

# 药物代谢动力学的研究进展

郭晔，陈建平，成日青，齐和日玛，徐长进，王来兵，马岚，塔娜，郭慧卿\*

内蒙古医科大学药学院，内蒙古 呼和浩特

收稿日期：2023年11月28日；录用日期：2024年1月26日；发布日期：2024年2月5日

## 摘要

药物代谢动力学是药理学和生物药剂学学科中的重要研究内容，已成为制备药物新制剂必须研究的部分。本文通过查阅近年来国内外相关文献，对药物代谢动力学的参数、药物应用的药动学基础和研究方法进行了综述。

## 关键词

药物代谢动力学，参数，药动学基础

# Research Progress in Pharmacokinetics

Ye Guo, Jianping Chen, Riqing Cheng, Qiherima, Changjin Xu, Laibing Wang, Lan Ma, Tana, Huiqing Guo\*

School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Nov. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 26<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 5<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Pharmacokinetics is an important research content in the disciplines of pharmacology and bio-pharmaceutics, and it has become a necessary research section for preparing new drug formulations. This paper reviews the parameters of pharmacokinetics, pharmacokinetic basis of drug application and research methods by reviewing relevant literatures at home and abroad in recent years.

## Keywords

Pharmacokinetics, Parameters, Pharmacokinetic Basis

\*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

研究药物在体内吸收、分布、代谢和排泄不同过程中浓度的变化，并根据药物变化的情况确定药物应制备成的制剂类型与机体和药物相互作用关系的一门学科称为生物药剂学[1]。药物代谢动力学主要研究机体对药物的作用[2]，根据药物在体内吸收、分布、代谢和排泄过程中浓度的变化，计算相关的药代动力学参数，从宏观角度体现药物在体内的变化情况。生物药剂学和药物代谢动力学相互依存，共同发展，在不断的融合中，两者合为一门学科称为生物药剂学与药物代谢动力学。利用药物代谢动力学参数可以推算出给药剂量和给药时间，还可以根据其分析体外药物的动力学特点。通过阅读近年来国内外相关研究文献，本文将对药动学参数、药物应用的药动学基础和研究方法进行综述。

## 2. 药物代谢动力学参数

血药浓度的高低取决于药物的吸收、分布和消除。常以药物代谢动力学参数表示药物在体内随时间的变化情况。药物代谢动力学参数主要包括生物利用度( $F$ )、表观分布容积( $V_d$ )、半衰期( $t_{1/2}$ )和药时曲线下面积(AUC)等。

生物利用度是指药物有效成分从药物剂型中释放并被吸收后，药物被利用的速度和程度[3]。药物溶解度、油水分配系数(logP)是药物重要的物理化学参数，其影响着生物利用度[4]。影响药物吸收程度的因素包括药物平衡溶解度和制剂中药物的释放度[5]。为了提高生物利用度，常采用药剂学手段，将药物制备成脂质体[6]、纳米粒[7]、固体脂质纳米粒[8]、胶束[9]等剂型。Dana 等[10]将安全范围窄、水溶性低的硒制备成了纳米硒粒子(SeNPs)。SeNPs 可降低硒的毒性，提高硒的生物利用度。百里醌(Tq)溶解性差、生物利用度低限制了其在临幊上对肿瘤的治疗，Ebrahimian 等[11]将人脂肪组织来源的间充质干细胞分泌体与百里醌合并使用，评估其在人乳腺癌细胞(MCF7)和小鼠成纤维细胞(L929)的包封效率、体外细胞摄取和细胞毒性(Tq@EXOs)，结果发现，将 Tq 加到外泌体中，包封效率显著提高约 60%。MTT (四甲基偶氮唑盐)比色法结果显示 Tq@EXOs 能有效降低 MCF7 的细胞活力，且对 L929 不产生明显的细胞毒性。将 Tq 加载到外泌体中，不仅提高了 Tq 的生物利用度，还为向癌细胞传递药物提供了一个有价值和安全的平台。

描述体内药物分布常引入表观分布容积( $V_d$ )，虽然  $V_d$  没有生理学意义，也不代表人体内真实的体液体积，但它与药物在体内的分布相关，可将血液药物浓度与体内药物总量联系起来，从而表示药物在体内的分布情况。噬妥单抗(ADC)是一种抗体 - 药物偶联物，用于治疗实体瘤。Gibiansky 等[12]以 ADC-微管干扰剂单甲基奥瑞他汀模型描述静脉注射 ADC 后 ADC 的浓度，研究了 ADC 在治疗局部晚期和/或转移性实体肿瘤时的群体药代动力学。该研究建立了群体药代动力学模型，评估了 ADC 药代动力学特征。结果表明，ADC 的非特异线性清除率为  $1.42 \text{ L}/\text{d}$ ，表观分布容积为  $3.10 \text{ L}$ 。Fu 等[13]通过建立群体药代动力学模型描述慢性肾病患者 CYP3A 活性的变化，评估了甲状腺激素对慢性肾病患者 CYP3A 的影响。实验收集了 157 例患者 612 个浓度的硝苯地平(典型 CYP3A 底物)的药代动力学数据，采用非线性混合效应模型分析药代动力学数据。结果发现，硝苯地平的药代动力学符合零级吸收、一级消除的单室模型，表观清除率为  $49.61 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ ，表观分布容积为  $2300.26 \text{ L}$ 。

药物半衰期( $t_{1/2}$ )是指药物在体内浓度减少一半所需的时间，常用作衡量药物消除速度[14]。药物半衰

期与药物本身具有的理化性质有关，也与人体器官和组织消除药物的能力有关。 $t_{1/2}$  是给药的基本参考依据，临幊上合理用幊常根据药物的  $t_{1/2}$  进行。Kim 等[15]发现前胡香豆素 III 的结构异构体前胡香豆素 IV 合成率更高，具有与前胡香豆素 III 相当的强抗聚集活性。在前胡香豆素 IV 药代动力学分析中，大鼠口服前胡香豆素 IV 表现出大约 97 min 的半衰期和 10% 的生物利用度。

药时曲线下面积(AUC)大小反映了人体对药物的吸收和利用程度。AUC 越大，说明人体吸收药物越完全，因此它是一个用来评价药物制剂生物利用度和生物等效性的重要参数。薛源等[16]绘制了咪唑立宾的药时曲线并得出药时曲线下面积( $AUC_{0-t}$ )，并采用 S 形最大效应( $E_{max}$ )模型研究其有效性与  $AUC_{0-t}$  的相关性。给药后不同时间点采用单点预测测定血药浓度估算出口服咪唑立宾的有效性和  $AUC_{0-t}$  的相关性较好。S 型  $E_{max}$  模型显示  $AUC_{0-t}$  的增加能够提高患儿肾病综合征的复发改善率，且  $AUC_{0-t}$  的增加降低了患儿尿蛋白水平。Zhou 等[17]采用单因素分析评价了万古霉素药动学/药效学参数与治疗疗效或万古霉素肾毒性的相关性。通过受试者工作特征曲线分析确定 24 h 内浓度 - 时间曲线阈值下的万古霉素面积，曲线显示  $AUC_{0-t} < 537.18 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$  是预测万古霉素相关肾毒性的合适浓度点。Zhao 等[18]探讨了中国成年患者肾清除率(ARC)与万古霉素 PK/PD (药代动力学/药效学)指标的关系。即通过浓度 - 时间曲线下面积与最低抑制浓度之比判断 ARC 患者出现万古霉素 PK/PD 亚治疗指标( $P < 0.001$ )难易程度。

### 3. 药物应用的药动学基础

研究体内不同过程中药物的变化，可以为筛选新药、设计药物剂型、评价制剂及在临幊上合理用幊等提供重要的科学依据[19][20][21]。隔室模型是典型的药物代谢动力学模型，其中单室模型是药动学隔室模型之一，即认为药物进入体循环后，迅速分布到全身组织和器官，并且在血液、体液及组织液之间很快达到平衡。但实际上由于体内各组织、器官的血流速度不同，药物在其中达到分布平衡所需时间也不同，因此用多室模型来描述药物在体内的过程更准确[22]。

#### 3.1. 单室模型的药动学

药物在体内分布很快达到平衡，多数是以单室模型拟合。根据给药方式的不同，单室模型又分为单室模型血管外给药(口服给药、肌肉注射或皮下注射、透皮给药、粘膜给药)[23]和单室模型静脉给药(静脉注射和静脉滴注[24])。许多学者在研究药物的药代动力学时得出的结论都是以单室模型描述该药物药动学为最好，单室模型描述药动学可以得到药物治疗剂量和影响药物作用因素，如下表 1 所示。

以单室模型考察药物的药动学时有一定的局限性。事实上，当药物进入体循环后，由于体内各器官和组织血流速度不同，药物随血液分布到各组织器官快慢就不同，因此，药物代谢动力学完全符合单室模型的药物是不存在的。有些药物在体内分布达到平衡所需时间相对较短，为了计算药动学参数方便，故以单室模型拟合其体内过程。

**Table 1.** A one-compartment model drugs  
**表 1.** 单室模型药物

药物名称	治疗疾病/实验数	给药方式	测得相关参数	意义
他克莫司	儿童造血干细胞移植/84 人	静脉给药 口服给药	吸收系数( $K_a$ ) $4.48 \text{ h}^{-1}$ ，清除率( $CL$ ) $2.42 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ， $V_d$ $79.6 \text{ L}$ ， $F$ 19%	得到治疗该病药物范围 $5\sim15 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ [25]
西尼莫德	多发硬化症/476 人	口服给药	吸收率常数( $K_a$ ) $0.38 \text{ h}^{-1}$ 、清除率( $CL/F$ ) $3.17 \text{ L/h}$ 、表观分布容积( $V/F$ ) $112.70 \text{ L}$	为精准用药提供参考[26]

续表

阿米舒比利	精神分裂症/921人	口服给药	表观分布容积 645 L、表观清除率 60.5 L·h <sup>-1</sup> 、吸收速率常数 0.106 h <sup>-1</sup>	为指导中国精神分裂症患者的个体化给药提供了定量框架[27]
多拉韦林	艾滋病/174人	口服给药	$K_a$ 1.9 h <sup>-1</sup> , CL 3.48 L/h, V 75.2 L	确定影响多拉韦林清除率的协变量: CYP3A4 和年龄[28]
伏立康唑	血液病儿童侵袭性真菌感染/91人	静脉给药 口服给药	$K_a$ 1.19 h <sup>-1</sup> , CL 7.35 L/h, V 376 L	实现伏立康唑剂量个体化[29]
利福平	结核病/879人	口服给药	$K_a$ 1.52 h <sup>-1</sup> , 表观分布容积( $V_d/F$ ) 36.5 L	进行治疗药物监测并调整个人剂量[30]
利伐沙班	深静脉血栓形成(DVT)/60人	口服给药	$K_a$ 0.617 h <sup>-1</sup>	建立适合 DVT 患者的剂量指南[31]
泊沙康唑	肺移植/32人	口服给药	吸收速率常数( $K_a$ ) 0.8 h <sup>-1</sup> 、清除率(CL/F) 8.8 L/h、表观分布容积 386.35 L	优化给药剂量[32]
特立齐酮	结核病/107人	口服给药	吸收率常数( $K_a$ ) 1.54 h <sup>-1</sup> 、清除率 0.474 L/h、表观分布容积(V/F) 7.68 L	优化给药[33]
螺内酯	慢性心力衰竭、腹水、水肿/23人	口服给药	清除率 47.7 L/h, 半衰期 2.1 h	描述两岁以下患有慢性心力衰竭、腹水和/或水肿的婴儿的螺内酯的药动学图谱[34]
克林霉素	骨和关节感染/124人	静脉给药	清除率 10.9 L·h <sup>-1</sup>	确定与利福平联合用药以达到血浆克林霉素浓度的每日克林霉素计量为至少连续输注 4200 mg/天[35]
利奈唑胺	感染性心内膜炎/62人	口服给药	$K_a$ 2.22 h <sup>-1</sup> , CL 2.81 L/h, V 30.4 L	以量化利福平联合治疗效果, 调整剂量对利福平进行补偿[36]

### 3.2. 双室模型的药动学

多数药物在体内各组织器官达到平衡所需时间较长。基于单室模型的缺点, 常采用双室模型进行拟合反映药物在体内分布。由于药物对各组织亲和力不同和各组织血流速度快慢不同, 导致不同组织中药物含量不同。双室模型顾名思义就是有两室组成, 其中一室称为中央室, 是由血流速度较快的组织和血液系统组成, 某些组织器官血流速度快, 药物随血流速度的分布就会加快; 另一室称之为周边室, 是由血流速度较慢的组织器官组成。

通过建立双室药动学模型并计算相关药动学参数可知影响药物药动学的因素, 同时对制定和调整整个体用药方案, 保证药物治疗的有效性和安全性有重要意义。符合双室模型药物如表 2 所示。

## 4. 药物代谢动力学的研究方法

血药浓度法从其字面意思可知, 即测定血液中药物的浓度, 然后根据所得浓度数据绘制得药物 - 时间曲线, 从而确定药物在体内的药动学模型, 说明药物在体内的变化。生物效应法是主要研究药物药理

效应，主要包括药理效应法，药物累积法和微生物指标法等。随着研究人员对药物代谢动力学的不断认识，药代动力学越来越多的被应用到实验过程中。上述两种方法是研究药物代谢动力学的常用方法[47]。

**Table 2. A two-compartment model drugs**  
**表 2. 双室模型药物**

药物名称	治疗疾病/ 实验数	给药方式	测得相关参数	意义
依曲珠单抗	中重度活动性溃疡性结肠炎 /1447 人	静脉给药 皮下注射	$K_a$ 0.193/天, CL 0.260 L/天, 生物利用度 $F$ 71.2%	确定影响依曲珠单抗药动学的变量：体重、白蛋白[37]
长春新碱 (VCR)	肿瘤/90 人	静脉给药	药时曲线下面积 41.78 (ng·hr)/mL, $C_{max}$ 57.44 ng/mL	优化癌症患者 VCR 治疗[38]
	结核病/217 人/成人		中央或血浆室表观体积 $V_1$ 21.2 L, 外周室表观体积 $V_2$ 125.8 L, 吸收速率常数 $K_a$ 0.68 h <sup>-1</sup>	优化异烟肼暴露对改善结核病治疗效果，模拟剂量预测中国结核病患者的目标实现情况 [39]
异烟肼(INH)	结核病/363 人/成人	口服给药	中央或血浆室表观体积 $V_1$ 16.5 L, 外周室表观体积 $V_2$ 36.8 L, 吸收速率常数 $K_a$ 1.21 h <sup>-1</sup>	确定韩国患者最佳的 INH 给药方案分别为每日一次 400 mg、300 mg 和 200 mg 的快速、中效和慢效乙酰化剂[40]
	结核病/100 人/儿童		中央或血浆室表观体积 $V_1$ 3.78 L, 外周室表观体积 $V_2$ 15.3 L	10 mg/kg/天的异烟肼(世卫组织目前推荐的剂量)足以在快速和慢速乙酰化患者中维持高于半数有效量(EC50)的稳态血浆和脑脊液暴露[41]
达巴万星	亚急性和/或慢性传染病/69 人	静脉给药	$V_1$ 6.14 L, $V_2$ 9.52 L, CL 0.029 L/h	确定长期治疗试验给药方案 [42]
帕博西尼	乳腺癌/44 人	口服给药	中心表观分布体积 $V_c/F$ 2800 L, 周围表观分布体积 $V_p/F$ 704 L, $K_a$ 0.8 h <sup>-1</sup> , CL 67 L·h <sup>-1</sup>	对给药方案进行个性化，以降低帕博西尼减少中性粒细胞的毒性[43]
利来替尼	肝细胞癌/186 人	口服给药	中央室表观容积 $V_c/F$ 145 L, 外周室表观容积 $V_p/F$ 4.43 L, 表观清除率 CL/F 129 L·h <sup>-1</sup> , $K_a$ 7.1 h <sup>-1</sup>	确定利来替尼药代动力学的结构[44]
磷霉素	抗感染/300 人	静脉给药	中央室容积 18.20 L, 外周室容积 20.80 L, 肾脏和室间清除率分别为 0.26 L/h 和 5.08 L/h	预测个体患者的血浆浓度和指导给药方案[45]
头孢吡肟	脓毒症/120 人	静脉给药	中央室分布体积 $V_1$ 为 15.6 L, 周围室分布体积 $V_2$ 为 10.6 L, 清除率 CL 7.84 L·h <sup>-1</sup>	确定描述头孢吡肟清除率的最佳肾小球滤过率方程[46]

#### 4.1. 血药浓度法

测定血药浓度是药动学最常用、最准确的方法，适用于分析活性成分确定的药物。该方法首先取服药后动物血样，经处理除去血浆中的蛋白质后，采用相应检测方法测定血清中药物含量，对数据进行处理，然后确定该药物的动力学模型并计算其参数，即得药时曲线。

谭银丰等[48]测定了芦荟苦素经静脉注射( $3.35 \text{ mg/kg}$ )和灌胃( $16.75 \text{ mg/kg}$ )后  $10 \text{ h}$  内芦荟苦素的入血浓度。其中测定两种给药方式后血浆中药物浓度采用液 - 质法(LC-MS/MS 法)，并计算相关药动学参数，研究结果表明静脉注射和灌胃两种给药方式所得的主要动力学参数分别为峰浓度  $c_{\max}$  ( $10693.3 \text{ ng/mL}$  和  $223.3 \text{ ng/mL}$ )， $t_{1/2}$  为  $2.45 \text{ h}$  和  $3.33 \text{ h}$ ，药时曲线下面积  $AUC_{0-24 \text{ h}}$  为  $4190.6 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$  和  $1210.1 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ， $AUC_{0-\infty}$  为  $4226 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$  和  $2352.8 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ，从芦荟苦素在血浆中的药动学参数可得出该药口服绝对生物利用度为  $11.13\%$ ，该法可有效测定血浆中芦荟苦素浓度及其体内药物动力学过程，成功建立测定芦荟苦素血药浓度的方法。

陈君等[49]为协助优化临床伏立康唑给药方案，促进伏立康唑临床上的合理使用建立了超高效液相色谱法测定该药在人血清中的浓度，研究结果表明，伏立康唑浓度高于  $5.0 \mu\text{g/mL}$  患者出现药物不良反应，4 例患者药物浓度高于  $5.0 \mu\text{g/mL}$ ，其中 2 例出现不良反应，2 例未出现，可能与个体差异有关。患者 1 在第 5 天出现兴奋、心率加快不良反应。患者 7 第 30 天出现精神异常、胡言乱语的不良反应。针对长期使用伏立康唑的患者应定期监测血药浓度，在出现一系列问题时应再次测定浓度，这对提高伏立康唑治疗效果和预防不良反应十分重要。在治疗深部真菌感染时，由于低血药浓度的伏立康唑在体内均有分布而影响治疗效果，因此，必需掌握更加准确的个体化治疗。超高效液相色谱法操作简单、检测迅速、低成本，可用于临床检测伏立康唑血药浓度，为临床治疗提供指导和参考。

王石健等[50]检测人血清中替考拉宁浓度时发现采用高效液相色谱法(HPLC 法)测血样药物浓度操作简单，检测准确，可用于监测临床血药浓度和指导合理用药。测定 31 例患者替考拉宁血药谷浓度时发现达标率仅为  $41.9\%$ ，达标率低，所以有必要进行血药浓度监测，这对调整给药方案至关重要。HPLC 法测得人血清中替考拉宁血药浓度线性范围为  $4\sim100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，该法操作简单，准确，可用于该药在临床中血药浓度监测并作出给药方案调整，以提高替考拉宁治疗效果，减少不良反应。

## 4.2. 生物效应法

服用药物后，由于药物本身性质的不同进入血中的药量也有所差别。有些药物入血浓度较低，使得无法用常用方法测定其在体内的浓度。对于复方制剂，成分复杂，因此单独测定一种或有限测定几种成分来体现复方制剂在体内变化是不可能的。生物效应法可用于研究更复杂制剂的药物代谢动力学过程，包括药理效应法、药物累积法和微生物指标法。

### 4.2.1. 药理效应法

药理效应法是药代动力学研究方法之一，该法以中药作用强度为度量，包括量 - 效关系和时 - 效关系。有效剂量半衰期法是以中药的药理作用为标准，先得到中药的剂量 - 效应关系(D-E)和时间 - 效应(T-E)关系，再根据剂量 - 时间关系(D-T)将时间 - 效应关系(T-E)中的效应(E)转化成效应相关量，从而得到时间 - 剂量关系(T-D)，即绘制相应的曲线，建立模型和计算药代动力学相关参数。

范晓等[51]以小鼠热板镇痛效应和大鼠肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )抑制率为评价指标用药理效应法考察了青风藤的药动学，测定最大剂量  $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  下不同时间点青风藤碱透皮贴剂对小鼠痛阈净升率和大鼠炎症因子 TNF- $\alpha$  抑制率，并分别考察量效关系并绘制体存量 - 时间曲线，计算相应药动学参数，研究表明青风藤碱透皮贴剂给药后镇痛效应和抗炎效应呈现先上升后下降的趋势，在  $9 \text{ h}$  时痛阈净升率和 TNF- $\alpha$  抑制率达最高，分别为  $317.26\%$  和  $47.66\%$ ，相应的在小鼠和大鼠体内的体存量 - 时间曲线也呈现先上升后下降的趋势，在  $9 \text{ h}$  ( $t_{\max}$ ) 时体存量达到最大，分别为  $247.60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  和  $179.09 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ( $c_{\max}$ )。青风藤在小鼠和大鼠体内药动学呈现非房室模型，线性动力学特征峰浓度较高，达峰时间较长，在体内青风藤释放速率得到了较好的控制，从而延长了青风藤作用时间。

崔明宇等[52]以谷胱甘肽过氧化物酶活力升高率为指标,药理效应法测定低、中、高三个剂量组蓬子菜总黄酮口服给药后的药物动力学参数,结果显示三个剂量组在2 h ( $T_{max}$ )时谷胱甘肽过氧化物酶活力升高率为最高,分别为14.31%,19.03%和21.70%,相应的体存量为最大值(34.04 mg/kg、74.83 mg/kg和117.63 mg/kg)。蓬子菜总黄酮药动学过程符合二室模型,主要药动学参数分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ )分别为1.23 h, 0.93 h和0.97 h,消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )分别为11.84 h, 12.06 h和16.51 h,  $t_{1/2\beta} > t_{1/2\alpha}$ ,表明蓬子菜总黄酮在体内分布快,消除慢,起效快,作用时间长,测得的药动学参数对于临床用药具有指导意义。

#### 4.2.2. 药物累积法

对于成分不明或多种成分的中药来说,使用药物累积法能更好地研究药物的药物代谢动力学。

黄芳等[53]使用该法测定两种不同马钱子粉末(普通粉和超细粉)的药动学参数,结果表明普通粉和超细粉马钱子符合一室模型,动力学参数达峰时间为1.2967 h和0.3072 h,达峰浓度为131.2236 mg/kg和176.5306 mg/kg,清除率为0.1054 s和0.2108 s,从药动学参数可知,超细马钱子粉在体内被吸收利用的速度快,使得体内达到最低有效血药浓度所需时间较短,而能快速产生药效。超细马钱子粉的使用可以减少药材的使用量,降低药物毒副作用,为临床使用提供参考。

#### 4.2.3. 微生物指标法

测定抗菌药物效价时常用微生物指标法,其主要原理是抗菌药物对琼脂培养皿中的细菌产生抑制,形成抗菌圈,在有限的抗菌药物浓度下,产生的抗菌圈直径的大小和药物浓度的对数值关系呈直线,选择合适的菌株测定抗菌药物的浓度,根据药物代谢动力学原理确定房室模型,计算药物的药动学参数。

杨季菱等[54]通过测定头孢克洛血药浓度比较了高效液相色谱法和微生物法的差异性,发现这两种方法均可对头孢克洛血药浓度进行测定,药动学模型都符合一室模型。两种方法相比,微生物法测药浓度时,对样品不需要预先进行处理,可以直接点样,同时,测定血药浓度仪器简单,满足药物浓度测定只需少量的血即可。张莉蓉等[55]测定人体血浆中氧氟沙星的浓度同样采用了上述两种方法,结果发现这两种方法测得的精密度和回收率基本一致,均可作为测定氧氟沙星浓度的常用方法,药动学模型都符合二室模型。但为了较灵敏检测到血液中氧氟沙星浓度仍需选择HPLC法,该法重现性好且快速,但样品需要预处理,且预处理的方法对血药浓度影响较大,需专业仪器设备,对操作要求严格。测定氧氟沙星血药浓度采用微生物法时,不需要对样品提前预处理,所需仪器要求简单,微量采血(100 μL)即可满足药物浓度测定,而且微生物法直观反映药效,是一种测定抗菌药物血药浓度的有效方法。

### 5. 结语

近年来,药物代谢动力学的研究备受关注,该方法是研究机体对药物作用机制的有效手段。同时,通过药物代谢动力学研究可以分析药物药效物质基础、剂型改变、新药研发,从而指导临床用药。从目前的研究前景来看,药物代谢动力学还可以联合药物分析、血清药理学等学科进行科学的研究,从而使药物代谢动力学在医药领域发挥更广阔的作用。

### 基金项目

内蒙古自然科学基金面上项目(项目编号2019MS02001)。

### 参考文献

- [1] 郑杭生,程碧欣,朴寄纲,等.基于生物药剂学与药物动力学知识链的课程思政元素挖掘[J].药学教育,2023,39(1): 26-30. <https://doi.org/10.16243/j.cnki.32-1352/g4.2023.01.004>
- [2] 田锁燕,贾国香,胡静雯,等.基于生理学的药动学/生物药剂学模型在中药药动学研究中的应用进展[J].中草

- 药, 2023, 54(20): 6903-6912. <https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2023.20.033>
- [3] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020. <https://db2.ouryao.com/yd2020/view.php?id=f3bd4333ab>, 2023-12-01.
- [4] 张远冬, 高健美, 龚其海. 超高效液相色谱-串联质谱法测定不同 pH 值溶液中三叶苷平衡溶解度和表观油水分配系数[J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1242-1246. <https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2021.09.015>
- [5] 曹麒麟, 韩晓璐, 高静, 等. 提高难溶性药物生物利用度的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2021, 35(4): 352-356. <https://doi.org/10.16751/j.cnki.2095-4646.2021.04.0352>
- [6] Wen, C.J., Chiang, C.F., Lee, C.S., et al. (2022) Double Nutri (Liposomal Encapsulation) Enhances Bioavailability of Vitamin C and Extends Its Half-Life in Plasma. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **18**, 922-927. <https://doi.org/10.1166/jbn.2022.3274>
- [7] Xing, Y., Li, X., Cui, W., et al. (2022) Glucose-Modified Zein Nanoparticles Enhance Oral Delivery of Docetaxel. *Pharmaceutics*, **14**, Article No. 1361. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071361>
- [8] Kamran, M., Khan, M.A., Shafique, M., et al. (2022) In-Vivo Formulation Design, Characterization and Assessment of Cefixime Loaded Binary Solid Lipid Nanoparticles to Enhance Oral Bioavailability. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **18**, 1215-1226. <https://doi.org/10.1166/jbn.2022.3313>
- [9] Ke, Z., Shi, J., Cheng, Z., et al. (2022) Design and Characterization of Gambogic Acid-Loaded Mixed Micelles System for Enhanced Oral Bioavailability. *Pharmaceutical Development and Technology*, **27**, 695-701. <https://doi.org/10.1080/10837450.2022.2107012>
- [10] Dana, P., Pimpha, N., Chaipuang, A., et al. (2022) Inhibiting Metastasis and Improving Chemosensitivity via Chitosan-Coated Selenium Nanoparticles for Brain Cancer Therapy. *Nanomaterials (Basel)*, **12**, Article No. 2606. <https://doi.org/10.3390/nano12152606>
- [11] Ebrahimian, M., Hashemi, M., Etemad, L., et al. (2022) Thymoquinone-Loaded Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome as an Efficient Nano-System against Breast Cancer Cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **25**, 723-731.
- [12] Gibiansky, L., Passey, C., Voellinger, J., et al. (2022) Population Pharmacokinetic Analysis for Tisotumab Vedotin in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, **11**, 1358-1370. <https://doi.org/10.1002/psp4.12850>
- [13] Fu, C., Pei, Q., Liang, W., et al. (2022) Population Pharmacokinetic Modelling for Nifedipine to Evaluate the Effect of Parathyroid Hormone on CYP3A in Patients with Chronic Kidney Disease. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 2261-2274. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S362607>
- [14] 马中兴. 浅谈药物半衰期与合理用药[J]. 中国医药指南, 2015, 13(33): 286-287. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2015.33.229>
- [15] Kim, H., Maeng, H., Kim, J.H., et al. (2022) Synthetic Peucedanocoumarin IV Prevents  $\alpha$ -Synuclein Neurotoxicity in an Animal Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8618. <https://doi.org/10.3390/ijms23158618>
- [16] 薛源, 赵宇蕾, 齐谢敏, 等. 有限采样法估算肾病患儿口服咪唑立宾药时曲线下面积模型的建立与验证[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(9): 968-973. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.09.014>
- [17] Zhou, B., Xiong, W., Bai, K., et al. (2022) Clinical Application Value of Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Children Treated in the Pediatric Intensive Care Unit. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 867712. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.867712>
- [18] Zhao, J., Fan, Y., Yang, M., et al. (2022) Association between Augmented Renal Clearance and Inadequate Vancomycin Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets in Chinese Adult Patients: A Prospective Observational Study. *Antibiotics*, **11**, Article No. 837. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070837>
- [19] 李瑞, 张青, 辛洪亮. 生物药剂学与药物动力学实验教学改革探讨[J]. 教育教学论坛, 2019, 19(5): 261-262.
- [20] 姜福林, 管宴萍, 陈江英, 等. 基于规范性、溯源性和科学性的药代动力学实验教学改革[J]. 药学教育, 2019, 35(4): 76-79. <https://doi.org/10.16243/j.cnki.32-1352/g4.2019.04.020>
- [21] 梁健钦, 李世杰, 黎芳, 等. 《生物药剂学与药物动力学》实验教学改革的几点思路[J]. 大众科技, 2018, 20(11): 76-78. <https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2023.03.014>
- [22] 何晓明, 杨少坤, 党云洁, 等. 药物动力学双室模型静脉注射给药模拟实验设计[J]. 天津药学, 2020, 32(3): 1-4. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5687.2020.03.001>
- [23] 赵凯悦, 张哲铭, 何朝星, 等. 药物动力学单室模型血管外给药的教学实验设计[J]. 中国现代教育装备, 2021(19): 58-60. <https://doi.org/10.13492/j.cnki.cmee.2021.19.018>

- [24] 张哲铭, 赵凯悦, 何朝星, 等. 药物动力学单室模型静滴给药的模拟实验设计及应用[J]. 现代职业教育, 2021(20): 86-87.
- [25] Liu, X.L., Guan, Y.P., Wang, Y., et al. (2022) Population Pharmacokinetics and Initial Dosage Optimization of Tacrolimus in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 891648. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.891648>
- [26] Chen, C.Y., Xiu, D., Ran, W., et al. (2022) Pharmacokinetic Characteristics of Siponimod in Healthy Volunteers and Patients with Multiple Sclerosis: Analyses of Published Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 824232. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.824232>
- [27] Li, A., Mak, W.Y., Ruan, T., et al. (2023) Population Pharmacokinetics of Amisulpride in Chinese Patients with Schizophrenia with External Validation: The Impact of Renal Function. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1215065. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1215065>
- [28] Thoueille, P., Delarive, L., Cavassini, M., et al. (2023) Population Pharmacokinetic Analysis of Doravirine in Real-World People with HIV. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.22541/au.169782683.33841109/v1>
- [29] Hu, L., Huang, S., Huang, Q., et al. (2023) Population Pharmacokinetics of Voriconazole and the Role of CYP2C19 Genotype on Treatment Optimization in Pediatric Patients. *PLOS ONE*, **18**, e0288794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288794>
- [30] Hoa, P.Q., Kuk, K.H., Jang, T.W., et al. (2023) Population Pharmacokinetic Model of Rifampicin for Personalized Tuberculosis Pharmacotherapy: Effects of SLCO1B1 Polymorphisms on Drug Exposure. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **63**, Article ID: 107034. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107034>
- [31] Li, Z., Yang, S., Hua, Z., et al. (2023) Population Pharmacokinetics of Rivaroxaban in Chinese Deep Vein Thrombosis Patients and the Exposure Simulation for Dosing Recommendation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02798-7>
- [32] Dvořáčková, E., Šíma, M., Zajacová, A., et al. (2023) Dosing Optimization of Posaconazole in Lung-Transplant Recipients Based on Population Pharmacokinetic Model. *Antibiotics*, **12**, Article No. 1399. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091399>
- [33] Van Der Laan, L.E., Garcia-Prats, A.J., McIllemon, H., et al. (2023) Optimizing Dosing of the Cycloserine Prodrug Telzidone in Children with Rifampicin-Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **67**, e0061123. <https://doi.org/10.1128/aac.00611-23>
- [34] Lass, J., Leroux, S., Kōrgvæ, L.T., et al. (2023) Pharmacokinetics of Oral Spironolactone in Infants up to 2 Years of Age. *European Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03599-w>
- [35] Mimram, L., Magréault, S., Kerroumi, Y., et al. (2023) What Clindamycin Dose Should Be Administered by Continuous Infusion during Combination Therapy with Rifampicin? A Prospective Population Pharmacokinetics Study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **78**, 2943-2949. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad335>
- [36] Bock, M., Van Hasselt, J.G.C., Schwartz, F., et al. (2023) Rifampicin Reduces Plasma Concentration of Linezolid in Patients with Infective Endocarditis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **78**, 2840-2848. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad316>
- [37] Moein, A., Lu, T., Jönsson, S., et al. (2022) Population Pharmacokinetic Analysis of Etrolizumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, **11**, 1244-1255. <https://doi.org/10.1002/psp4.12846>
- [38] Van De Velde, M.E., Uittenboogaard, A., Yang, W., et al. (2022) Genetic Polymorphisms Associated with Vincristine Pharmacokinetics and Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology Patients. *Cancers*, **14**, Article No. 3510. <https://doi.org/10.3390/cancers14143510>
- [39] Gao, Y., Davies Forsman, L., Ren, W., et al. (2021) Drug Exposure of First-Line Anti-Tuberculosis Drugs in China: A Prospective Pharmacological Cohort Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 1347-1358. <https://doi.org/10.1111/bcp.14522>
- [40] Cho, Y.S., Jang, T.W., Kim, H.J., et al. (2021) Isoniazid Population Pharmacokinetics and Dose Recommendation for Korean Patients with Tuberculosis Based on Target Attainment Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 1567-1578. <https://doi.org/10.1002/jcph.1931>
- [41] Panjasawatwong, N., Wattanakul, T., Hoglund, R.M., et al. (2020) Population Pharmacokinetic Properties of Antituberculosis Drugs in Vietnamese Children with Tuberculous Meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e00487-e520. <https://doi.org/10.1128/AAC.00487-20>
- [42] Cojutti, P.G., Tedeschi, S., Gatti, M., et al. (2022) Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Dalbavancin for Long-Term Treatment of Subacute and/or Chronic Infectious Diseases: The Major Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Antibiotics*, **11**, Article No. 996. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11080996>

- [43] Courlet, P., Cardoso, E., Bandiera, C., *et al.* (2022) Population Pharmacokinetics of Palbociclib and Its Correlation with Clinical Efficacy and Safety in Patients with Advanced Breast Cancer. *Pharmaceutics*, **14**, Article No. 1317. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071317>
- [44] Wojciechowski, J.S., Purohit, V., Huh, Y., *et al.* (2023) Evolution of Ritecitinib Population Pharmacokinetic Models during Clinical Drug Development. *Clinical Pharmacokinetics*, **62**, 1765-1779. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01318-3>
- [45] Hüppé, T., Götz, K.M., Meiser, A., *et al.* (2023) Population Pharmacokinetic Modeling of Multiple-Dose Intravenous Fosfomycin in Critically Ill Patients during Continuous Venovenous Hemodialysis. *Scientific Reports*, **1**, Article No. 18132. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45084-5>
- [46] Barreto, E.F., Chang, J., Rule, A.D., *et al.* (2023) Population Pharmacokinetic Model of Cefepime for Critically Ill Adults: A Comparative Assessment of eGFR Equations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **67**, e0081023. <https://doi.org/10.1128/aac.00810-23>
- [47] 李兰城. 蒙药药物代谢动力学研究方法的评价[J]. 北方药学, 2013, 10(1): 77-78. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8351.2013.01.075>
- [48] 谭银丰, 孙墨箫, 张蕾, 等. LC-MS/MS 法测定大鼠血浆中芦荟苦素浓度及其药动学研究[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2701-2705. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.03>
- [49] 陈君, 黄春新, 王敏. 超高效液相色谱法测定人血清中伏立康唑血药浓度与临床应用[J]. 海南医学, 2021, 32(2): 173-176. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6350.2021.02.010>
- [50] 王石健, 夏修远. 高效液相色谱法测定人血清中替考拉宁的血药浓度及其应用[J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 95-97. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2021.05.032>
- [51] 范晓, 陈怡莹, 姜婕, 等. 药理效应法测定青风藤碱透皮贴剂的药动学参数[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(3): 391-395. <https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2023.03.014>
- [52] 崔明宇, 张凯, 邢绪东, 等. 药理效应法测定蓬子菜总黄酮在大鼠体内的药动学参数[J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 17-20. <https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.180039>
- [53] 黄芳, 郭立玮, 金万勤. 药物累积法测定普通马钱子粉与超细马钱子粉的表观药动学参数[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001(3): 162-163. <https://doi.org/10.14148/j.issn.1672-0482.2001.03.012>
- [54] 杨季菱, 徐宏平, 丁既鹏. 人血浆中头孢克洛高效液相色谱法与微生物法测定[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005(5): 911-913. <https://doi.org/10.13705/j.issn.1671-6825.2005.05.046>
- [55] 张莉蓉, 程能能, 陈斌艳, 等. 高效液相色谱法与微生物法测定人血浆中氧氟沙星浓度的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2003(4): 201-204. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-7669.2003.04.003>