

第四节 药代动力学模型及应用

一、房室模型

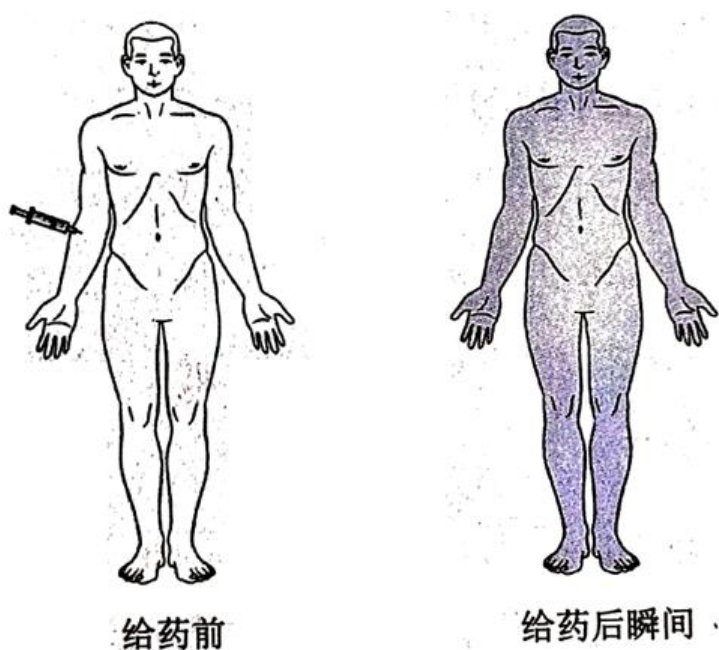
(一) 单室及双室模型结构及特征

房室模型:按照房室概念建立起来的、用以说明药物在体内吸收、分布、代谢、排泄过程特征的**模型**。

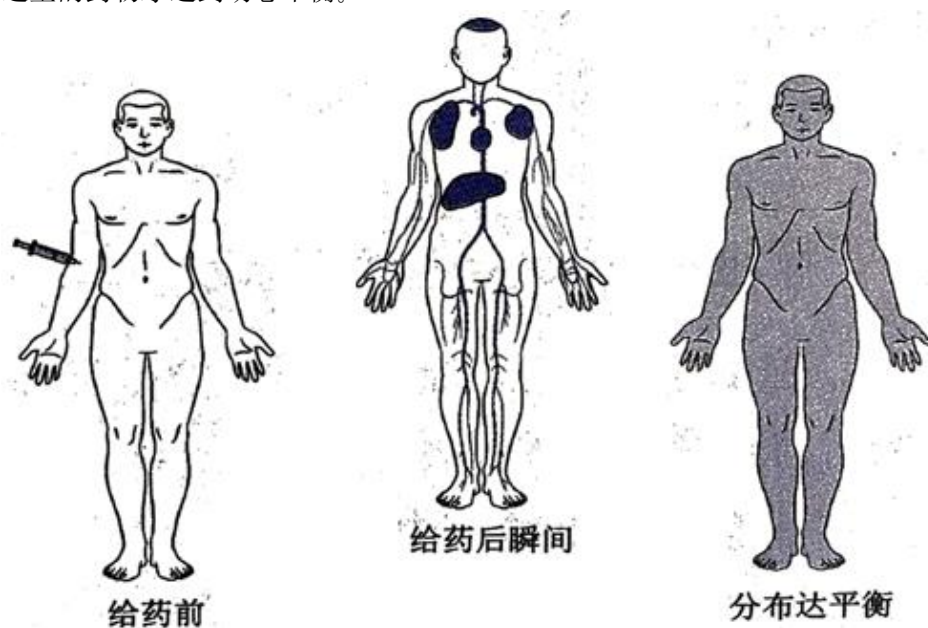
房室不代表特定的解剖组织或器官。

凡在同一房室内的药物,均处于**动态平衡**。但不代表浓度一定相等。

单室模型:当药物进入体循环后,能够**迅速分布**到全身各处,并很快在血液与各组织脏器之间达到**动态平衡**,并通过排泄或代谢进行消除。此时可以把整个机体看成药物转运动态平衡的“**均一单元**”即一个“**房室**”。单室模型并不意味着身体各组织药物浓度都一样,而是指同一隔室内不同组织、器官和体液中的药物浓度**成比例变化**。



双室模型:假设身体由两部分组成,即药物分布速率比较大的**中央室**与分布较慢的**周边室**。中央室包括**血液及血流供应充沛**的组织;周边室代表**血流供应较少**的组织,如肌肉、皮肤、脂肪组织。药物进入体循环后,能很快地分布在**整个中央室**并迅速达到平衡,同时药物在中央室和周边室之间进行可逆转运;一定时间后,中央室和周边室的药物才达到动态平衡。



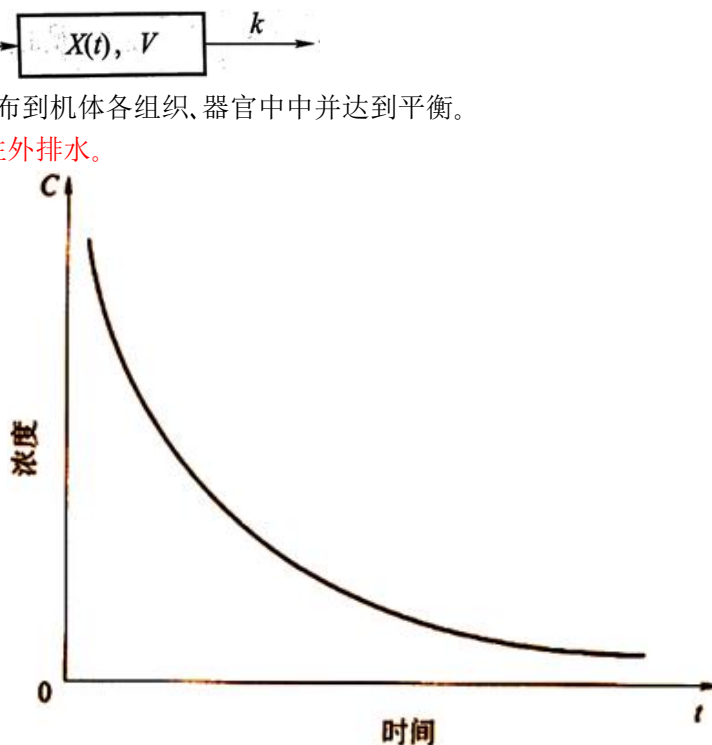
①房室模型是根据血药浓度-时间曲线人为模拟,药-时曲线的形状与实验时血液样本取样间隔等因素有关,同一药物在不同研究中可能采用不同的房室模型。②一般情况下,房室模型假设药物的各个体内过程均符合线性动力学,但非线性药动学中对房室的划分也是基于房室模型的概念,差别在于表示动力学的速度过程与线性动力学不同。

(二) 单室模型静脉注射

1. 血药浓度与时间(C-t)的关系

单室模型药物静注给药后,药物很快随血液分布到机体各组织、器官中并达到平衡。

想象一个瞬间灌满水的水池,打开了排水阀,往外排水。

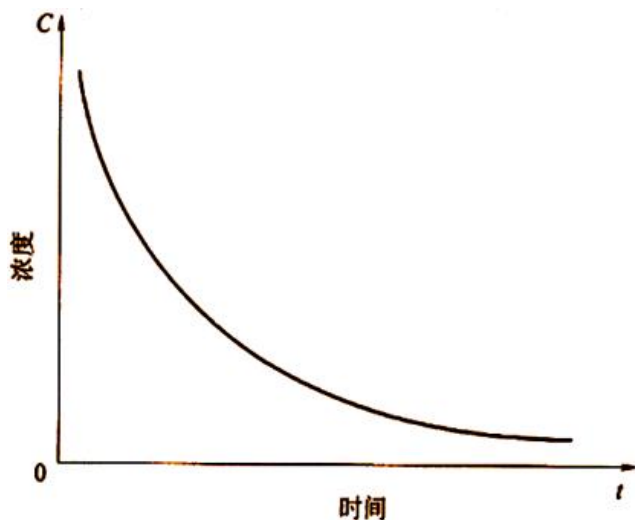


X_0 为静注的剂量, X 为时间 t 时体内药物量。

单室模型静注给药后,药物的消除按一级速度进行。

$$dX/dt = -kX$$

静脉注射的给药方式决定公式中存在一个 X_0 或 C_0 。



$$X = X_0 e^{-kt}$$

$$C = C_0 e^{-kt}$$

$$\lg C = -\frac{k}{2.303}t + \lg C_0$$

2. 基本参数的求算

(1) 半衰期 ($t_{1/2}$): $t_{1/2} = 0.693/k$

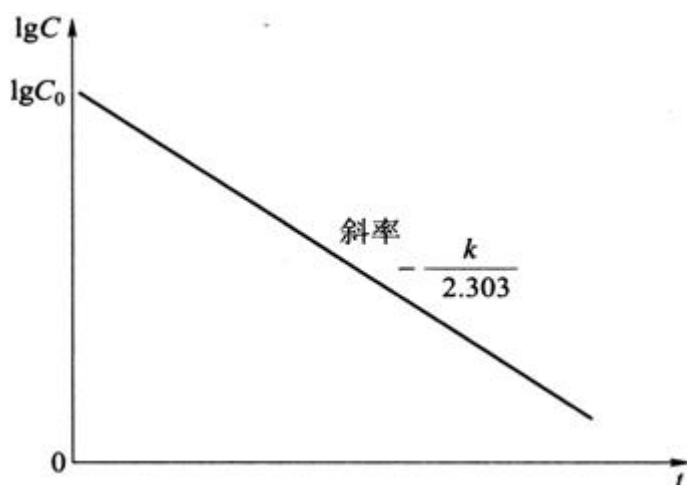
(2) 表观分布容积 (V): $V = X_0/C_0$

(3) 血药浓度-时间曲线下面积 (AUC):

$$AUC = C_0/k$$

$$AUC = X_0/kV$$

(4) 清除率 (Cl): $Cl = kV = X_0 / AUC$

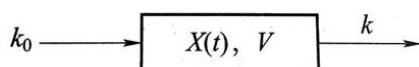


三) 单室模型静脉滴注

1. 血药浓度与时间 (C-t) 关系

静脉滴注是以恒定速度向血管内给药的方式。在滴注时间 T 之内, 以恒定速度 k_0 增加药量, 同时又以一级速度过程从体内消除。当滴注结束后, 体内才只有消除过程。

想象一个水池, 一边恒速往里灌水, 一边往外排水。开始水量少, 排水速度慢; 随着水量增加, 排水速度逐渐增加, 直到二者相等, 水量持平。灌水结束后, 只剩下排水。



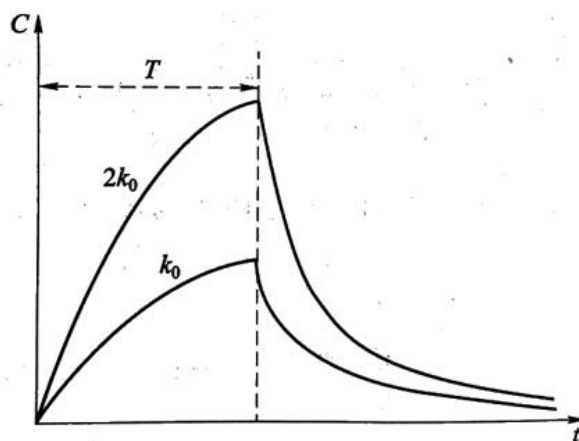
2. 稳态血药浓度或坪浓度: 字母 ss 表示稳态

稳态血药浓度或坪浓度 $C_{ss} = k_0 / kV$

达坪分数 $f_{ss} = 1 - e^{-kt}$

$$n = -3.32 \lg(1 - f_{ss})$$

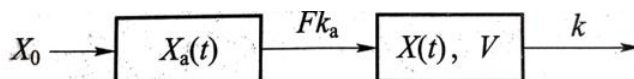
3. 负荷剂量或首剂量: $X_0 = C_{ss}V$



半衰期个数 (n)	达坪浓度 ($C_{ss}\%$)	半衰期个数 (n)	达坪浓度 ($C_{ss}\%$)
1	50.00	5	96.88
2	75.00	6	98.44
3	87.50	6.64	99.00
3.32	90.00	7	99.22
4	93.75	8	99.61

(四) 单室模型血管外给药

1. 血药浓度与时间 (C-t) 关系



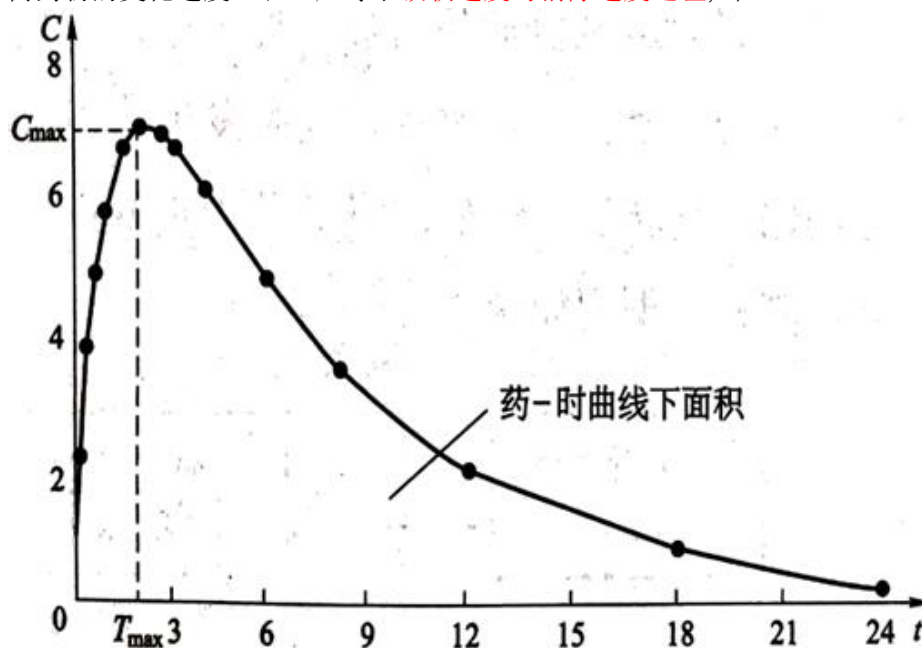
血管外给药存在吸收过程, 药物逐渐进入血液循环。给药方式决定公式中应存在吸收速度 k_a 和吸收程度 F 两个参数。

在血管外给药的模型中, 体内药物的变化速度 dX/dt 应等于吸收速度与消除速度之差, 即:

$$dX/dt = k_a X_a - kX$$

$$C = A(e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

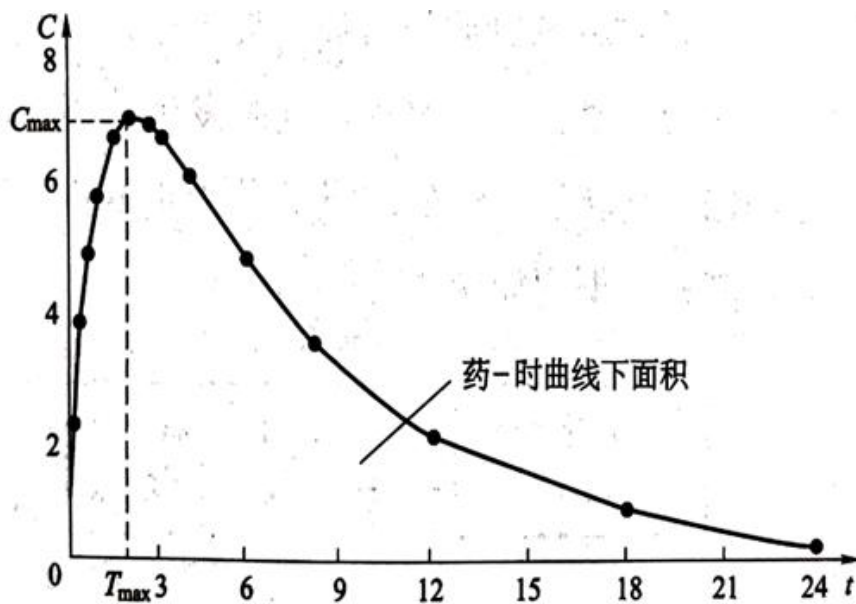
$$A = \frac{Fk_a X_0}{(k_a - k)V}$$



峰左边称为吸收相, 吸收速度 > 消除速度, 曲线呈上升状态, 主要体现药物的吸收过程。

峰右边称为消除相, 反映药物消除情况, 吸收速度 < 消除速度;

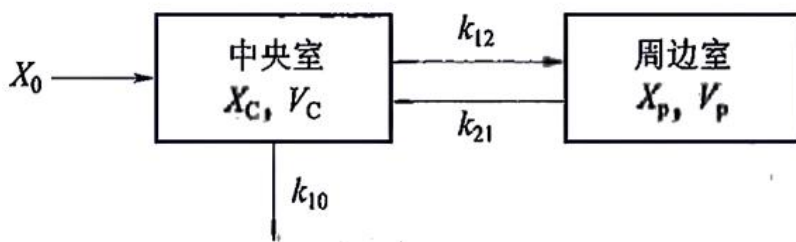
峰顶: 吸收速度 = 消除速度, 峰值为峰浓度 (C_{max}), 这个时间称为达峰时间 (t_{max})。



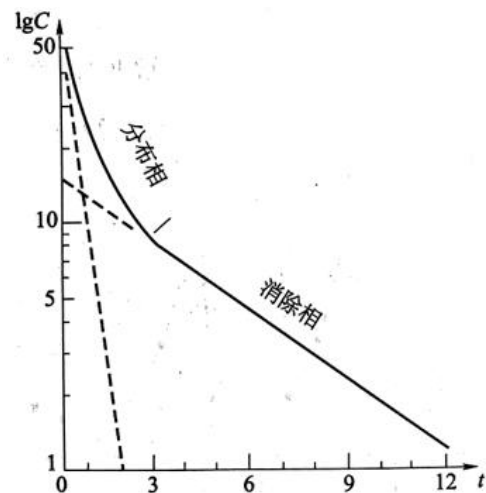
(五) 双室模型

1. 静脉注射血药浓度与时间 ($C-t$) 的关系

双室模型静脉注射药物, 经中央室进入系统, 并从中央室消除, 在中央室与周边室之间药物进行着可逆性的转运。



$$C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_C(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_C(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t}$$



双室模型静脉注射药物血药浓度与时间的关系为：

$$C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_C(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_C(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t}$$

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

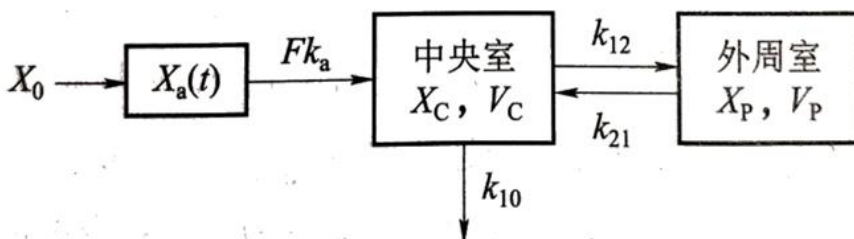
α : 分布速度常数或快配置速度常数；

β : 消除速度常数或慢配置速度常数。

α 和 β 分别代表两个指数项，即分布相和消除相特征。

2. 血管外给药血药浓度与时间 (C-t) 关系

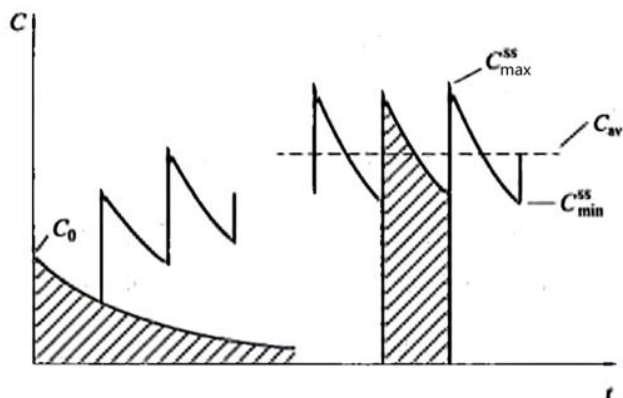
双室模型血管外途径给药时，药物首先通过胃肠道或肌肉吸收后，才能进入中央室，然后进行分布和消除。



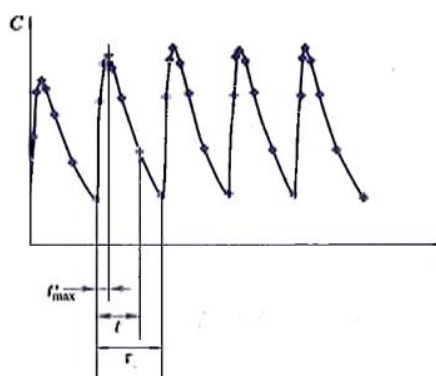
$$C = Ne^{-k_a t} + Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t}$$

(六) 多剂量给药

1. 多剂量给药血药浓度与时间 (C-t) 关系



重复静脉注射给药



多次口服给药

(1) 单室模型静脉注射多剂量给药

X_0 给药剂量, n 给药次数, τ 给药间隔时间, R 蓄积系数

参数	公式
血药浓度	$C_n = \frac{X_0}{V} \left(\frac{1 - e^{-n\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k\tau}$
稳态血药浓度	$C_{ss} = \frac{X_0}{V} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k\tau}$
平均稳态血药浓度	$\overline{C_{ss}} = \frac{X_0}{Vk\tau}$
蓄积系数	$R = \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$

(2) 单室模型血管外重复给药

参数	公式
血药浓度	$C_n = \frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)} \left(\frac{1 - e^{-n\tau}}{1 - e^{-k\tau}} e^{-k\tau} - \frac{1 - e^{-n k_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} e^{-k_a \tau} \right)$
平均稳态血药浓度	$\overline{C_{ss}} = \frac{F X_0}{Vk\tau}$
蓄积系数	$R = \frac{1}{(1 - e^{-k\tau})(1 - e^{-k_a \tau})}$

X_0 给药剂量, F 吸收系数, X_a 吸收部位可吸收的药量, k_a 吸收速度常数, n 给药次数, τ 给药间隔时间, R 蓄积系数

2. 多剂量给药 **稳态** 血药浓度

给药次数 n , 稳态血药浓度或坪浓度 C_{ss} 或 C_{∞} , 稳态时的最大和最小浓度常分别简写成 $C_{ss}^{\max}$ 和 $C_{ss}^{\min}$ 。

3. **平均** 稳态血药浓度

重复给药达稳态后, 在一个给药间隔时间内, 血药-时曲线下面积除以给药间隔时间 τ 的商值, 它常用符号 C_{av} 表示。

4. 多剂量给药的 **波动度**

多次给药达到稳态后, 血药浓度在一定范围内波动, 其波动程度通常可以用 **波动度** (DF) 表示。波动度是指稳态时峰浓的百分比。

5. 多剂量给药体内药量的 **蓄积**

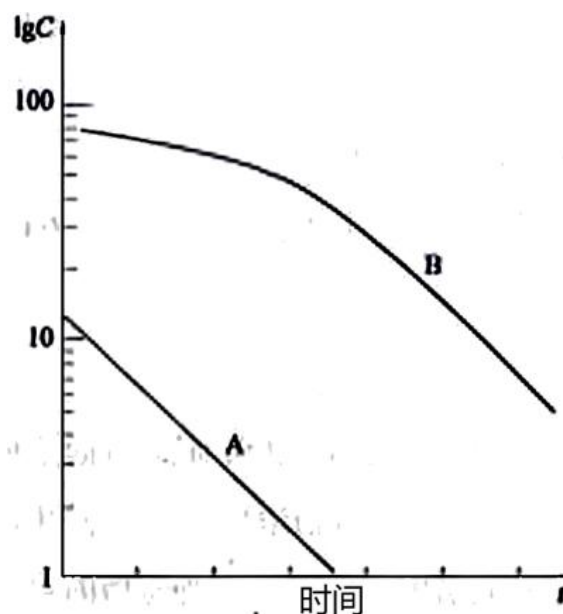
多剂量给药时, 如果第 2 次给药前体内药量尚未清除完全, 则重复给药会使药物在体内产生蓄积, 当达到稳态时, 则体内蓄积量保持一个定值。不同药物在体内蓄积程度不同, 蓄积程度用 **蓄积系数** (R) 表示。又称蓄积因子或积累系数, 表示为 **稳态最小血药浓度** $C_{ss}^{\min}$ 与 **第一次给药后的最小血药浓度** $(C_1)_{\min}$ 的比值。

$$R = \frac{C_{\min}^{ss}}{(C_1)_{\min}} \quad R = \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

二、非线性药动学

1. 非线性药动学的特点

- (1) 药物的消除不呈现一级动力学特征, 即消除动力学非线性。
- (2) 剂量增加时, 消除半衰期延长。
- (3) AUC 和平均稳态血药浓度与剂量不成正比。
- (4) 其他可能竞争酶或载体系统的药物, 影响其动力学过程。



2. 非线性药动学的识别: 不成线性, 不成比例

常用识别方法: 静脉注射高、中、低三个剂量, 得到各剂量的血药浓度-时间数据, 按如下方法识别:

- (1) 通过 $\log C-t$ 图形进行观察, 若 $\log C-t$ 曲线呈明显的上凸形状时, 可视为非线性药动学。
- (2) 不同剂量的血药浓度-时间曲线相互不平行, 表明在该剂量范围内可能为非线性动力学过程。
- (3) 以剂量对相应的血药浓度进行归一化, 以单位剂量下血药浓度对时间作图, 所得的曲线如明显不重叠, 则可能存在非线性过程。
- (4) AUC 分别除以相应的剂量, 如果所得比值明显不同, 则可能存在非线性过程。
- (5) 将每个剂量的血药浓度-时间数据按线性动力学模型处理, 若所求得的动力学参数 ($t_{1/2}$ 、 k 、 Cl 等) 明显地随剂量大小而改变, 则可能存在非线性过程。

3. 非线性药动学方程

非线性药动学用米氏方程 Michaelis-Menten 方程表征。米氏方程基于药物在酶或载体参与下进行体内转运或消除过程。

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m \cdot C}{K_m + C}$$

V_m 为药物消除过程的理论最大速度;

K_m 为 Michaelis, 简称米氏常数

三、统计矩分析在药动学中的应用

(一) 统计矩分析的基本原理与特点

统计矩分析是一种非房室分析方法, 是根据统计矩原理研究药物在体内吸收、分布、代谢及排泄过程, 它不受房室模型的限制, 不必考虑药物的体内房室模型特征, 其分析结果更加客观。

统计矩原理源于概率统计理论。适用于任何房室模型, 故为非房室分析。

(二) 零阶矩、一阶矩、平均滞留时间及临床意义

1. 零阶矩: 血药浓度-时间曲线下面积 ($AUC_0 - \infty$)。
2. 一阶矩: 时间与血药浓度的乘积-时间曲线下的面积 (AUMC), 即以 $t \cdot C$ 对 t 作图, 所得的曲线下面积。

3. **平均滞留时间 (MRT)** :所有药物分子在体内滞留的平均时间, 即单次给药后所有药物分子在体内滞留时间的平均值, 经过数学推导, 药物在体内的 MRT 等于其一阶矩和零阶矩的比值 **MRT=AUMC/AUC**。

$$MRT_{iv}=t_{0.632}$$

$$t_{1/2}=0.693MRT_{iv}$$