

第二章

药物代谢动力学

第一节 药物的体内过程

- 药物的体内过程：是机体对药物处置的过程，包括为吸收、分布、代谢（转化）和排泄。
- 药代动力学：研究血药浓度随时间变化的规律，即研究药物在体内转运和转化的速度，并用数学公式和图解表示。

2.1 药物的跨膜转运

1、被动转运(passive transport),下山(down hill)转运.

其特点:

(a) 从高浓度向低浓度扩散或渗透。

(b) 不消耗能量

(c) 不需载体

(d) 无饱和性 (限速)

(e) 无竞争性抑制, 不同药物转运互不干扰。

影响被动转运的因素

- 药物的理化性质:如脂溶性、极性和解离度均可影响被动转运。
- 解离度的影响最大。药物多为弱酸性或弱碱性，其水溶液仅能部分解离。
- 解离型药物: 极性大，脂溶性小，难跨膜转运
- 非解离型药物: 极性小，脂溶性大，易跨膜转运。

pH值对药物的解离度的影响

在生理pH范围内，弱酸性和弱碱性药物的解离度变化很大。

细胞膜两侧pH的微小变化，可使药物在膜两侧的解离度变化很大。

Handerson-Hasselbalch公式

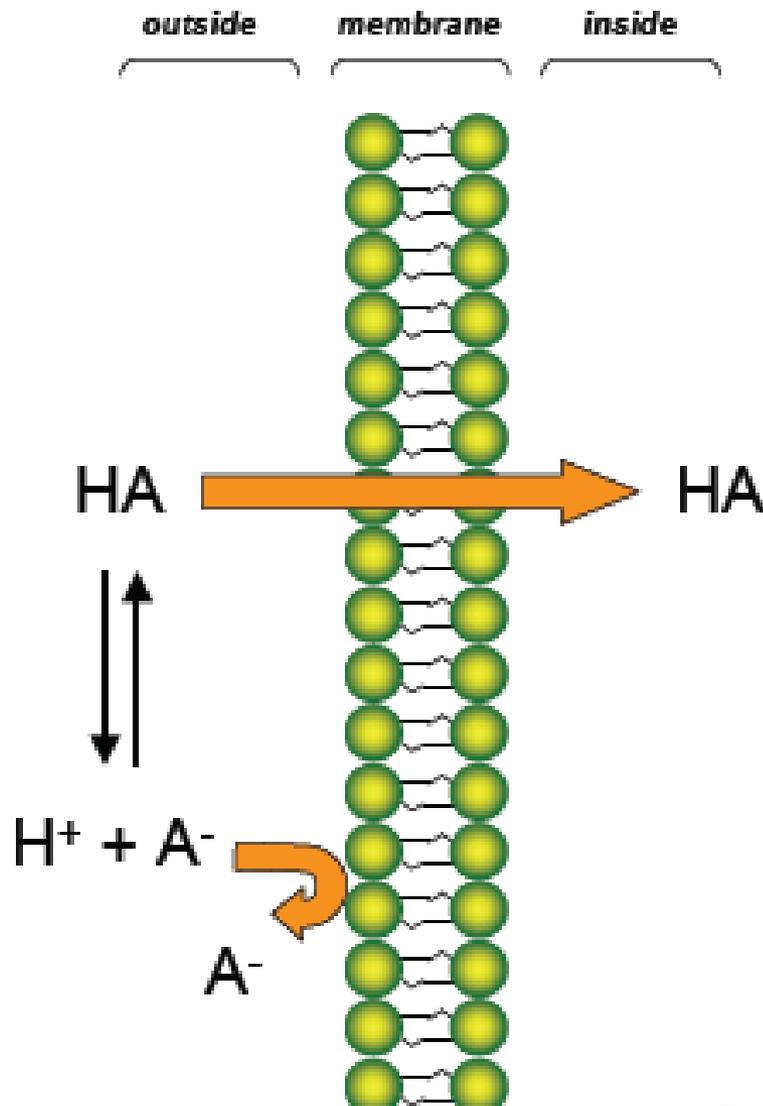
弱酸性药物:



弱碱性药物:



Effect of pH on Absorption of Acidic Drugs



In a low pH (acid) environment (e.g. stomach):

- $[H^+]$ is high



- ∴ $[HA]$ increases
- ∴ drug absorption increases

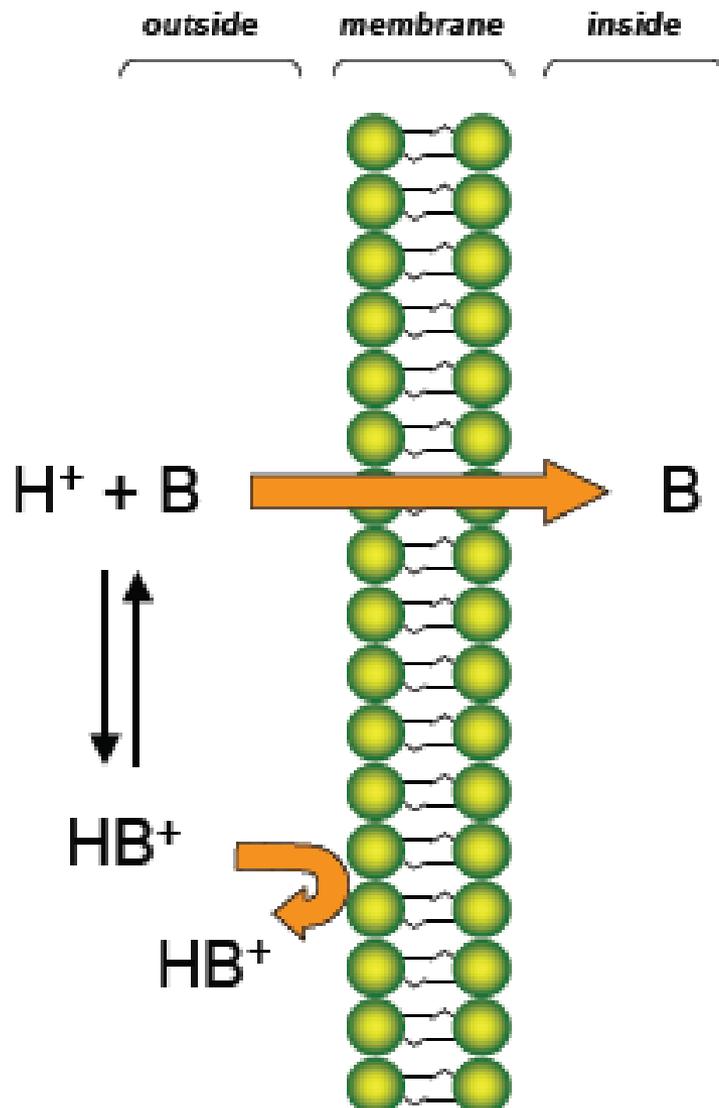
In a high pH (basic) environment (e.g. small intestine):

- $[H^+]$ is low



- ∴ $[A^-]$ increases
- ∴ drug absorption decreases

Effect of pH on Absorption of Basic Drugs



In a low pH (acid) environment (e.g. stomach):

- $[H^+]$ is high



- ∴ $[BH^+]$ increases
- ∴ drug absorption decreases

In a high pH (basic) environment (e.g. small intestine):

- $[H^+]$ is low



- ∴ $[B]$ increases
- ∴ drug absorption increases

弱酸性药物:

$$K_a (\text{解离常数}) = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

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

pH=pK_a时, [HA]=[A⁻]

弱硷性药物:

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

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

pH=pK_a时, [B]=[BH⁺]

pK_a是解离常数的负对数, 数值=弱酸性或弱硷性药物, 50 %解离时溶液的pH值。

■ 酸遇酸，碱遇碱，难解离，脂溶性高，易转移

酸遇碱，碱遇酸，易解离，脂溶性低，难转移

■ 弱酸性药物在酸性环境中，解离度小，非解离型多，易由酸侧跨膜进入碱侧。扩散达平衡时，碱侧的药物浓度大于酸侧。

■ 弱碱性药物在碱性环境中，解离度小，非解离型多，易由碱侧跨膜进入酸侧，平衡时酸侧药物浓度大于碱侧。

■ 反之，则难于跨膜进入对侧。

2、主动转运(active transport):

上山转运(up hill)

特点:

- (a) 逆浓度梯度的转运,
- (b) 主动转运需要能量
- (c) 特异性载体参与
- (d) 有饱和性和限速现象
- (e) 有竞争性抑制 (丙磺舒/青霉素竞争肾小管分泌)

胞饮(pinocytosis)和胞吐(exocytosis)主动转运

2.2 药物的体内过程

2.2.1 吸收(absorption)

定义:药物从给药部位进入血液循环过程

影响药物吸收的因素:

(1) 理化性质(药物酸碱性,pH)

(2) 给药途径: 腹腔>吸入>舌下>肌肉>皮下>口服
>皮肤

(3) 首关(过)效应(first-pass effect), 舌下和
直肠给药 no first-pass effect。

1. 消化道吸收



- 口服吸收的主要部位是小肠。药物从胃肠道吸收后，都要经过门静脉进入肝，再进入血液循环。
- 舌下给药或直肠给药，而分别通过口腔、直肠和结肠的粘膜吸收

肌注比皮下注射吸收快。

2. 注射部位的吸收

水溶液吸收迅速，油剂、混悬剂或植入片可在局部滞留，吸收慢

3. 呼吸道吸收

小分子脂溶性、挥发性的药物或气体如乙醚、异丙肾上腺素气溶胶等及气雾剂，可从肺泡上皮细胞迅速吸收

4. 皮肤和粘膜吸收

完整的皮肤吸收能力差，外用药物主要发挥局部作用。粘膜远较皮肤的吸收能力强

影响药物吸收的因素

— 药品的理化性质

硝酸甘油、氯丙嗪、乙酰水杨酸、派醋甲酯、喷他佐辛、哌替啶、异丙肾上腺素、普萘洛尔、可乐定、利多卡因等都有明显的首过效应

— 首过效应（首关效应） 口服药物在胃肠道吸收后，首先要经过门静脉到肝，再进人体循环。有些药物在通过胃、肠粘膜及肝时极易代谢，进人体循环量减少，这种现象称首过效应。

— 吸收环境 胃的排空、肠蠕动的快慢、胃内容物的多少等

2.2.2 药物的分布和影响因素

分布：药物吸收后，通过各种生理屏障到体内各处。药物经血液转运到组织器官的过程。

影响的主要因素如下：

- ❖ 与血浆蛋白（白蛋白为主）结合
- ❖ 局部器官血流量
- ❖ 组织的亲和力
- ❖ 体液pH和药物的理化性质 胞内7.0，胞外7.48
- ❖ 体内屏障

药物与血浆蛋白结合 (plasma protein binding)

- (1) 结合是可逆的，以血浆蛋白结合率 (%) 表示
- (2) 结合型药物 (bound drug): 无活性，不被动转运，不代谢，不排泄
- (3) 结合可饱和，两种高结合药物可竞争结合，free drug 增多，作用增强或毒性增加
- (4) 老年、某些疾病，血浆蛋白含量降低，free drug 增多

2.2.3 生物转化(biotransformation)

(1) 转化的结果：总体上是解毒和灭活

灭活；活化（可的松-氢化可的松）；活性代谢产物（可待因-吗啡）；毒性（异烟肼-乙酰肼-肝毒性）

(2) 转化的两个时相：

氧化(oxidation)、还原(reduction),

水解(hydrolysis)反应

结合(conjugation)-葡萄糖醛酸，硫酸，甘氨酸等

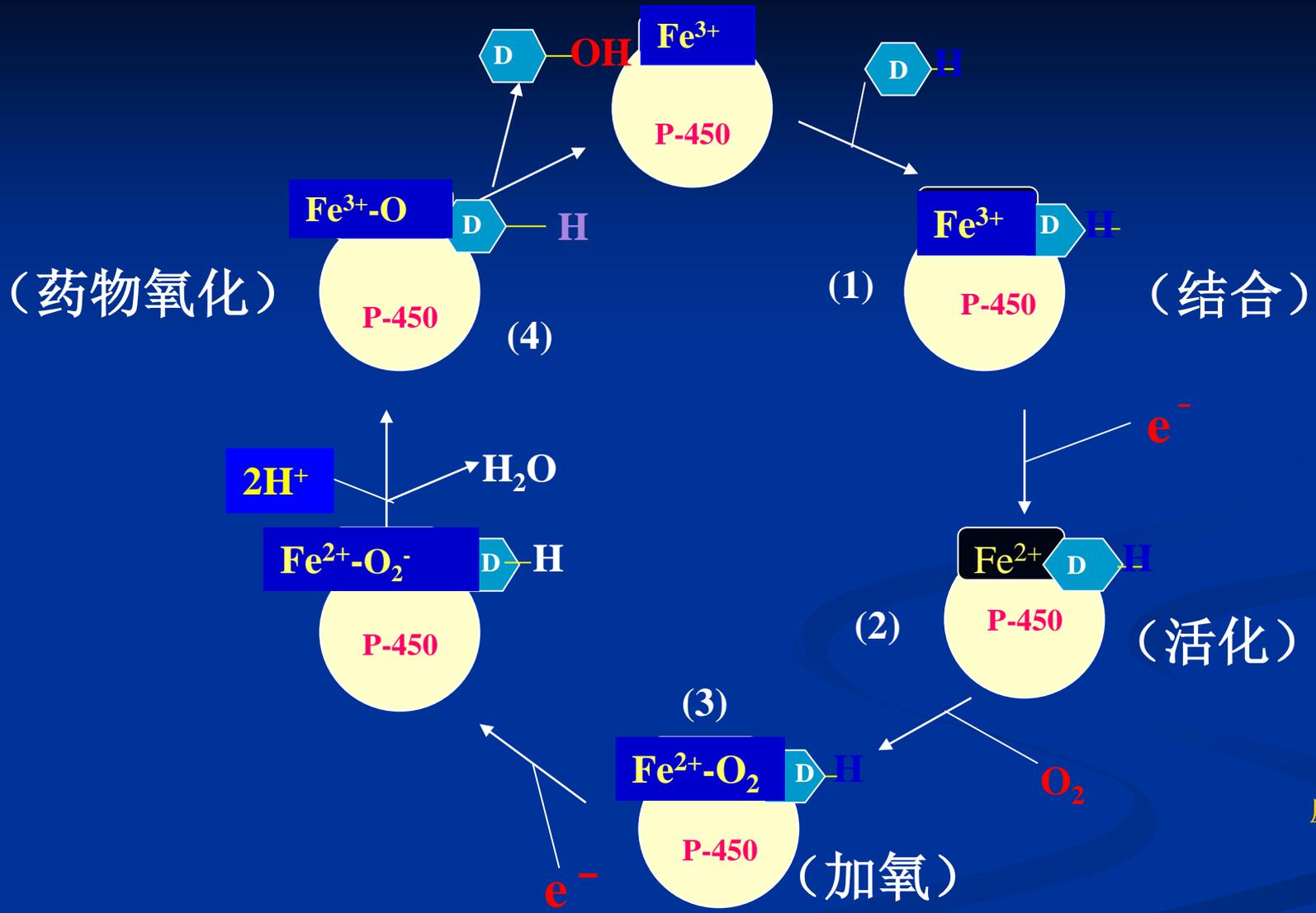
(3) 药物转化酶：

专一性酶（胆碱酯酶，单胺氧化酶，乙醇脱氢酶）

非专一性酶—肝微粒体混合功能氧化酶（肝药酶）

肝药酶

- 微粒体中的多种酶+辅酶II (NADPH₂)：氧化还原酶系统-药物的生物转化。
- 细胞色素P-450 (cytochrome P-450)：是主要的氧化酶（与CO结合吸收光谱峰在450nm处，铁原卟啉）
- 人类P-450可分为4个家族，即CYP1~4，
- 共有20多种同功酶。
- CYP3 和CYP2C两大家族常与临床主要药物代谢有关。



肝药酶

P-450 代谢药物示意图 要点：通过 p450 加入 O_2 和 $2e^-$ - D-OH 和 H_2O $2e^-$ 的供给靠 $NADPH_2$

- 肝药酶作用的专一性低
- 个体差异大：先天因素、年龄、营养状态、疾病状态、激素功能等
- 肝药酶诱导剂：诱导肝药酶，使其活性增强，如巴比妥类、苯妥英钠、保泰松（对可的松、地高辛）
- 肝药酶抑制剂：抑制肝药酶，使其活性降低，如异烟肼、氯霉素、保泰松（对苯妥英）。

2.2.4 排泄(excretion)

- 药物消除的重要方式，可以原型或/和代谢产物排出体外。大多数药物的排泄为被动转运。

- 临床意义：

- (a) 根据排泄的速度，决定给药间隔和剂量

- (b) 利用跨膜转运特性，加速或延缓其排谢

- (c) 药物在排泄器官的高浓度可用于治疗该器官的疾病，也是导致排泄器官损害的原因。

主要排泄器官:

(1) 肾脏排泄: 药物经肾排泄的方式:

(a) 药物经肾小球滤过后, 经肾小管排出, 属被动转运。改变管腔液的pH, 可改变药物的排泄 (碱化尿液加速巴比妥类酸性药物的排泄)

(b) 药物经近曲小管或远曲小管分泌到肾小管, 属主动转运, 转运能力受限, 有竞争性抑制

(用丙磺舒抑制青霉素分泌, 增加后者浓度)

(2) 胆汁排泄:

(a) 抗菌药物经胆汁排泄, 有利于治疗肝胆系统感染

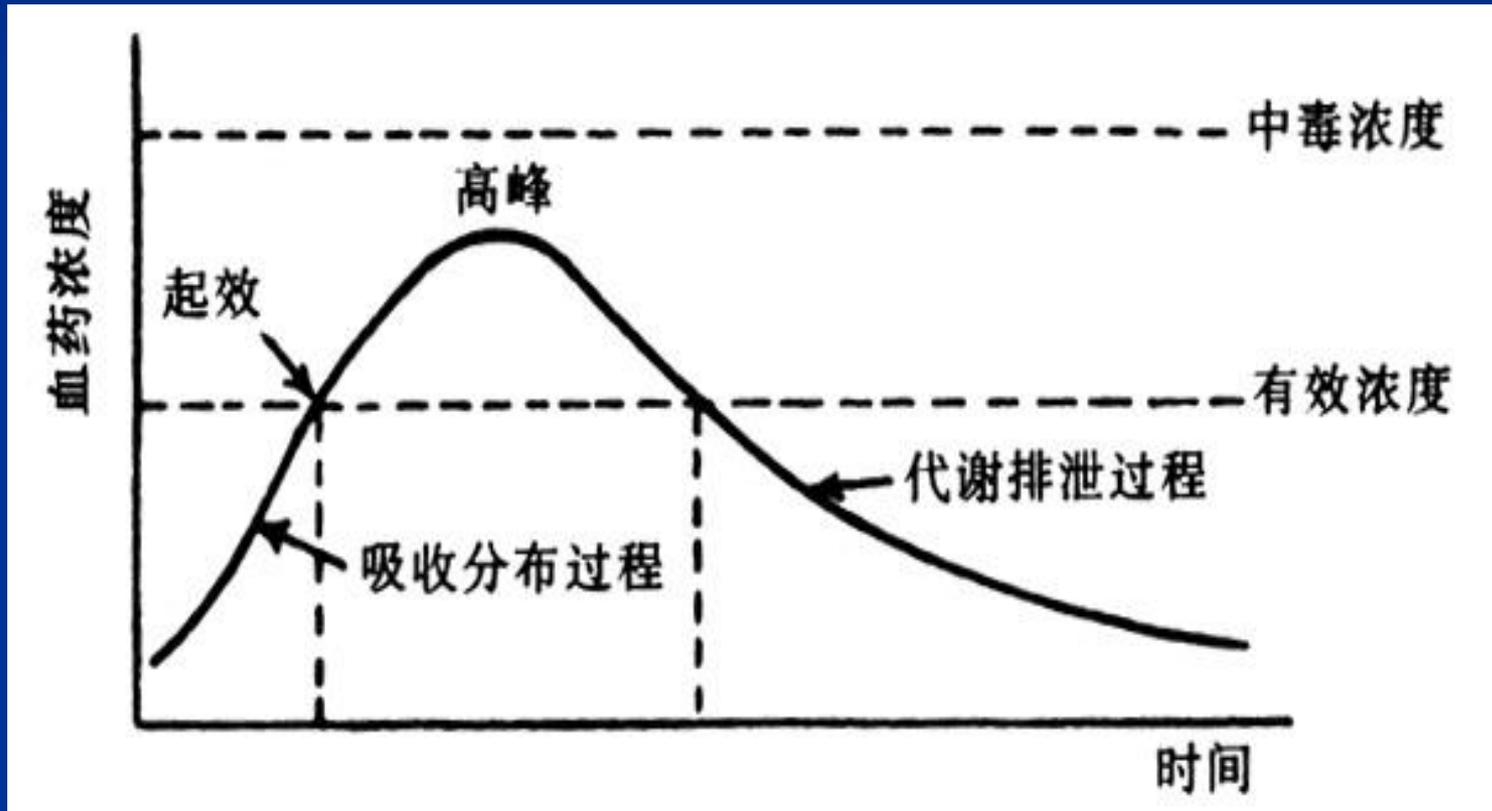
(b) 肝肠循环(hepato enteral circulation)
使药物作用时间延长

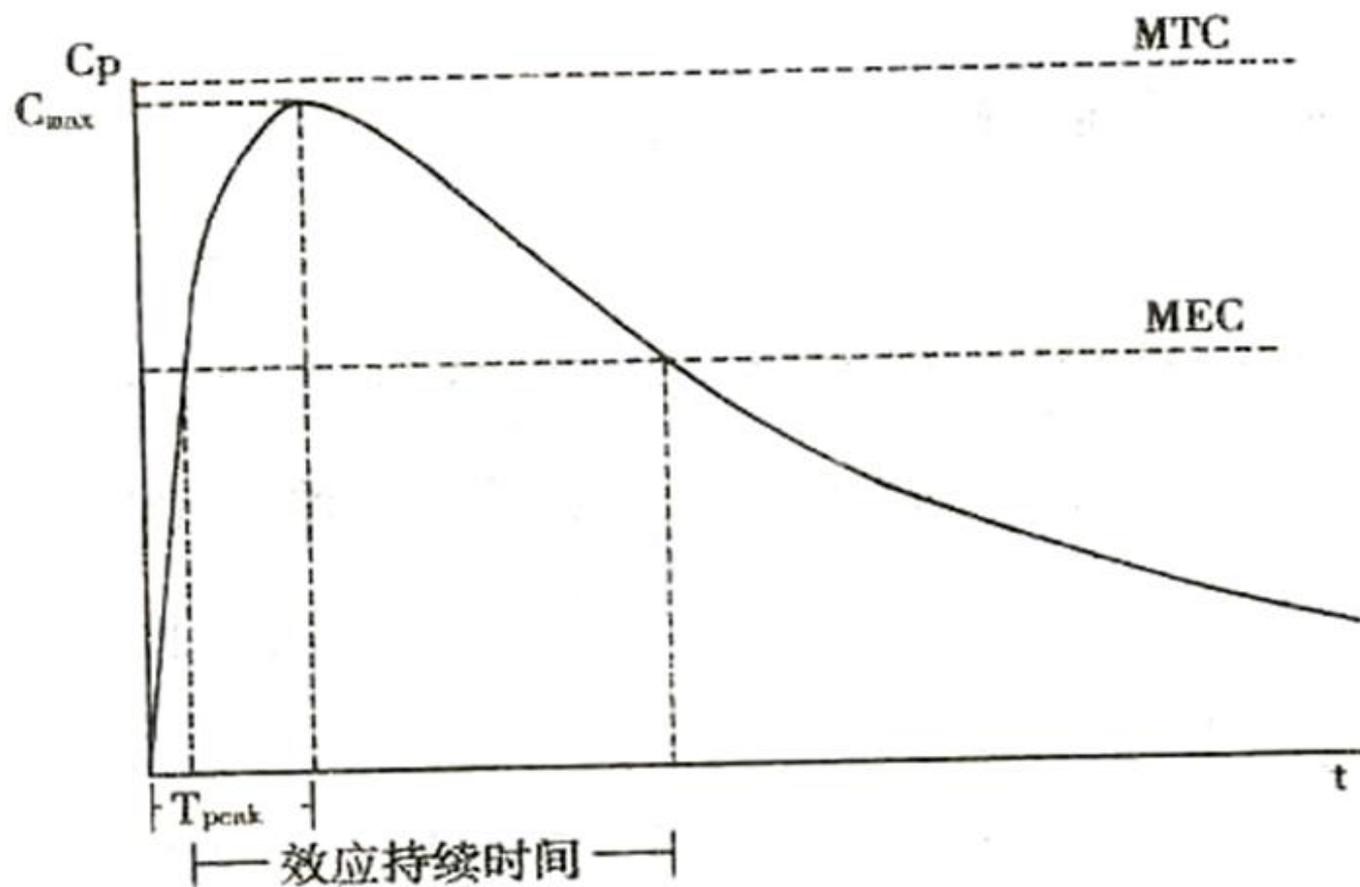
(c) 其它排泄途经:

唾液、肺、汗腺、毛发排泄等。

2.3 时量曲线

(time-concentration curve)





2.3.1 典型时量曲线图

MTC 最低中毒浓度

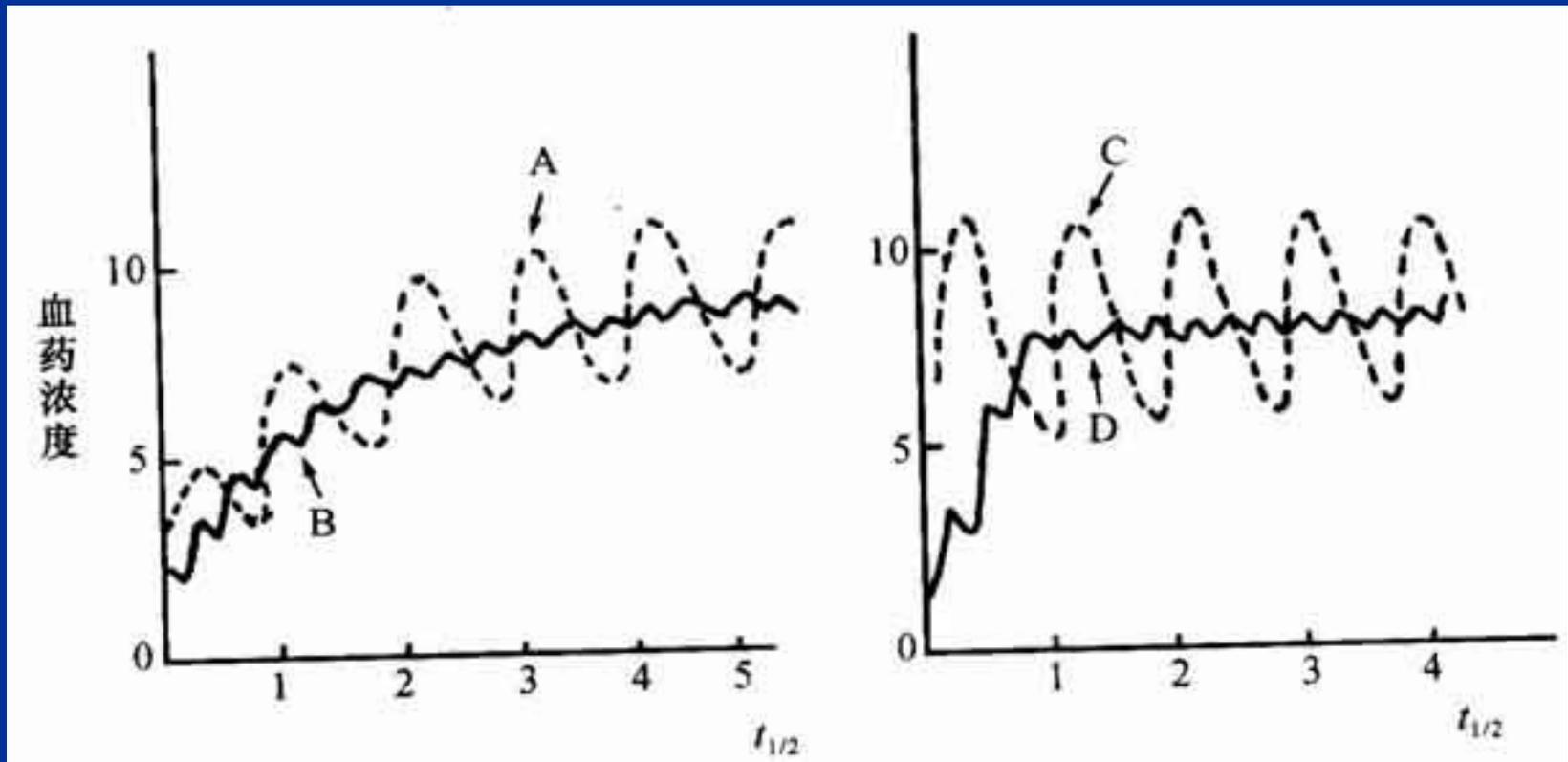
MEC 最小有效浓度

2.3.2

多次给药的稳态血药浓度

稳态血药浓度 (C_{ss})

药物以一级动力学消除时，恒速或多次给药将使血药浓度逐渐升高并当给药速度和消除速度达平衡时血药浓度稳定在一定的水平的状态，即 C_{ss} 。



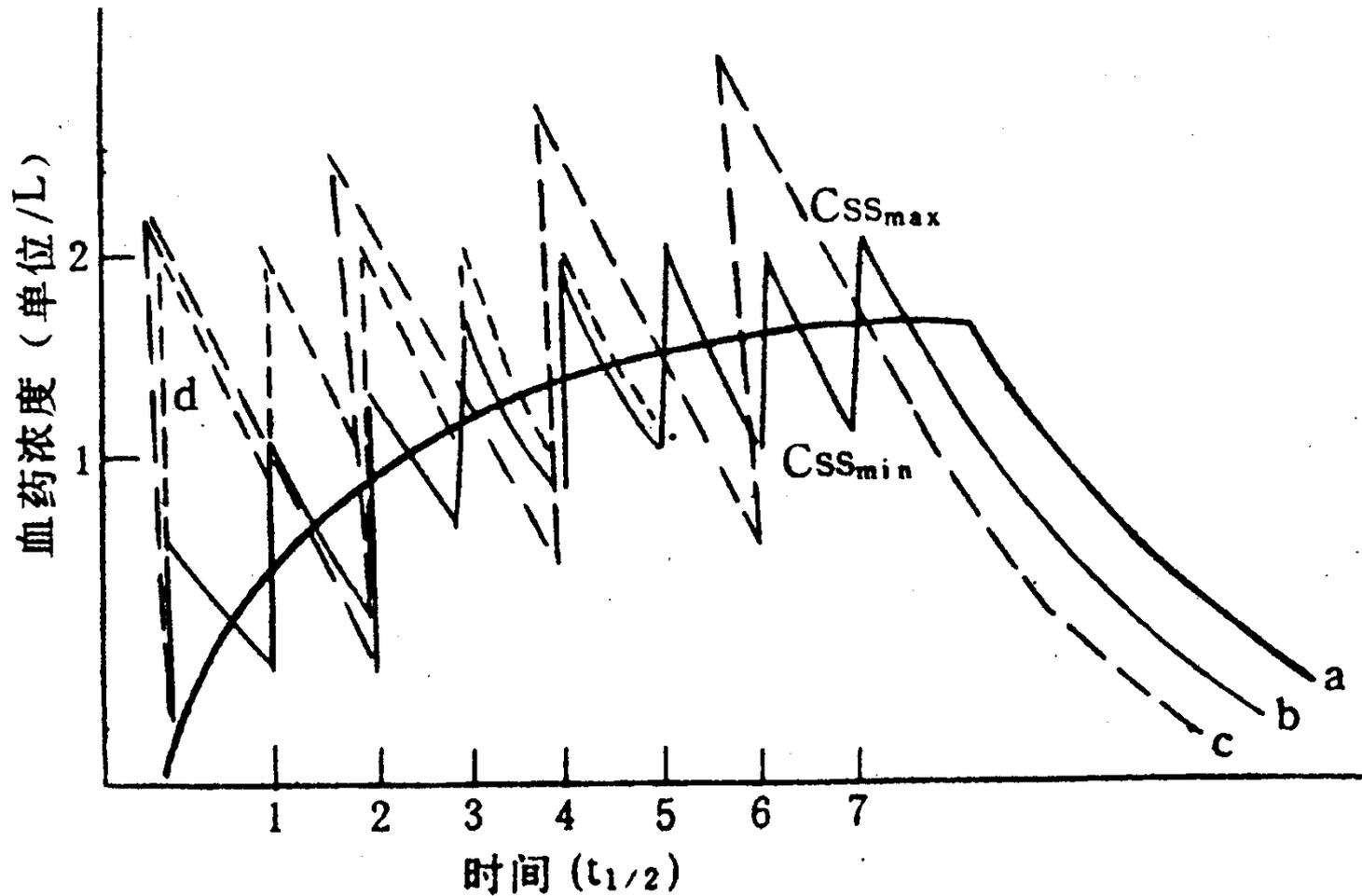
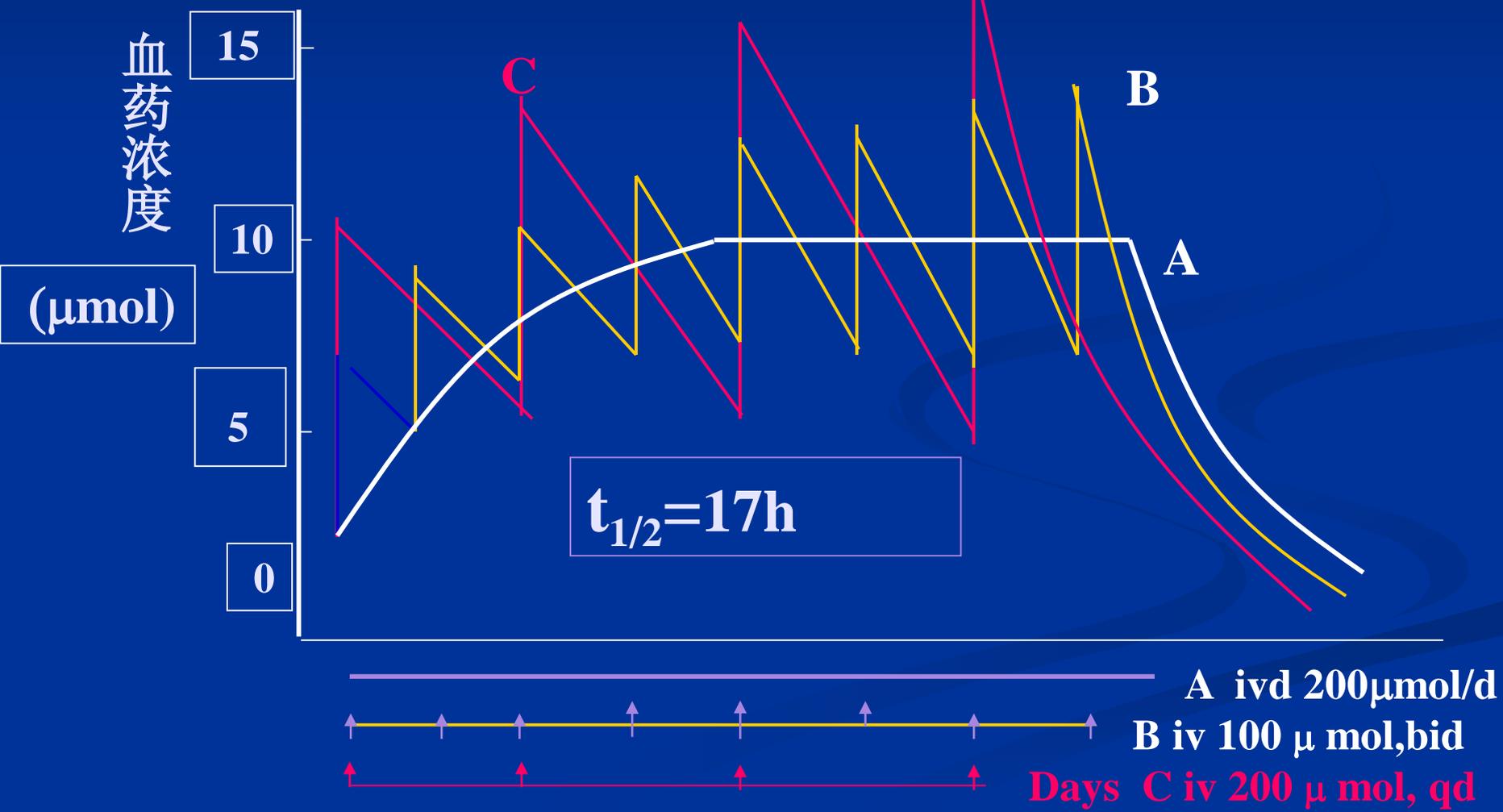


图 多次静脉注射或静脉滴注后的时—量曲线

a. 静脉注射； b. 静脉注射 ($D/t_{1/2}$)； c. 静脉注射 ($2D/t_{1/2}$)； d. 静脉注射首次量 $2D$ 、后 $D/t_{1/2}$



多次给药时量曲线意义

- 分次给药时 C_{ss} 有波动，有峰值和谷值，其均值为 C_{ss} 。峰与谷之比与给药间隔(t)有关，间隔越大波动越大。
- 给药间隔不变，增加药物剂量，达到 C_{ss} 的时间不变，但其水平增高。
- 单位时间药量不变，给药次数增加，达到 C_{ss} 时间不变，水平不变，但波动减小，恒速静脉点滴没有波动。
- 首次剂量加倍：口服给药间隔与其 $t_{1/2}$ 接近时，加速到达 C_{ss} 。

2.4 房室概念和房室模型

药动学的房室(compartment)概念是抽象的数学概念，其划分取决于药物在体内的转运及/或转化速率。

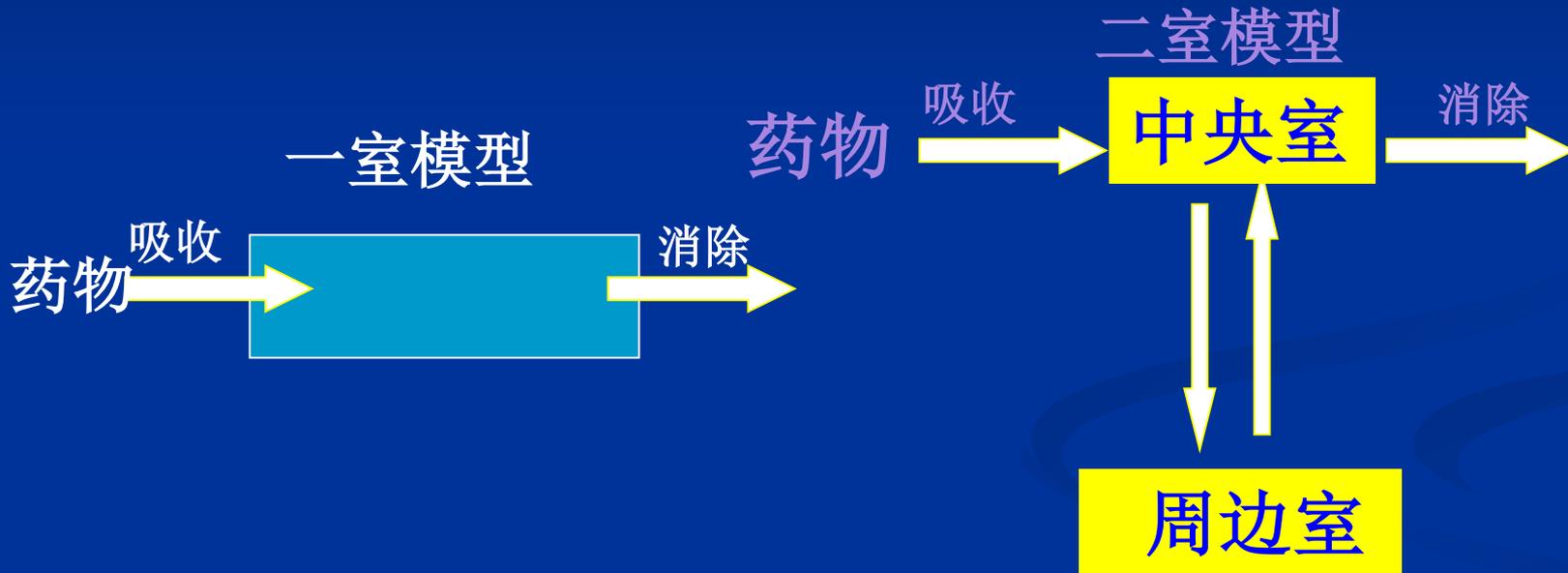
一房室模型(one compartment model)

二房室模型(two compartment model):

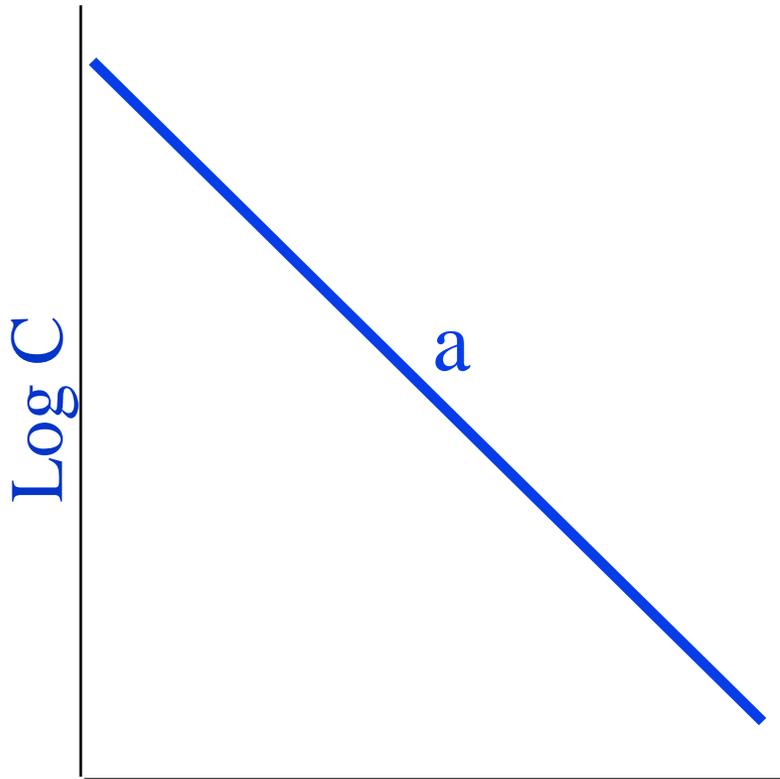
中央室(central compartment)和

周边室(peripheral compartment)

房室模型示意图



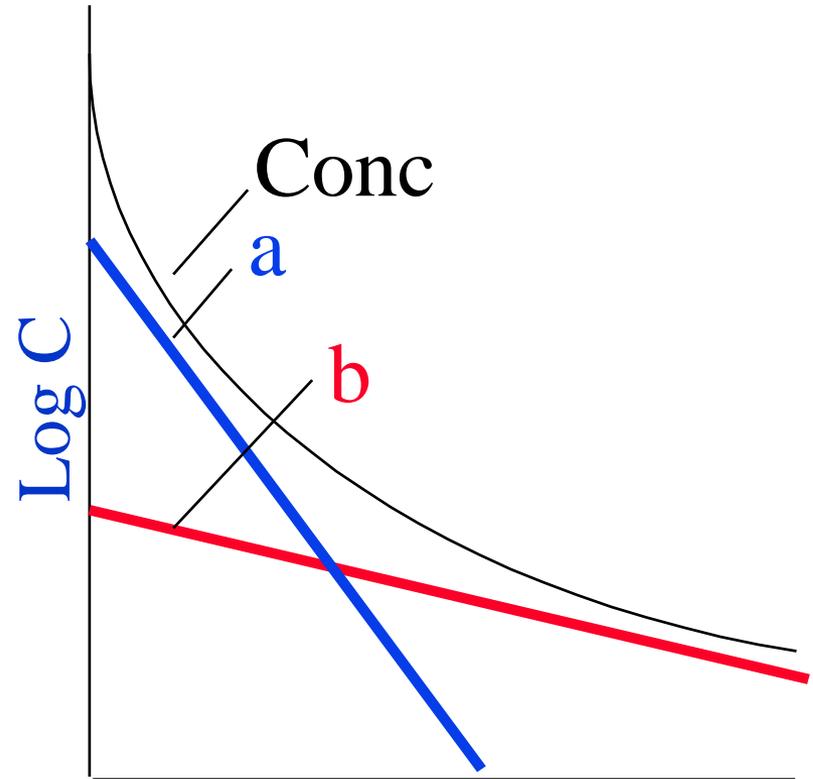
One compartment - 一房室模型



Time

$a = \text{斜率}$

Two compartments - 二房室模型



Time

$a + b = \text{分布与消除斜率}$

2.5 药物消除动力学(elimination kinetics):

一、一级消除动力学(first order kinetics)

特点:药物消除的速率与血药浓度成正比,
单位时间内消除相同比例的药物—等比消除。
大多数药物的常用剂量按一级动力学进行消除

特点:

(a)进入体内的药量少,机体的代谢和排泄能力未被饱和,体内药物按恒定比例消除

(b)药物的 $t_{1/2}$ 恒定($0.693/K$), 不受血药浓度或给药途径影响, 一次用药约5个半衰期($t_{1/2}$)体内药量消除96%以上, 恒速给药(定时定量)如隔一个 $t_{1/2}$ 用药一次, 经5个 $t_{1/2}$ 可达稳态血药浓度(C_{ss})

(c)增加剂量并不能缩短达到 C_{ss} 的时间。

二、零级消除动力学(zero order kinetics):

特点:

(a) 药物在单位时间内按恒量消除，其消除速率与血药浓度无关。多为药量过大，超过机体最大消除能力所致。

(b) 血浆药物的 $t_{1/2}$ 随血浆药物浓度高低而变化，当血药浓度降至最大消除能力以下时，则转变为一级动力学消除。

(c) 增大剂量，消除时间显著延长，易致蓄积中毒。

2.6 药动学重要参数

Basic concept of pharmacokinetics

2.6.1 消除半衰期:

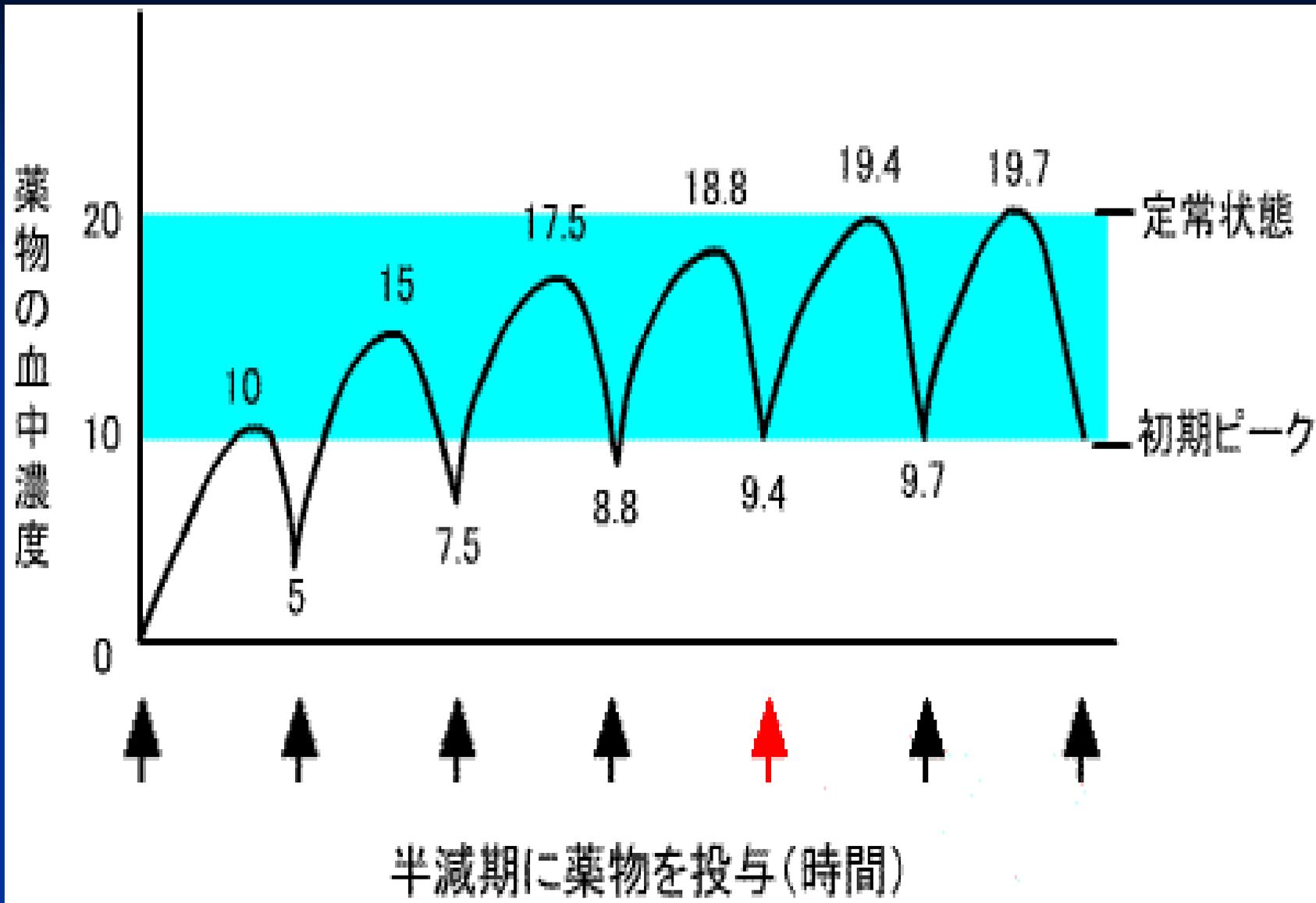
(1) 消除(elimination): 血液循环的药物经过分布、代谢和排泄, 使血药浓度衰减的过程。

(2) 半衰期(half-life time , $t_{1/2}$):
血浆药物浓度降低一半所需时间。

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

意义

- 根据 $t_{1/2}$ 确定给药间隔，一般略等于或接近该药的 $t_{1/2}$
- 反映药物消除快慢和间接反映肝肾功能，调整给药剂量
- 预测连续给药达到稳态血药水平或称坪值的时间，即需经过该药的4~5个 $t_{1/2}$ 才能达到。相反，停药后经过4~5个 $t_{1/2}$ 后，血药浓度约下降95%。



2.6.2 清除率 (CL)

指单位时间内，从体内清除表观分布容积的部分，即每分钟有多少毫升血中药量被清除，（单位 $\text{ml} \cdot \text{min} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）。

$$\text{CL} = V_d \cdot K_e \quad \text{或}$$

$$0.693 \cdot V_d / t_{1/2} \quad \text{或} \quad \text{CL} = \text{FD} / \text{AUC}$$

2.6.3 表观分布容积

(apparent volume of distribution, V_d)

$V_d = \text{体内药物总量 (A)} / \text{血药浓度 (C)}$

指药物吸收达平衡时，按照血药浓度 (C) 推算体内药物总量 (A) 在理论上应占有的体液容积，以L或 L/kg表示。

意义：推测药物在体内的分布范围，计算用药剂量：

如70kg的人：

V_d 为4L左右=分布于血浆；

10-20L左右=细胞外液；

42L左右=细胞内外液；

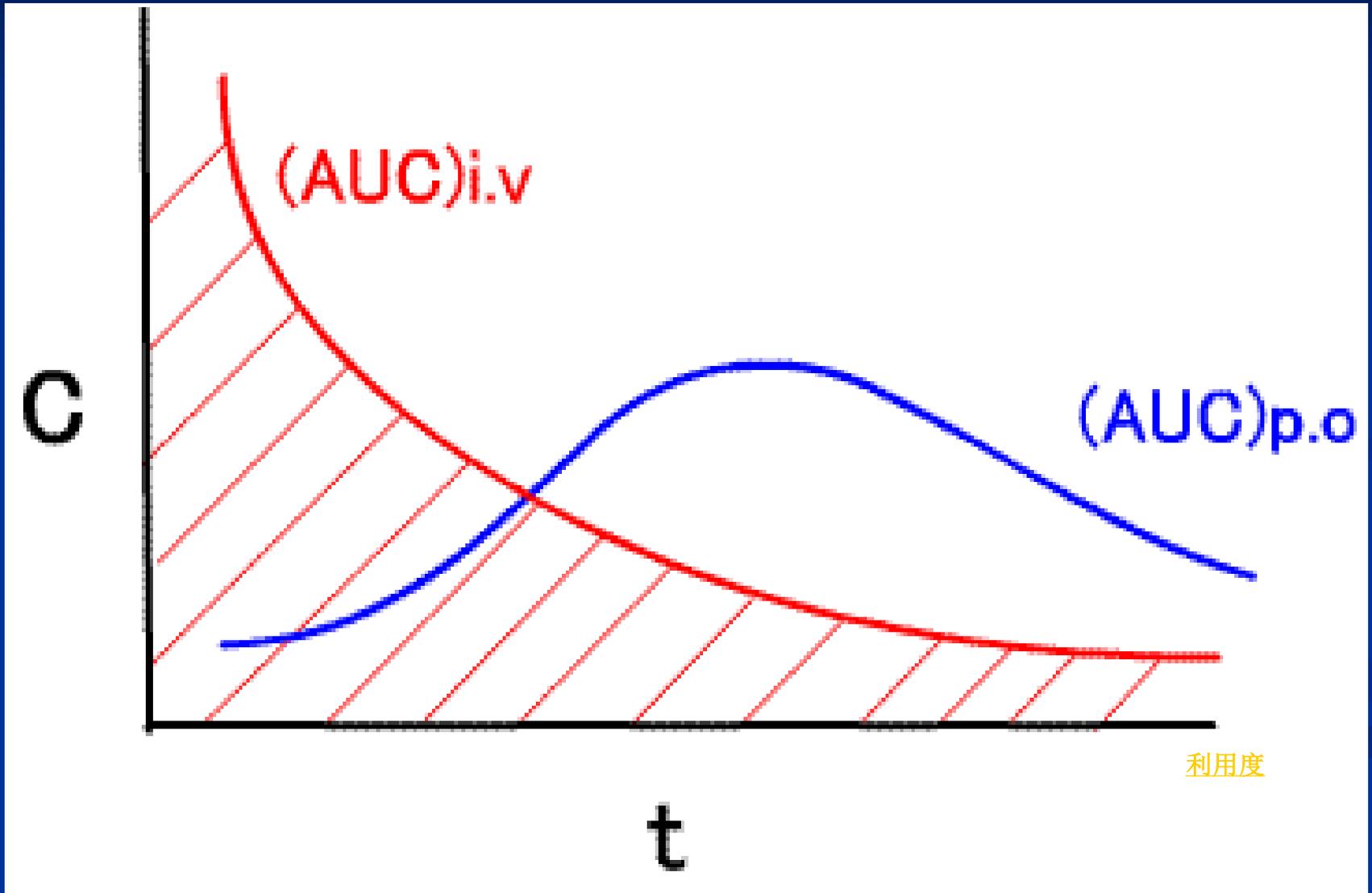
>100L=特定组织储存

2.6.4 生物利用度(bioavailability):

指不同剂型的药物被吸收进入体循环的相对分量及速度，即药物的吸收速度。

$$\text{生物利用度}(F) = \frac{\text{A (进入循环的药量)}}{\text{D (服药剂量)}}$$

生物利用度 = $AUC_{iv} / AUC_{po} \times 100\%$



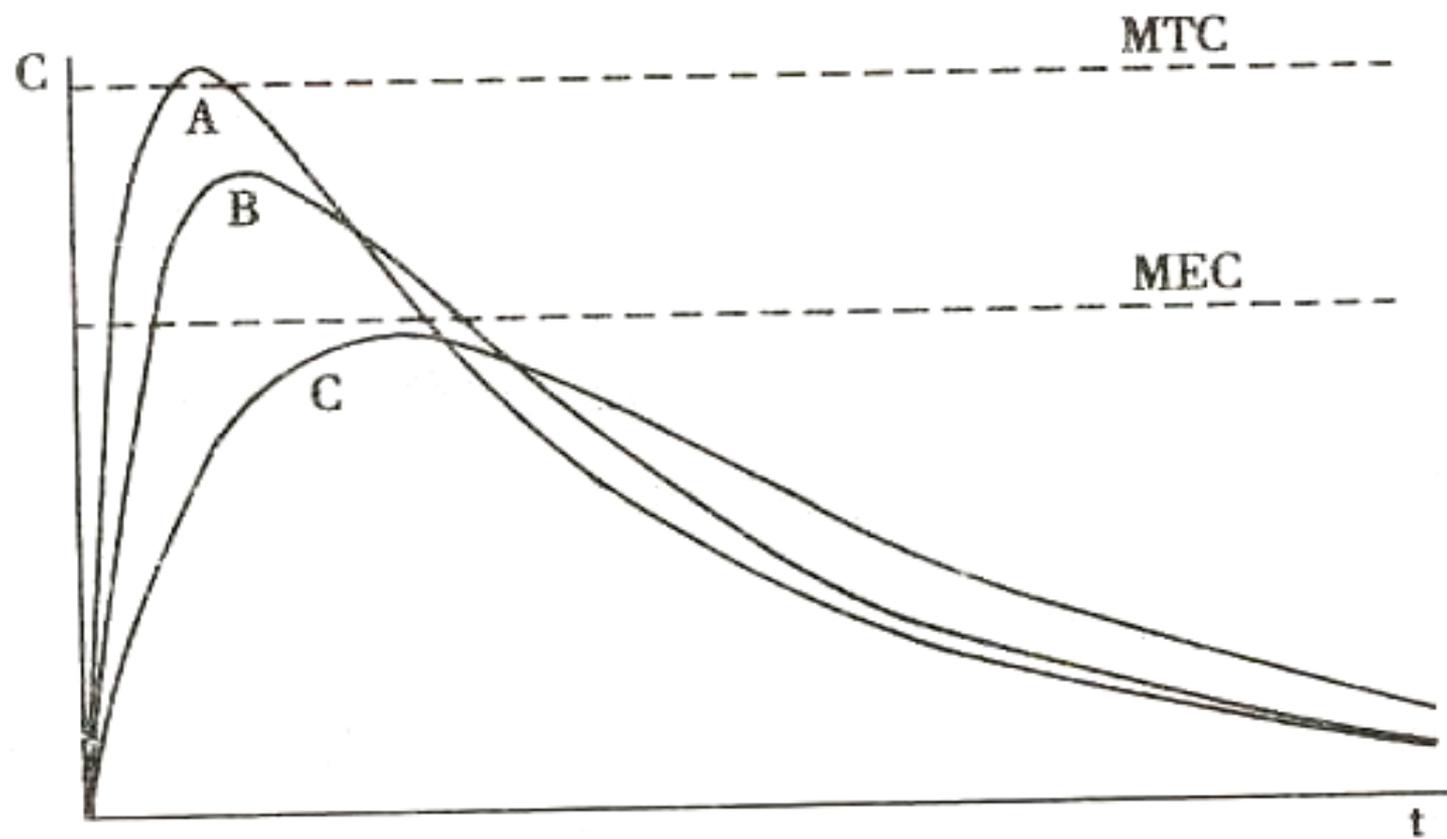


图 3-5 某药剂量相等的三种制剂的生物利用度比较

$F(AUC)$ 相等, 但 T_{peak} 及 C_{max} 不等

