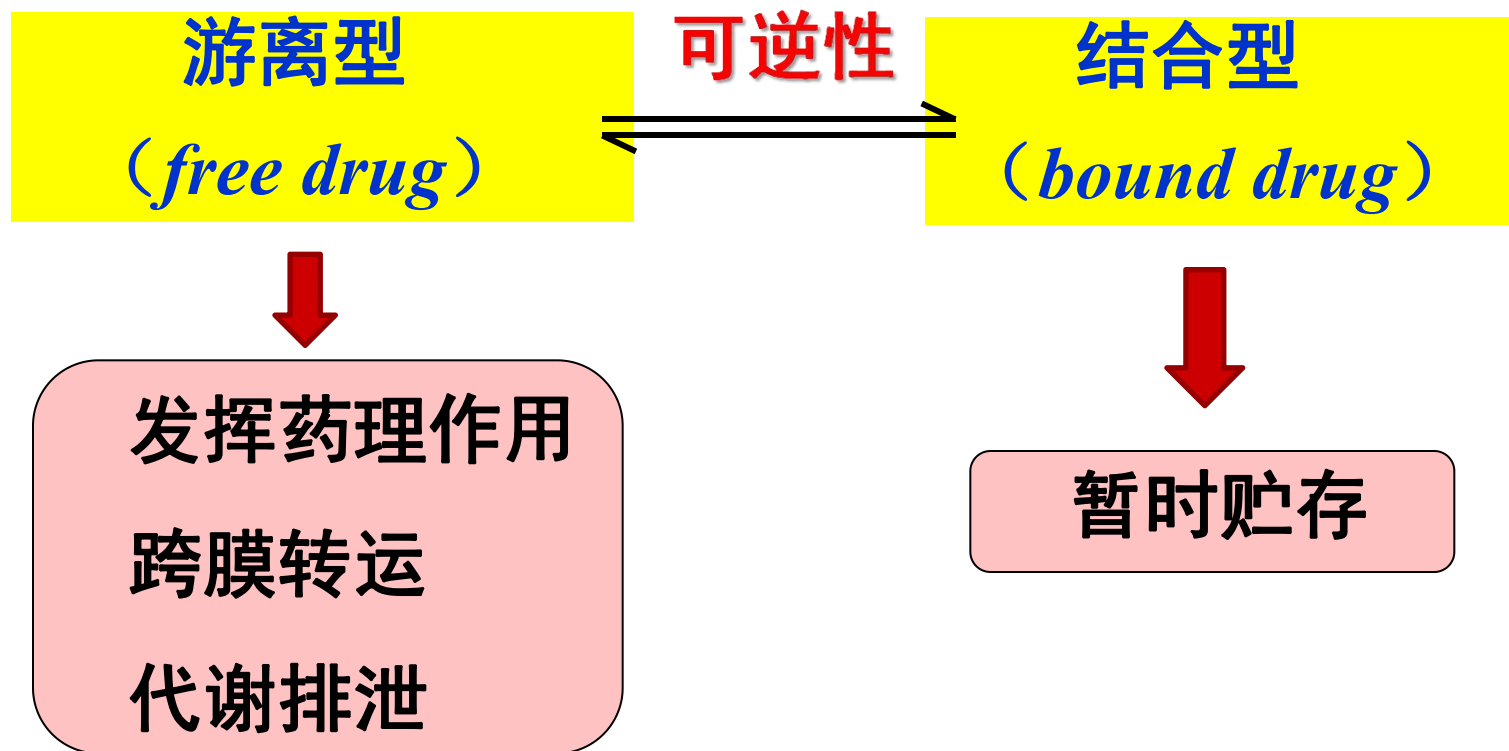
碘与甲状腺



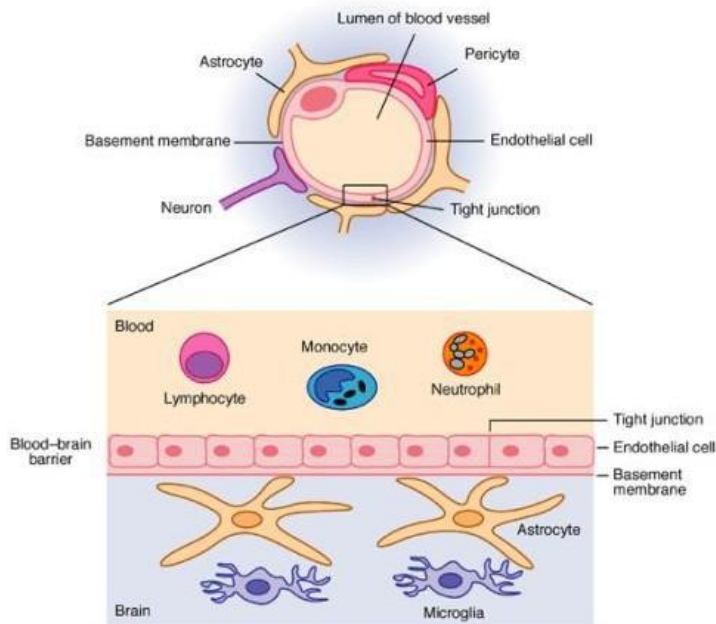
四环素牙（变黄、畸形）

3 血浆蛋白结合 Plasma Protein Binding

- 白蛋白（弱酸性）、酸性糖蛋白（弱碱性）
- 意义：饱和性/竞争性抑制/疾病



4 体内屏障 (生理屏障)



(1) 血脑屏障 Blood-Brain Barrier

1. 血液—脑细胞
2. 血液—脑脊液
3. 脑脊液—脑细胞

P-糖蛋白
(P-glycoprotein, P-gP)

环孢素
长春新碱
多柔比星

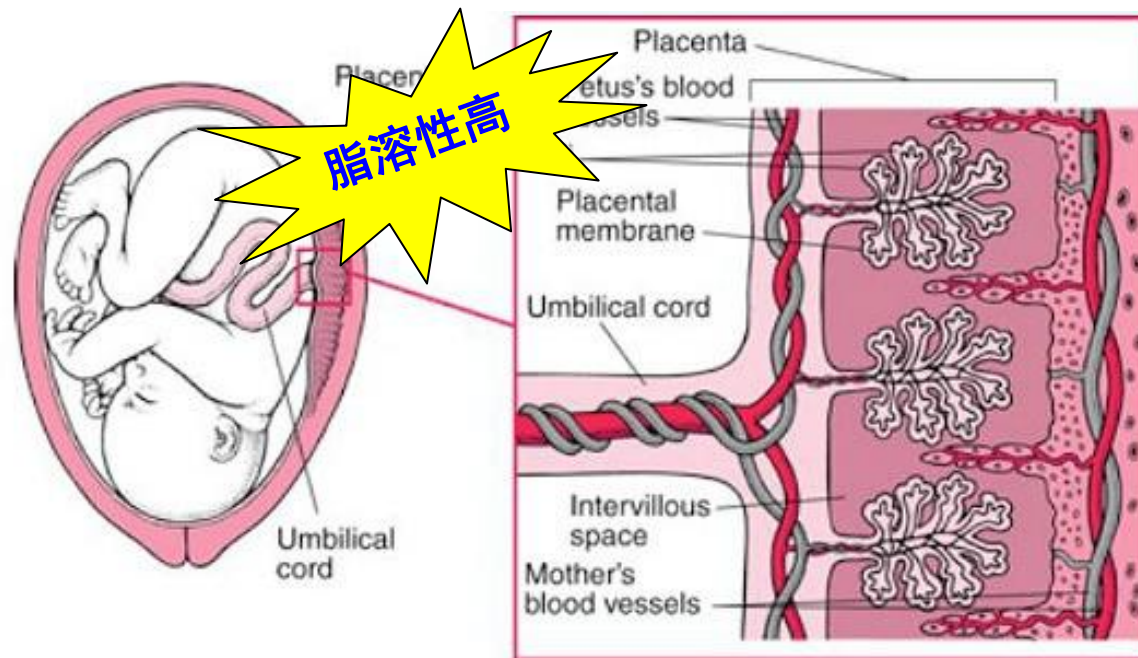
脂溶性高

难题：脑靶向给药

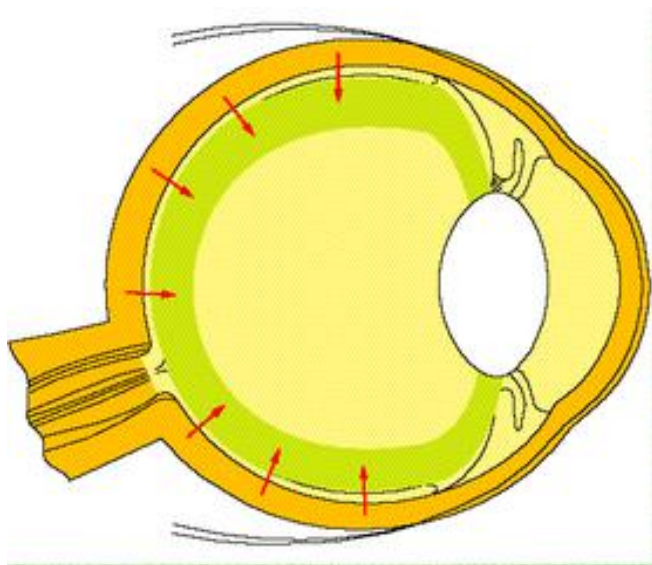
4 体内屏障

胎盘绒毛与子宫血
窦之间的屏障

(2) 胎盘屏障 Placental barrier



4 体内屏障



(3) 血眼屏障 Blood-eye barrier

血液与视网膜

血液与房水

血液与玻璃体

眼科给药方式：

三、代谢 Metabolism

- 药物从体内消除的主要方式之一
代谢①失活；②活化；③解毒；④毒性增加
 - I相反应（氧化、还原或水解）
细胞色素P450酶
 - II相反应（结合）
葡萄糖醛酸、甘氨酸
葡萄糖醛酸转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶
-

药物代谢酶系

- ※ **药酶**：参与药物等外源性物质和内源性物质代谢酶类总称，分为**专一性酶**和**非专一性酶**。
- ※ **肝微粒体酶或肝药酶**：主要成分是**细胞色素P-450单氧化酶系**，简称**CYP**。

例：CYP2A6

特性：专一性低，易饱和，个体差异大，易受药物的诱导或抑制。

专一性酶：

单胺氧化酶（MAO）；乙酰胆碱酯酶（AChE）

影响药物代谢的因素

■ 遗传因素： 基因多态性

■ 药物相互作用：

药物代谢酶的诱导： 苯巴比妥、苯妥英钠

药物代谢酶的抑制： 氯霉素、异烟肼

■ 其他因素： 年龄、疾病和营养状态等



四、排泄 Excretion

■ 肾排泄

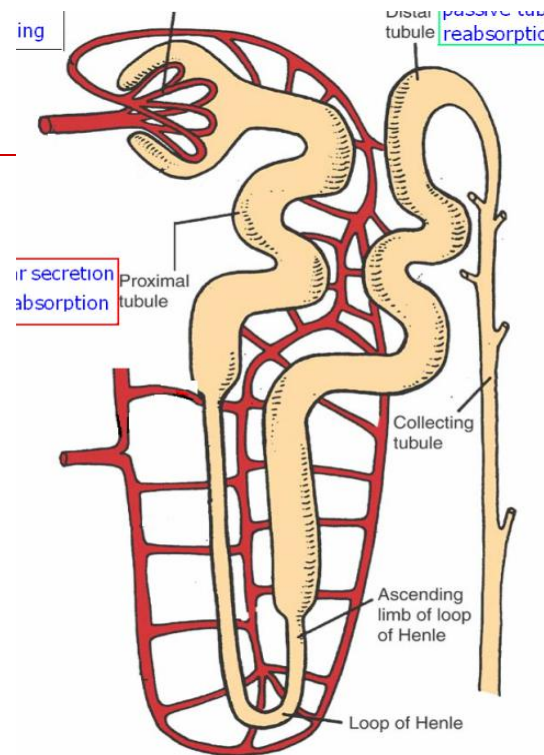
1. 肾小球滤过：游离型

内源性肌酐
(Creatinine, Cre)

外源性菊粉
(Inulin)

清除率

临床上以单位时间
肌酐和菊粉的清除率
来代表肾小球滤过率



■ 影响因素

1. 药物与Protein结合

2. 肾小球滤过率

(肾病，新生儿，老年人)

四、排泄 Excretion

■ 肾排泄

2. 肾小管分泌: active transport

自身产物/血浆 → 肾小管腔

有机酸分泌系统

有机碱分泌系统

转运体
竞争作用

丙磺舒 (Probenecid)

青霉素 (Penicillin)



四、排泄 Excretion

■ 肾排泄

3. 肾小管重吸收：

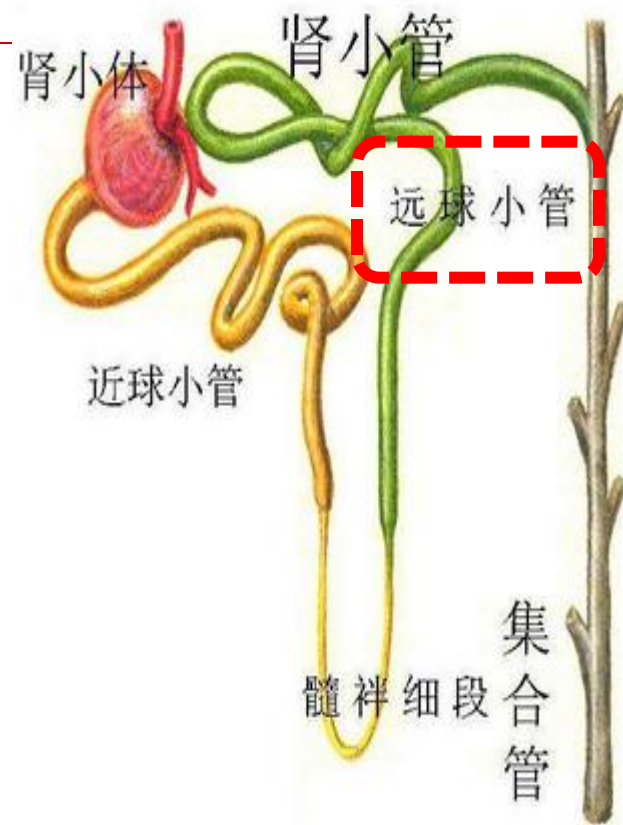
※ 弱酸性药物在碱性尿液中

解离多，重吸收少，排泄多；

※ 弱碱性药物在酸性尿液中

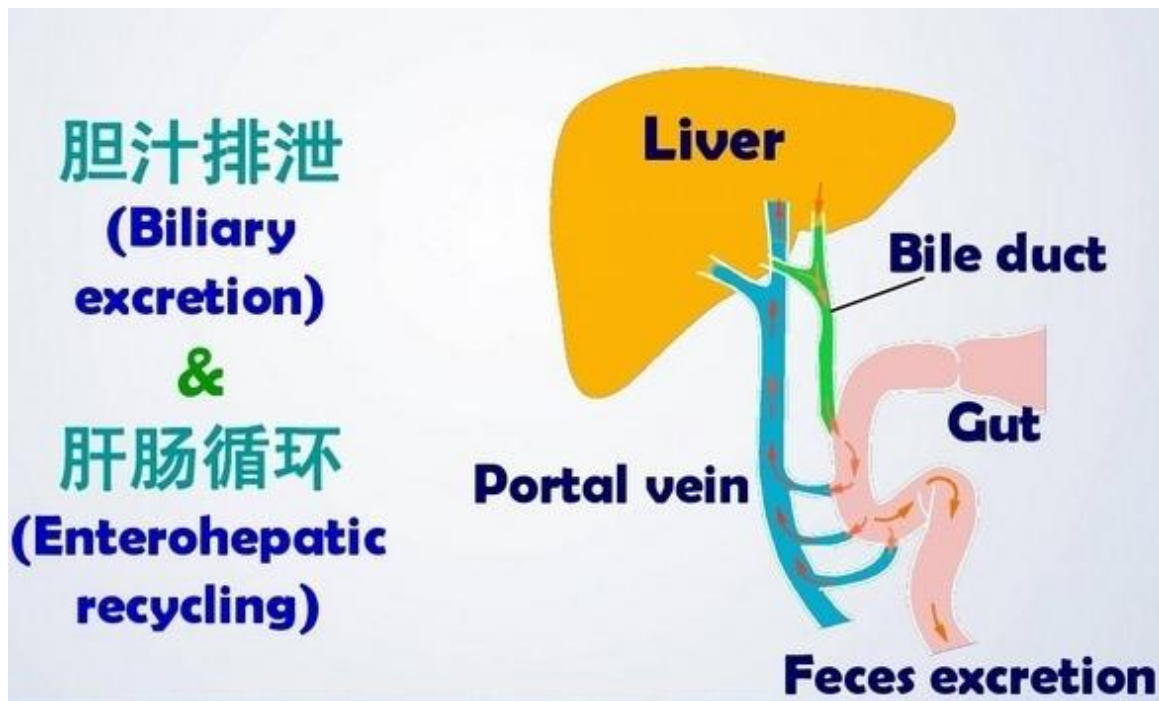
解离多，重吸收少，排泄多。

因素：血液和尿液酸碱度及药物pKa影响



四、排泄 Excretion

■ **消化道排泄：** 包括胃肠道分泌和胆道排泄



洋地黄

作用时间延长

举例：洋地黄、地高辛等

四、排泄 Excretion

■ 肠道排泄

1. 未被吸收的口服药物
2. 随胆汁排泄到肠道的药物
3. 由肠粘膜主动分泌到肠道的药物



四、排泄 Excretion

■其他

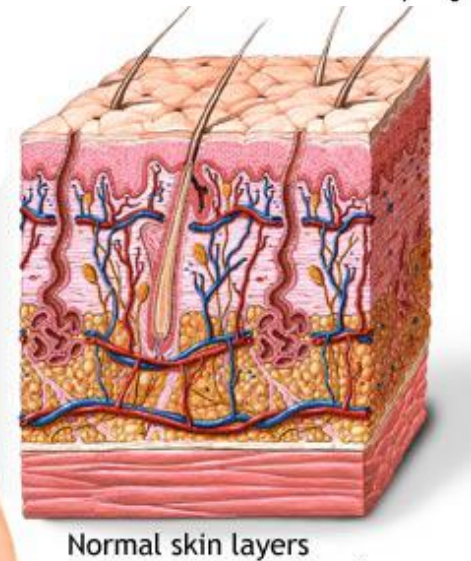
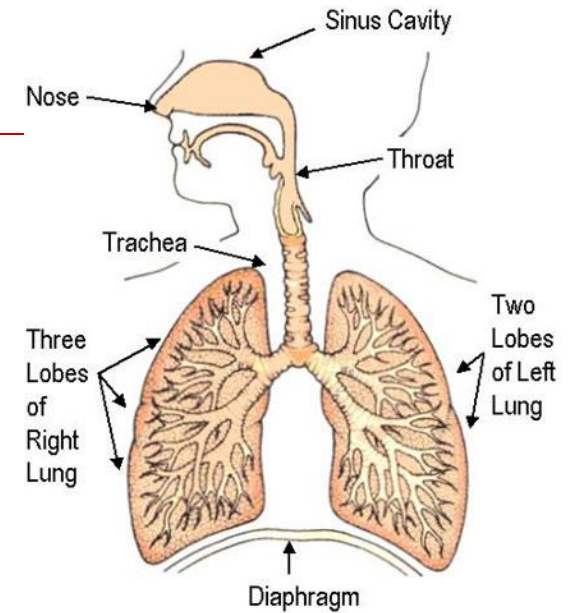
肺 (lung) : 挥发性

皮肤 (skin)

唾液 (saliva)

乳汁 (milk)

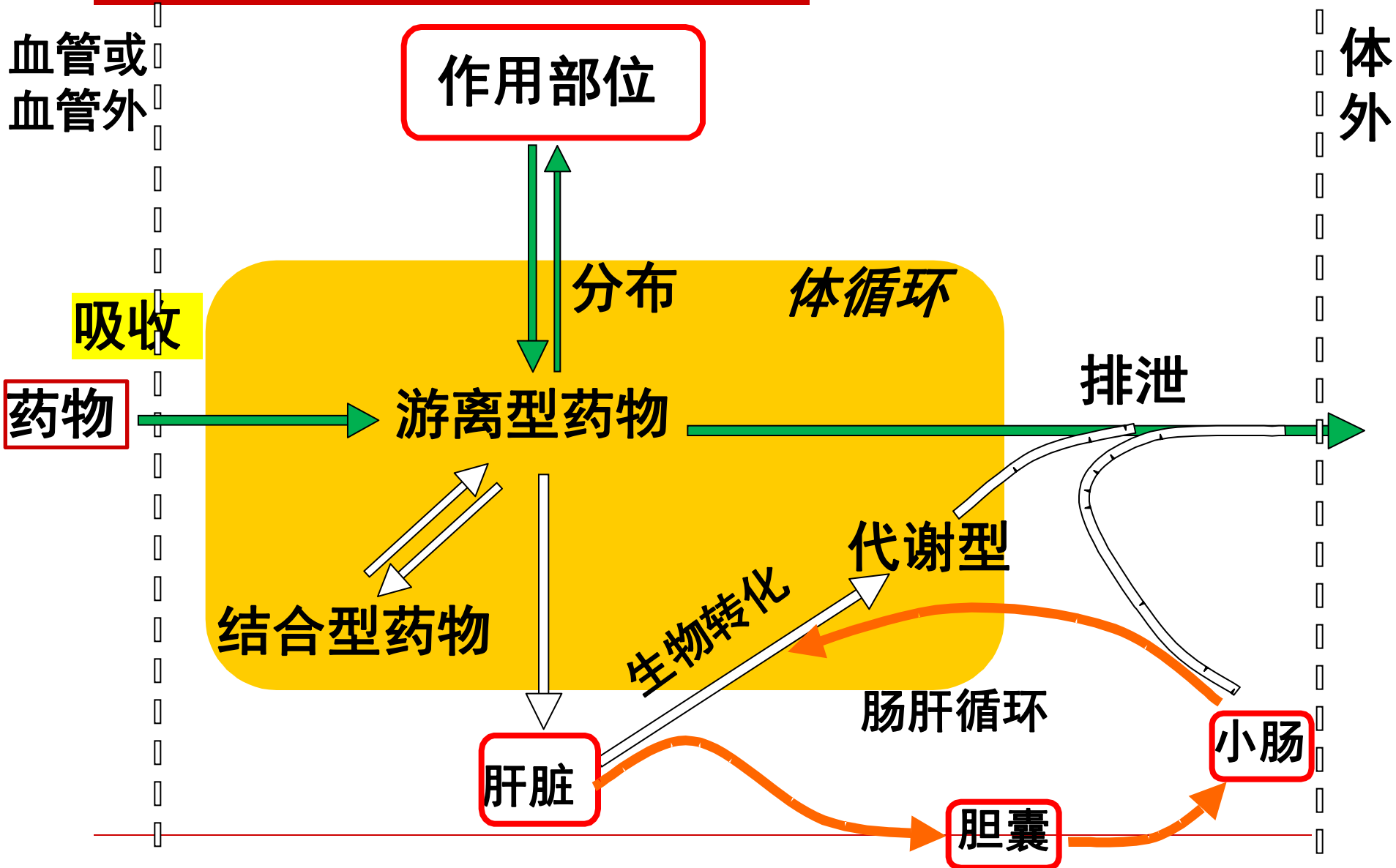
tears等



Normal skin layers

ADAM.

小结 Summary



第三节

房室模型

Compartment model

房室模型

为预测药物在体内的动力学过程，把机体概念化为一个系统，按动力学特点将系统分为若干**房室**(compartment)。

根据房室数目，组成不同的**房室模型**(compartment models)。

从**数学角度**提出的一个抽象概念

1. 一室模型

■ 药物进入机体，迅速分布到机体各部位，并达到动力平衡，同时进行药物消除。

（视药物在各部位转运速率相同或相似）

■ 可将机体视为单一的、开放的房室。该药物在体内的动力学属于一室模型。

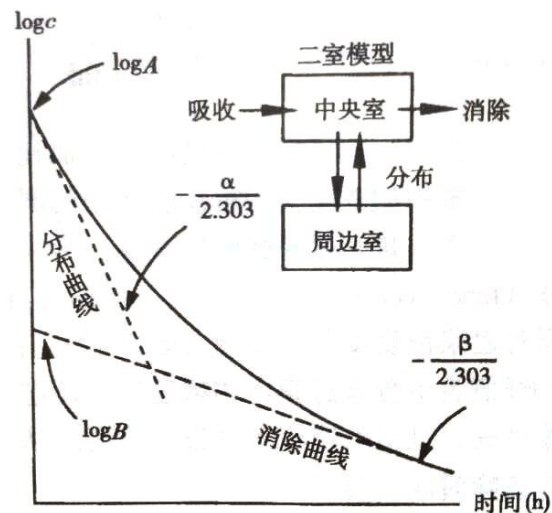
2. 二室模型

(大多数药物在体内的情况)

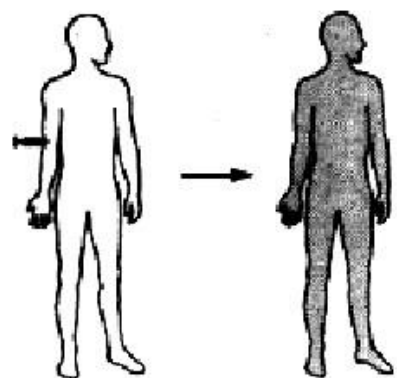
■ 许多药物自血液循环向全身分布较为迅速，而在体内消除（代谢和排泄）的速率则较缓慢。

■ 中央室：肝、肾、心肺等

■ 周边室：脂肪、皮肤等

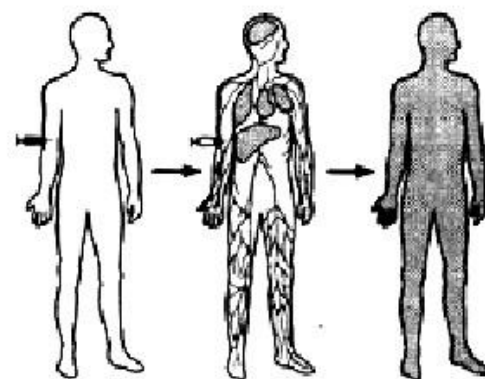


房室模型 (*compartment model*)



投与前

投与後



投与前

投与直後

平衡狀態

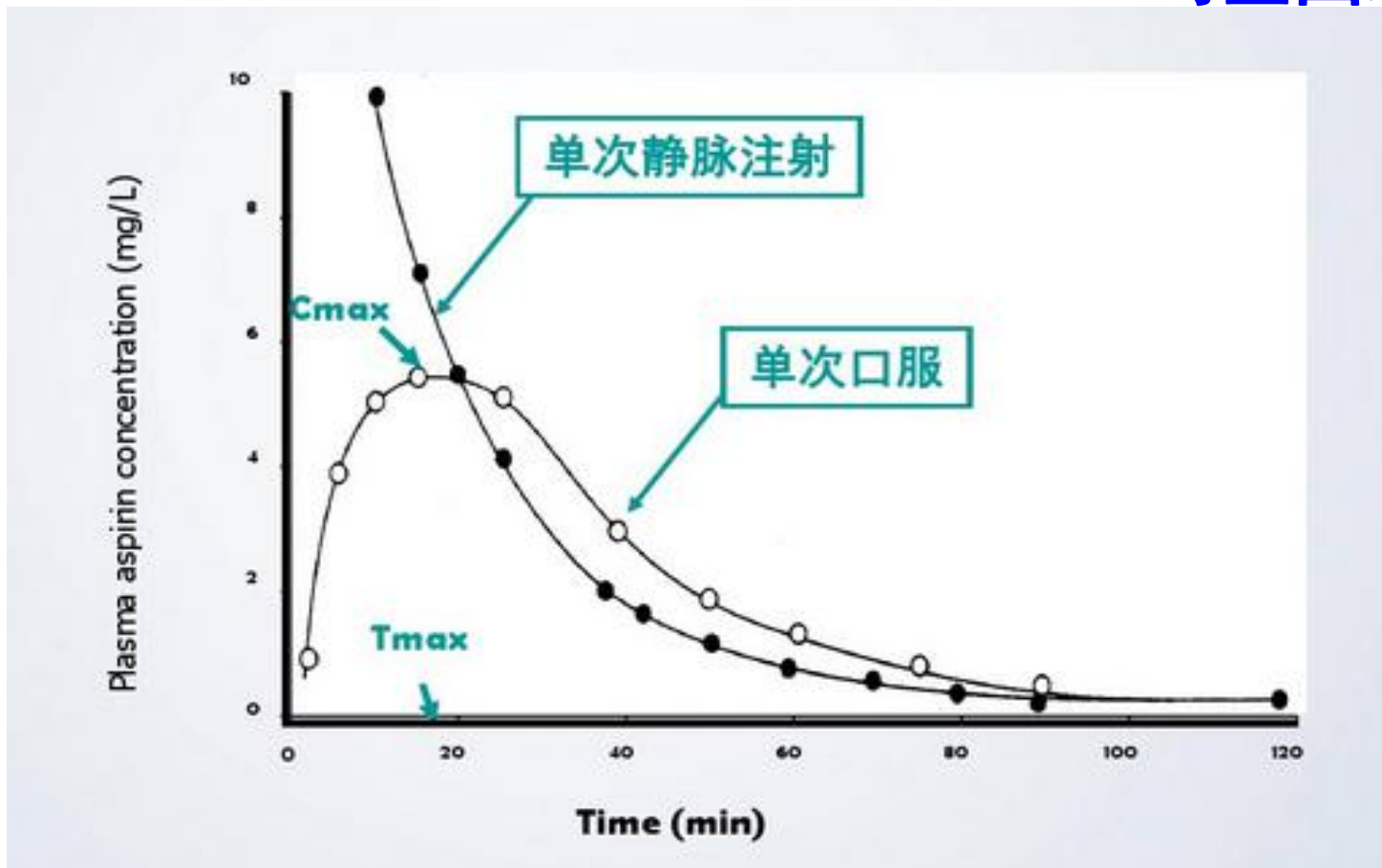
第四节

药物消除动力学

Elimination Kinetics

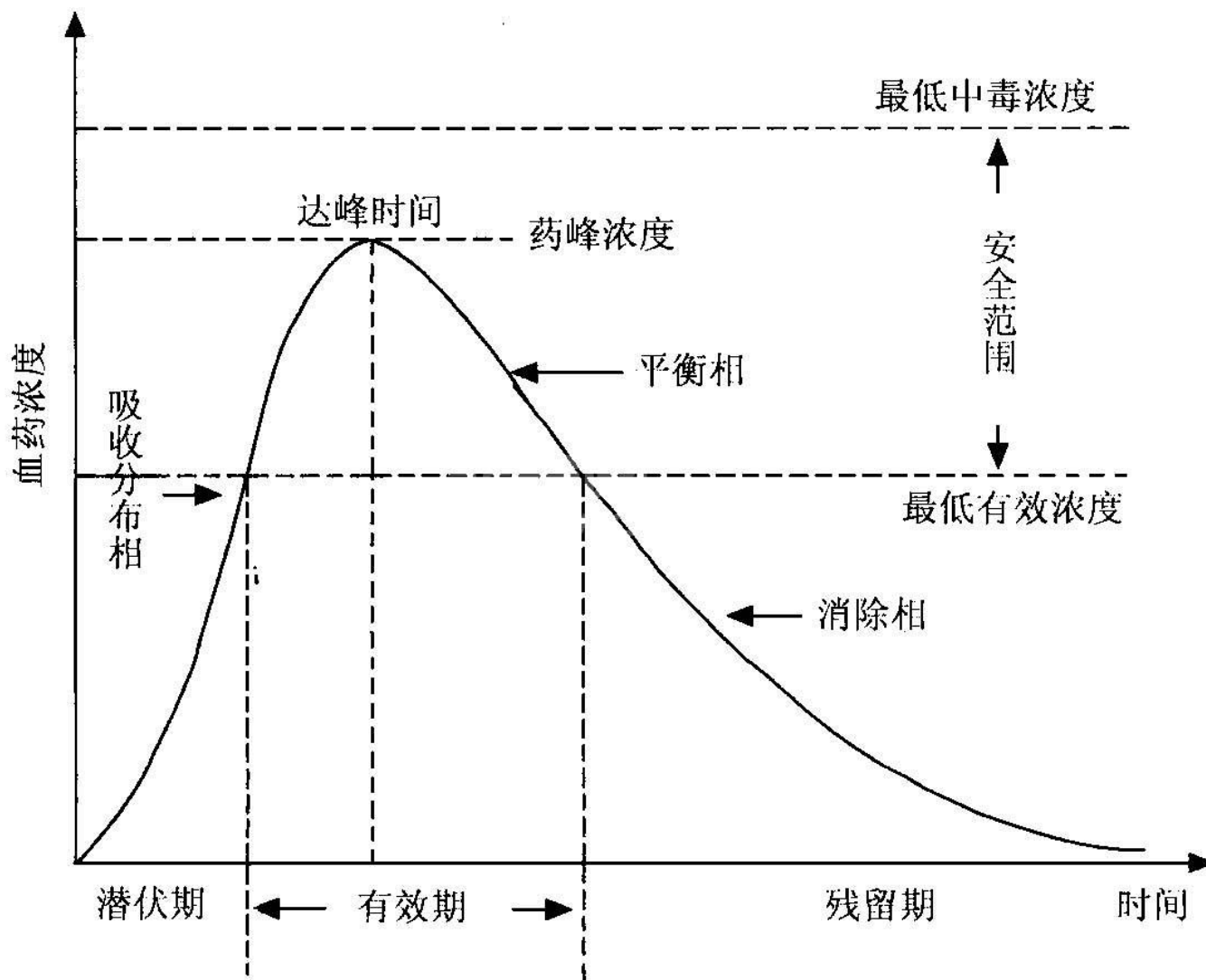
一、药物血药浓度-时间曲线

药时曲线
时量曲线



同一患者分别单次口服和静脉注射某药的药-时曲线

一、药物血药浓度-时间曲线



二、药物消除动力学类型

1. 一级消除动力学

First-order elimination kinetics

单位时间内药物消除的量与血药浓度成正比

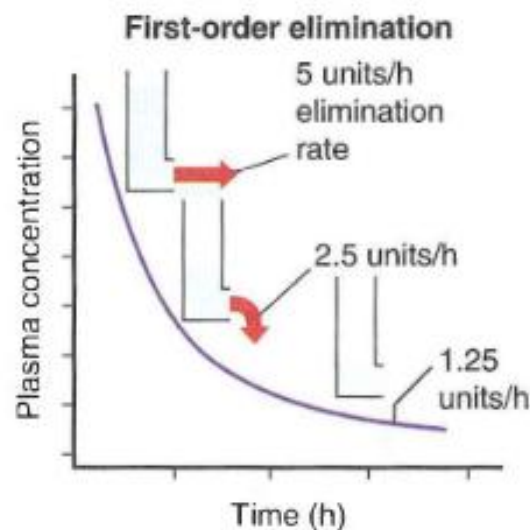
特点：

■ 恒比消除

■ 药时曲线呈指数衰减

■ $t_{1/2}$ 固定，与浓度无关

■ 大多数药物（常用剂量）按此消除



2. 零级消除动力学

Zero order elimination kinetics

单位时间内消除的药量不变

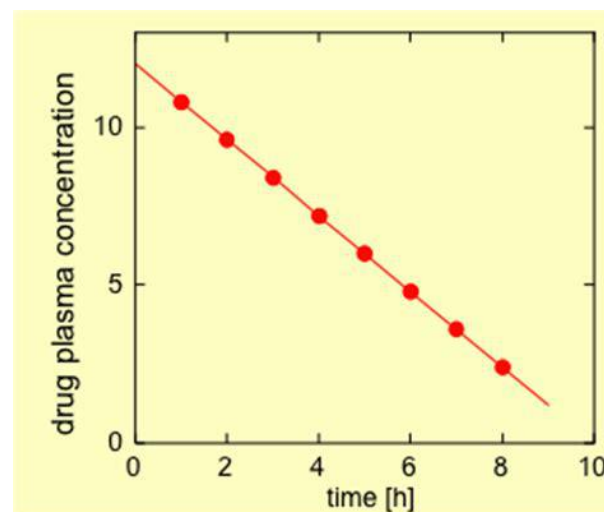
特点:

■ 恒量消除，与浓度无关

■ 药时曲线呈直线下降

■ $t_{1/2}$ 变化

■ 药物在体内的消除能力达到饱和，药物以最大速度进行消除，需要载体系统和酶系统参与。



3. 消除动力学比较

■ 一级（恒比）消除

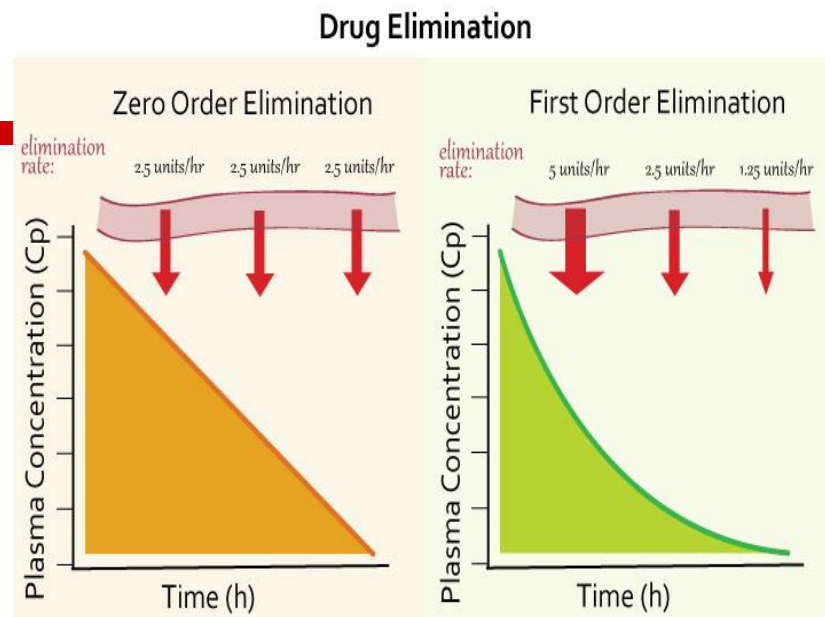
$t_{1/2}$ 恒定，多数药物

■ 零级（恒量）消除

$t_{1/2}$ 不固定，酒精等过量

混合消除动力学—相互移行过程

高浓度时是零级消除，低浓度是一级消除

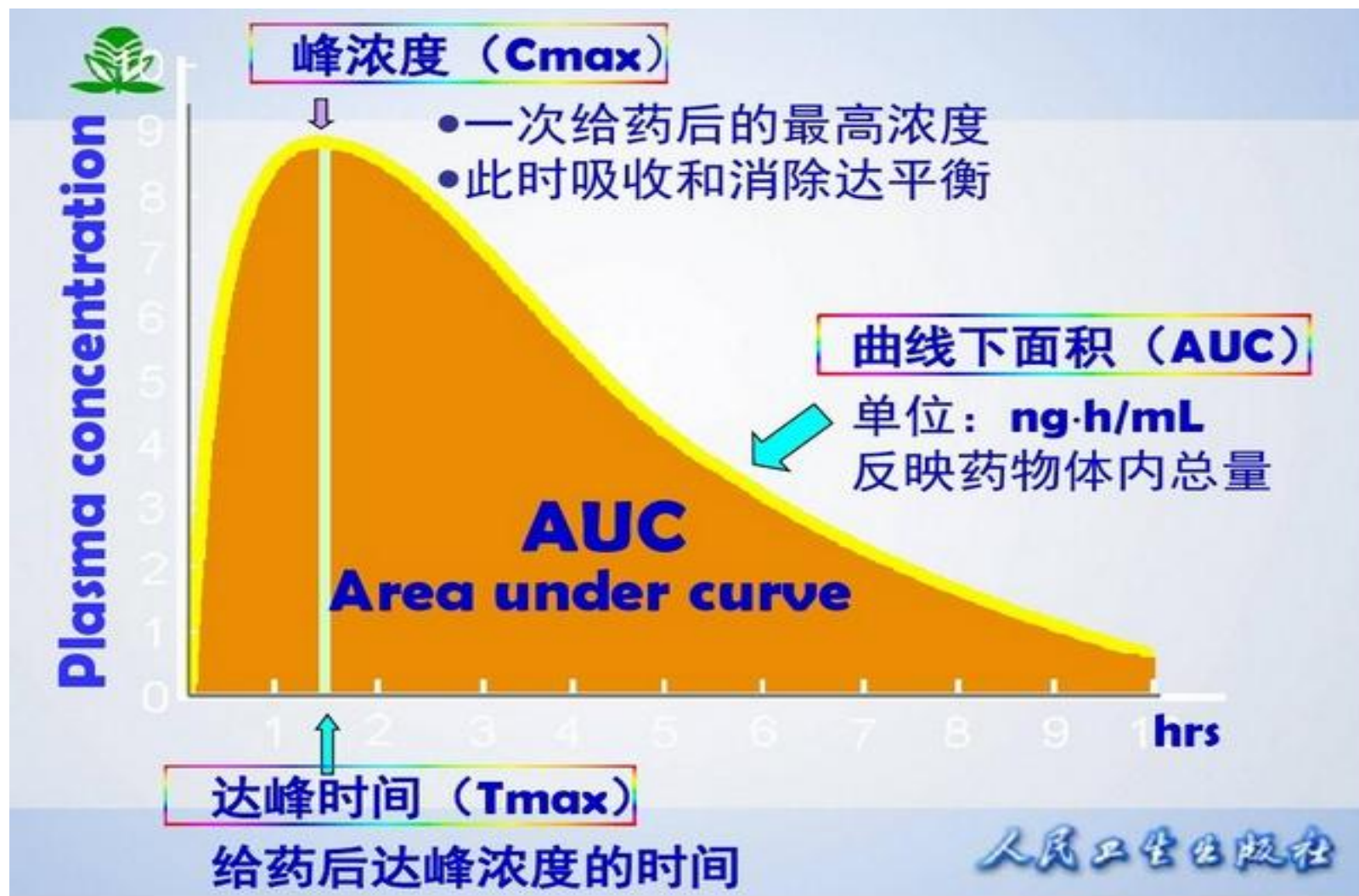


第五节

药物代谢动力学重要参数

Important Parameters in Pharmacokinetics

1. 峰浓度、达峰时间、曲线下面积



2. 生物利用度 bioavailability, F

药物经血管外途径给药后吸收进入到
全身血液循环的相对药量和速度

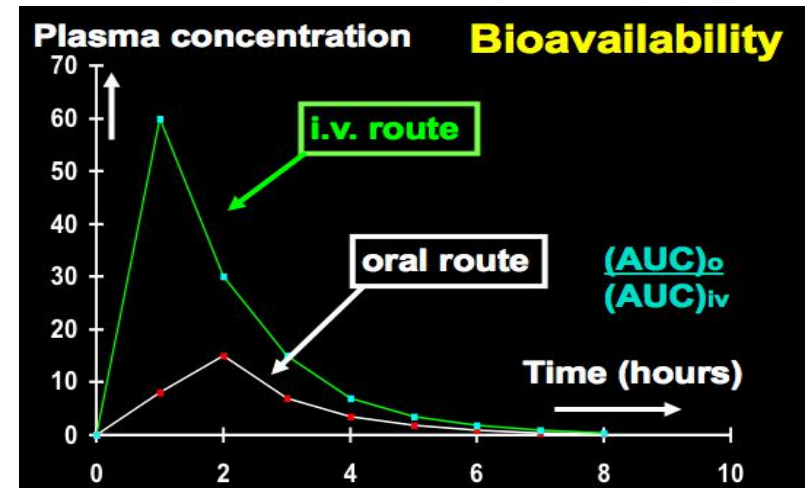
药量: AUC

速度: T_{max}

$$F = A/D \times 100\%$$

A: 体内药物总量

D: 给药剂量



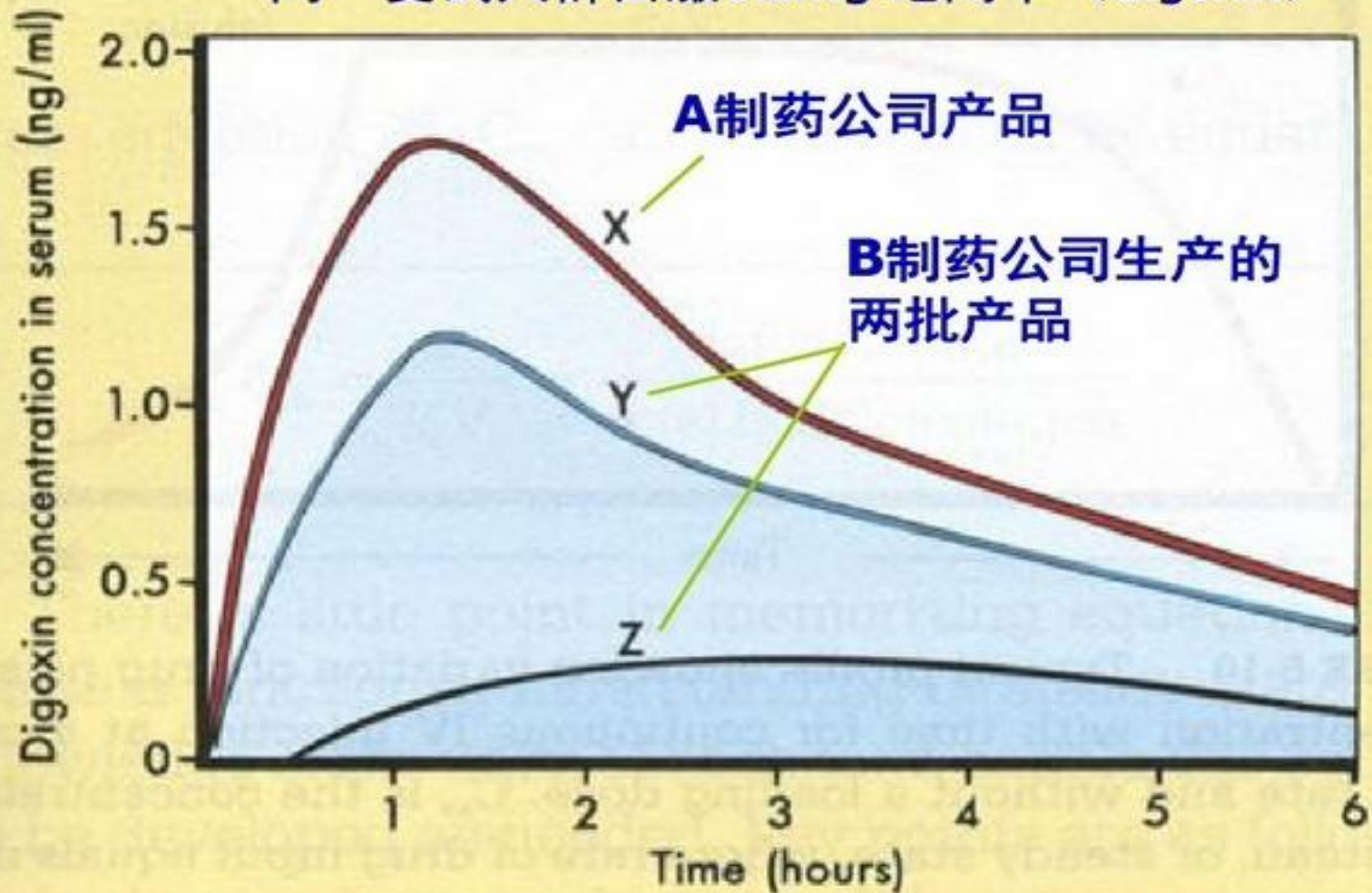
$$\text{绝对F} = \frac{\text{口服AUC}}{\text{注射AUC}} \times 100\%$$

衡量吸收和首过消除程度

$$\text{相对F} = \frac{\text{受试制剂AUC}}{\text{参比制剂AUC}} \times 100\%$$

衡量生物等效性

同一受试人群口服0.5mg 地高辛 (digoxin)



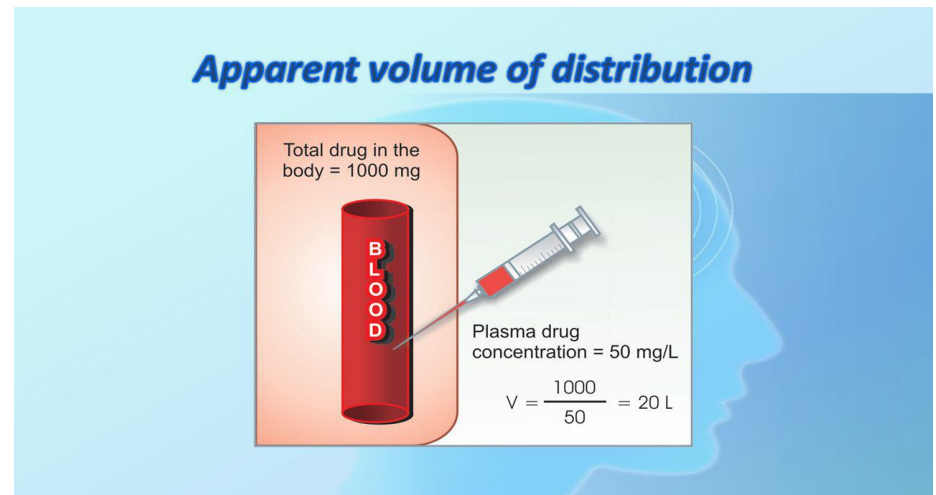
3. 表观分布容积 Apparent Volume of Distribution, V_d

当血浆和组织内药物分布达到平衡时，体内药物总量按血浆药物浓度推算时所需的体液总容积。

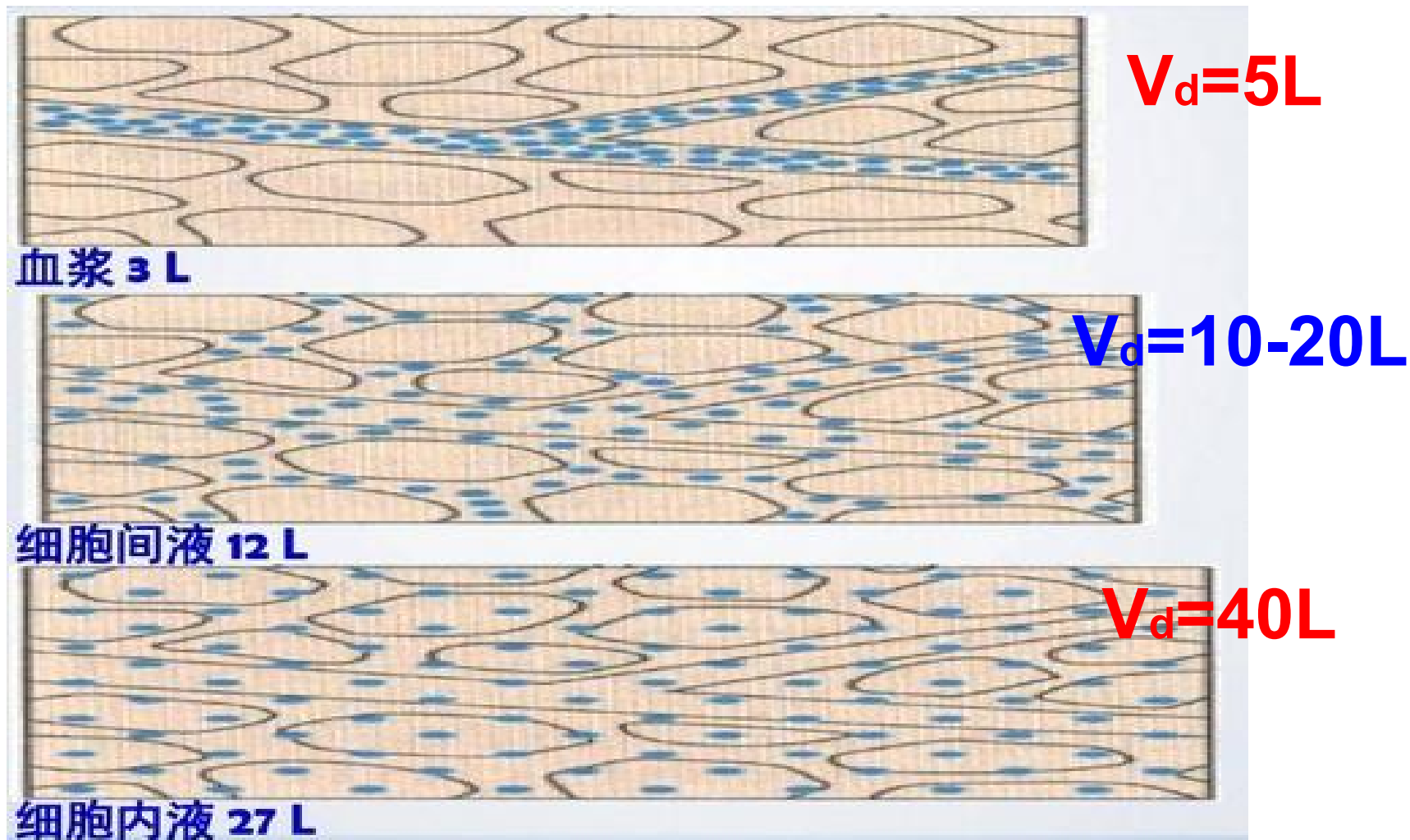
体内药量 (A)
血浆药物浓度 (C)

$$V_d = A/C$$

单位：L或L/kg



体液总量、组成和药物 V_d 的关系



60kg正常人，体液总量36L(占体重的60%)，其中血液3.0L(占体重的5%)，细胞内液24L(占体重的40%)，细胞外液12L(占体重的20%)

- 若 $V_d < 3L$ ，说明只分布在血管中，如酚红
 - 若 $V_d \leq 36L$ ，说明分布在体液中
 - 若 $V_d \geq 100L$ ，说明与组织特殊结合
-

4. 消除半衰期 Elimination half-life

半衰期 (half-life, $t_{1/2}$)

- 通常指血浆消除半衰期。
- 药物在体内分布达到平衡后，血浆药物浓度消除一半所需的时间。
- 是表达药物在体内消除快慢的重要参数

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

■ 一级消除

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k} = \frac{0.5C_0}{k}$$

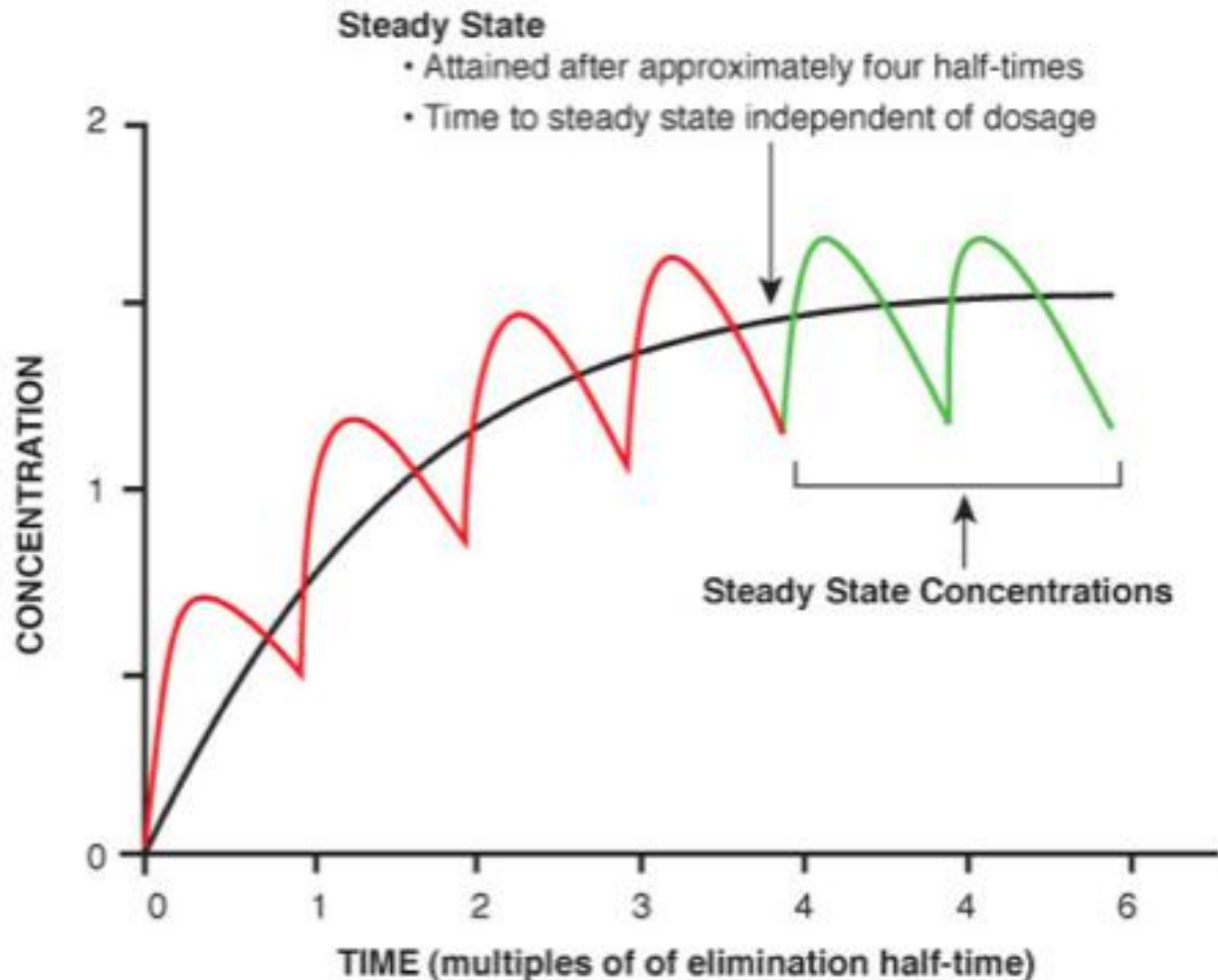
零级消除

$t_{1/2}$ 临床意义:

- 确定临床给药间隔的长短
 - 估计药物消除速度：单次给药后，约经4~5个 $t_{1/2}$ 药物从体内基本消除。
 - 估计达到稳态浓度需要的时间：按 $t_{1/2}$ 多次给药，约经4~5个 $t_{1/2}$ 药物达到 C_{ss} 。
-

多次给药 5.稳态血药浓度

Steady state concentration



6.清除率 Clearance, Cl

- 指单位时间内机体能将多少容积体液中的药物清除，反映药物的体内消除。
 - 单位：L/h 或 mL/min
 - Cl不是药物的实际排泄量
 - $Cl_{\text{总}} = Cl_{\text{肝}} + Cl_{\text{肾}} + Cl_{\text{其他}}$
 - 反映机体的肝肾功能
-

小结 Summary

掌握：

**吸收、分布、代谢、排泄、首关消除、
消除半衰期、生物利用度、肠肝循环、一
级和零级消除动力学、稳态血药浓度**

思考：

药物体内过程的影响因素？



