



第十一章 非线性药物动力学





要求：

- ✓ 1.掌握非线性动力学的定义、特点和识别方法。
- ✓ 2. 熟悉非线性动力学的参数 V_m 与 K_m 的估算方法。
- ✓ 3.了解非线性动力学与线性动力学的清除率、生物半衰期、AUC等参数间的不同点。





主要内容

- 一、非线性药物动力学现象
- 二、非线性药物动力学特点与识别
- 三、非线性药物动力学方程
- 四、血药浓度与时间的关系
- 五、参数的求算



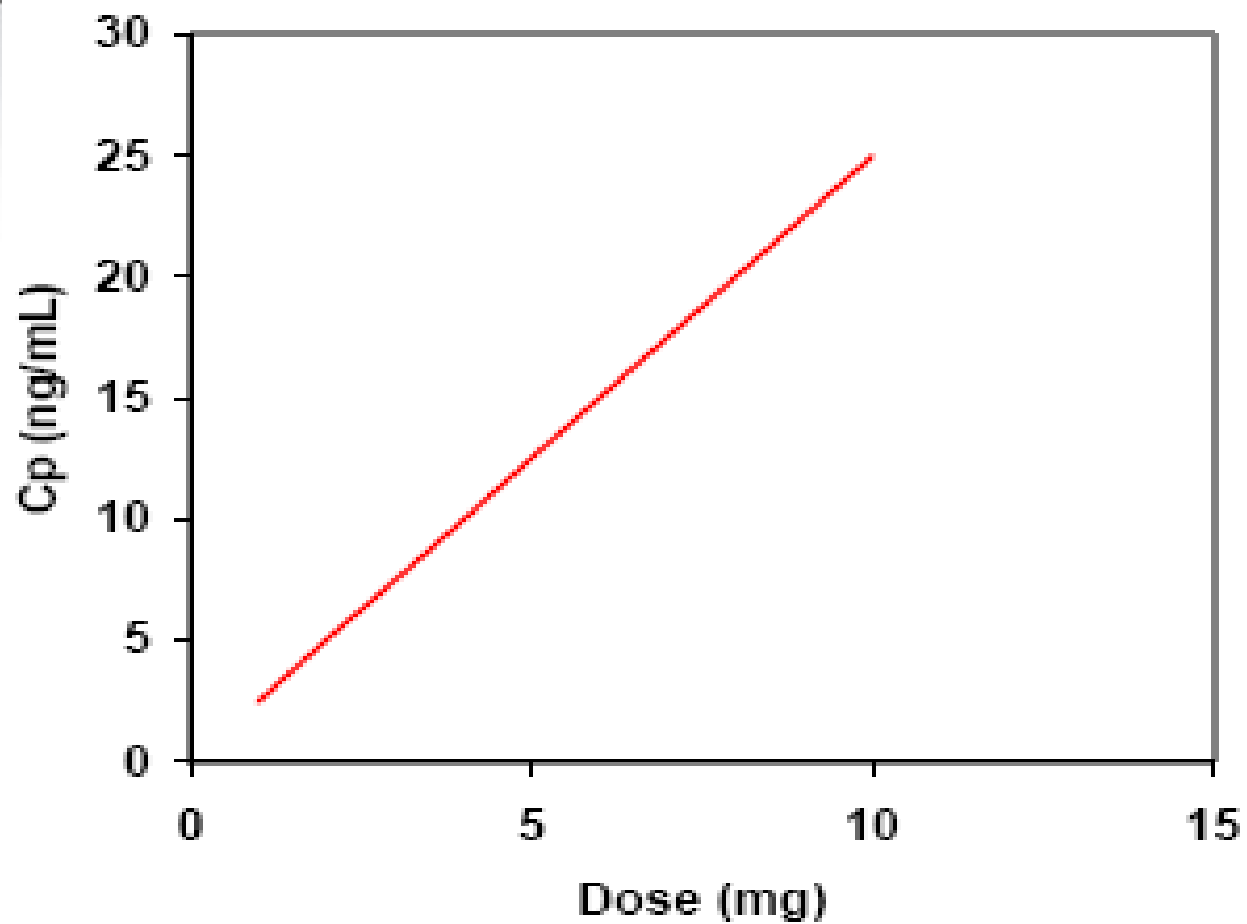


第一节 概述

一、药物体内过程的非线性现象

线性药物动力学的基本特征是血药浓度与体内药物量成正比，药物在机体内的动力学过程可用线性微分方程组来描述。



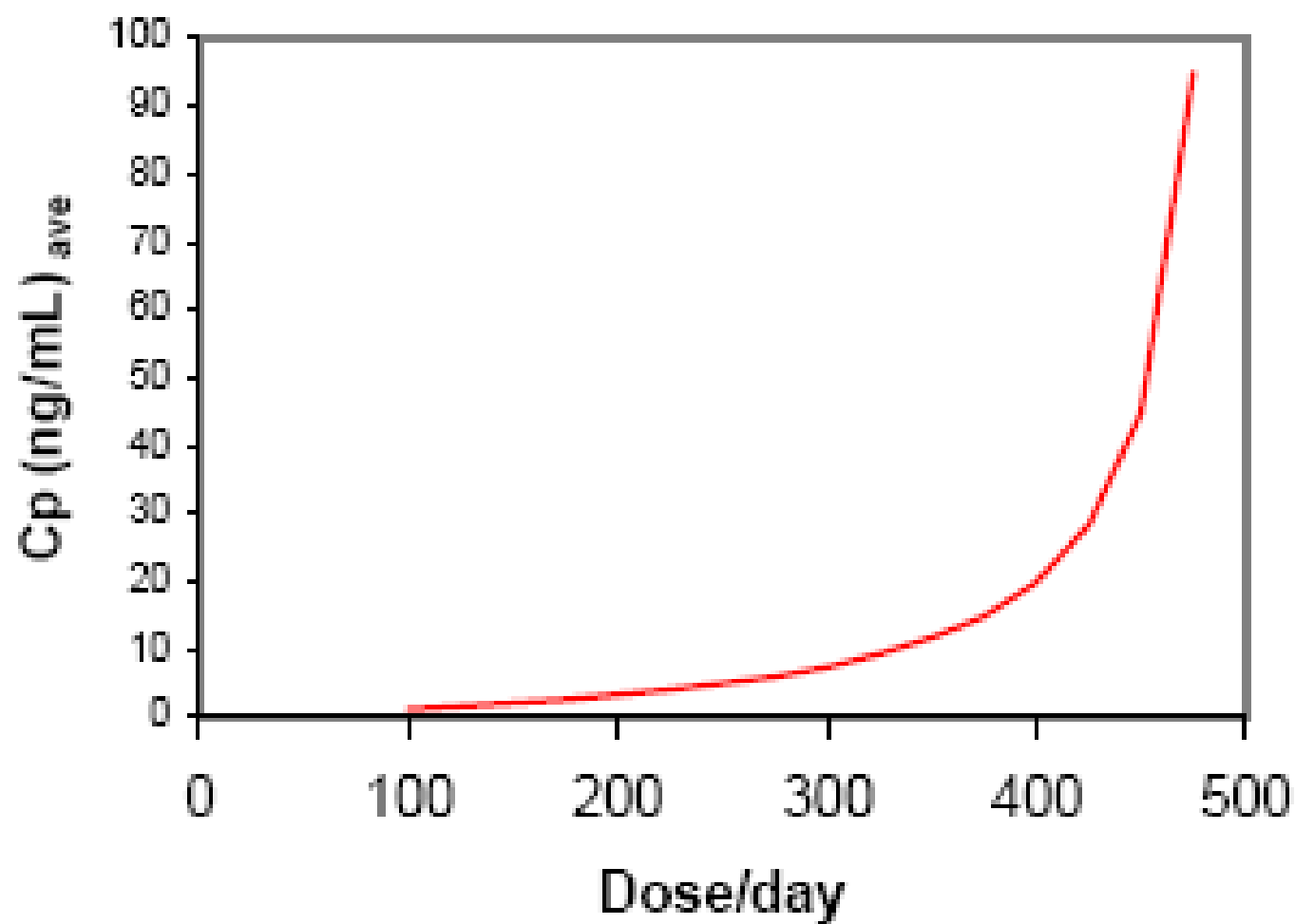




非线性药物动力学：

有些药物在体内的过程(吸收、分布、代谢、排泄)有酶或载体参加,而体内的酶或载体数量均有一定限度,当给药剂量及其所产生的体内浓度超过一定限度时,酶的催化能力和载体转运能力即达饱和,故其动力学呈现明显的剂量(浓度)依赖性。表现为一些药物动力学参数随剂量不同而改变,也称为剂量依赖药物动力学、容量限制动力学或饱和动力学。







如临床上用水杨酸盐:

剂量: $0.5\text{g}/8\text{h} \rightarrow 1.0\text{g}/8\text{h}$

C_{ss} : 1倍 $\rightarrow$ 6倍

达稳态所需时间: 2天 $\rightarrow$ 7天

临床上由于药物非线性动力学所引起的这些问题,
应引起足够的重视, 否则会造成药物中毒。





苯妥英钠治疗癫痫。

苯妥英的血药浓度：10-20ug/ml 治疗所需浓度

20-30ug/ml 出现眼球震颤

30-40ug/ml 出现运动失调

>40ug/ml 出现共济失调和精神症状

当血药浓度在10-18ug/ml时已具有非线性动力学性质。

苯妥英钠：生物利用度增加10%， C_{ss} 增加60%





线性药动学的基本假设

- 吸收速度为零级或一级速率过程
- 与消除相比较，药物分布相很快完成
- 药物在体内消除为一级速率过程





二、引起非线性药物动力学的原因

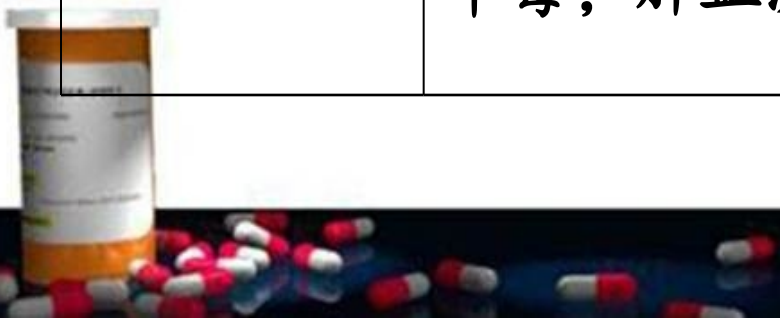
- ❌ 与药物代谢或生物转化有关的可饱和酶代谢过程；
- ❌ 与药物吸收、排泄有关的可饱和载体转运过程；
- ❌ 与药物分布有关的可饱和血浆/组织蛋白结合过程；
- ❌ 酶诱导及代谢产物抑制等其他特殊过程。





可能存在非线性药动力学特征的体内过程

体内过程	原因
吸收	可饱和的胃肠分解；主动吸收；难溶性药物；可饱和的肠或肝首过代谢
分布	可饱和的血浆蛋白结合；可饱和的组织结合；出入组织的可饱和转运
肾排泄	主动分泌；主动重吸收；尿pH的变化
胆汁排泄	胆汁分泌；肠肝循环
肝代谢	可饱和的代谢过程；酶诱导；较高剂量时的肝中毒；肝血流的变化；代谢物的抑制作用





药物呈现剂量—时间从属动力学的原因举例

原因

药物

吸 收

主动吸收
难溶药物
可饱和肠壁或肝代谢的首过效应
对胃肠运动的影响
可饱和的胃分解或胃肠分解

核黄素
灰黄霉素
普萘洛尔，水杨酰胺
甲氧氯普胺，氯喹
部分青霉素

分 布

可饱和的血浆蛋白结合
可饱和的组织结合
出入组织的可饱和转运

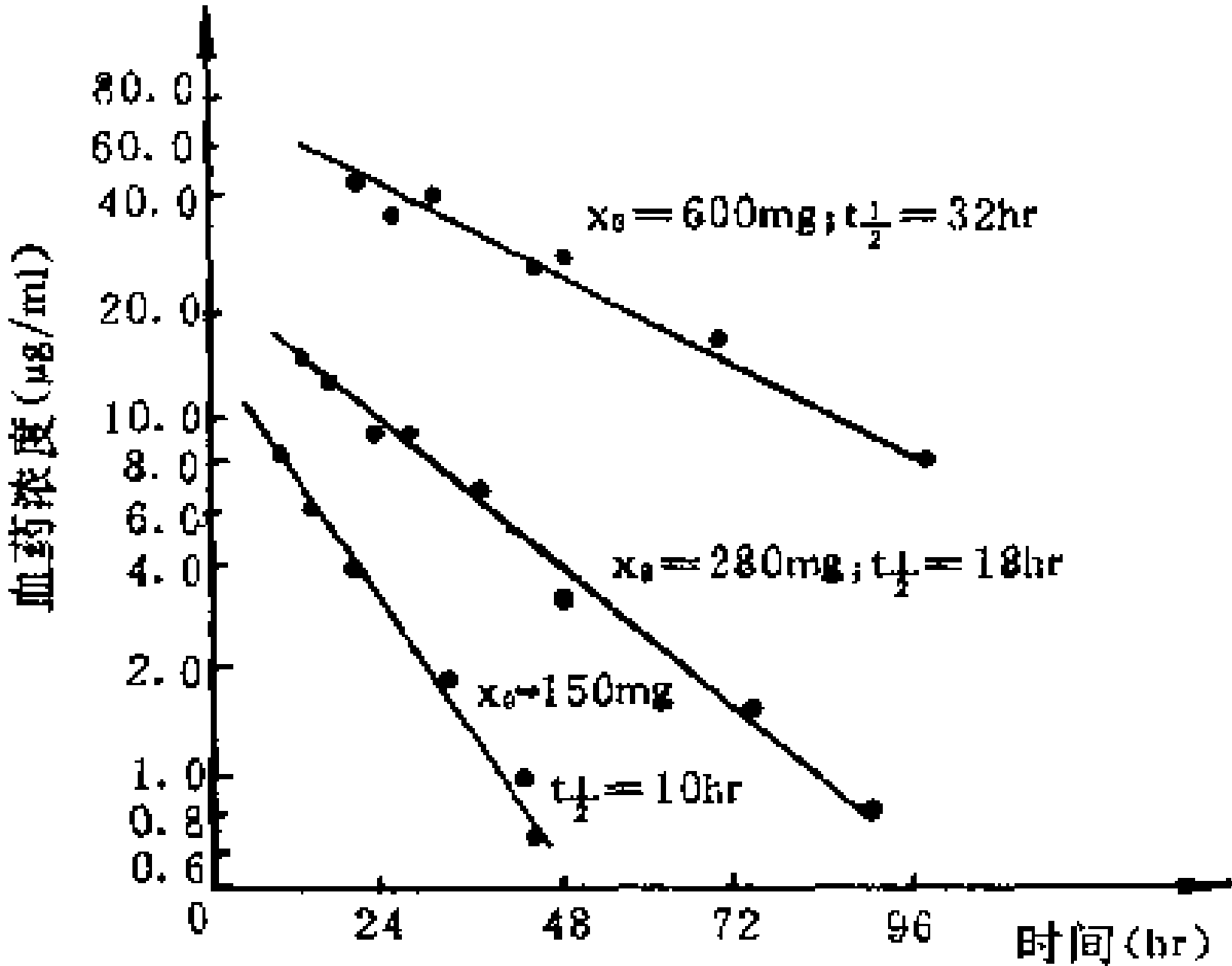
保泰松，水杨酸盐
卡那霉素，硫喷妥
甲氨蝶呤

肾消除

主动分泌
主动重吸收
尿pH的变化
较高剂量时的肾中毒
利尿作用

青霉素G
抗坏血酸
水杨酸
氨基糖甙类
茶碱，乙醇





静脉注射不同剂量的双香豆素后,血药浓度随时间变化曲线图



三、非线性药物动力学的特点

- (1) 药物的消除不遵守简单的一级动力学过程，而遵从Michaelis-Menten方程。
- (2) 药物的消除半衰期随剂量增加而延长；
- (3) 血药浓度和AUC与剂量不成正比；
- (4) 其它药物可能竞争酶或载体系统，影响其动力学过程；
- (5) 药物代谢物的组成比例可能由于剂量变化而变化。



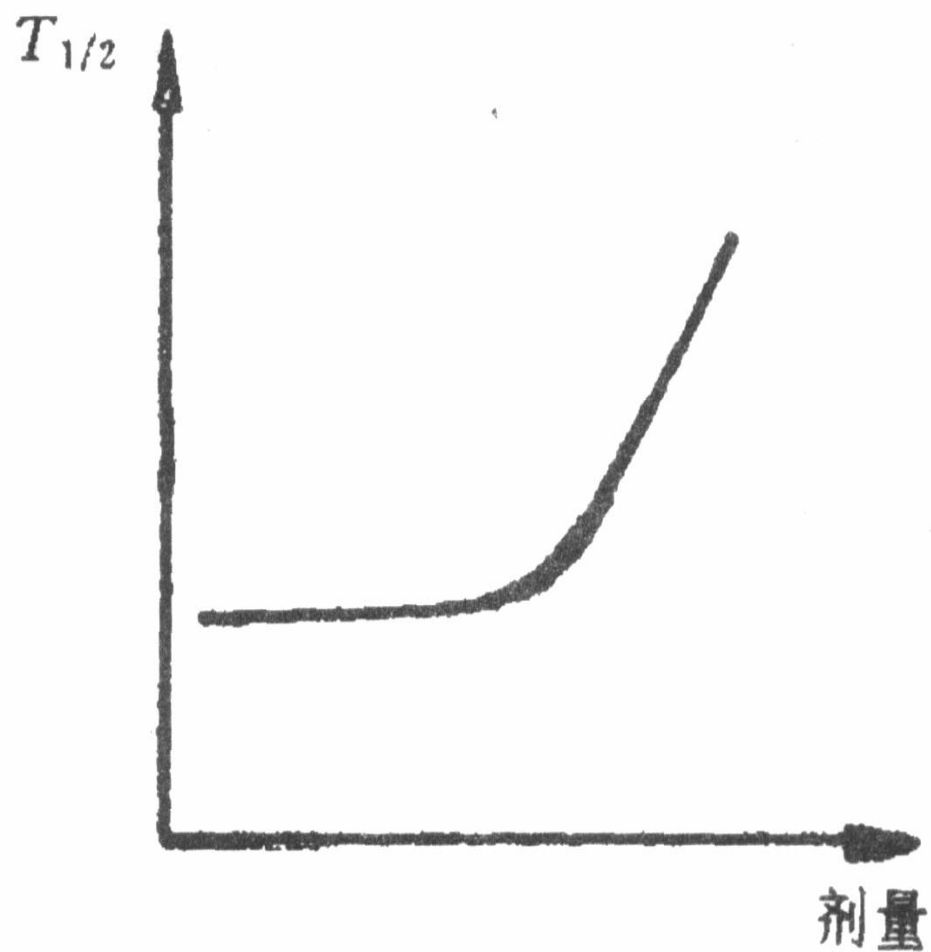


图 2-5-1 非线性药物动力学 $T_{1/2}$ 与剂量的关系

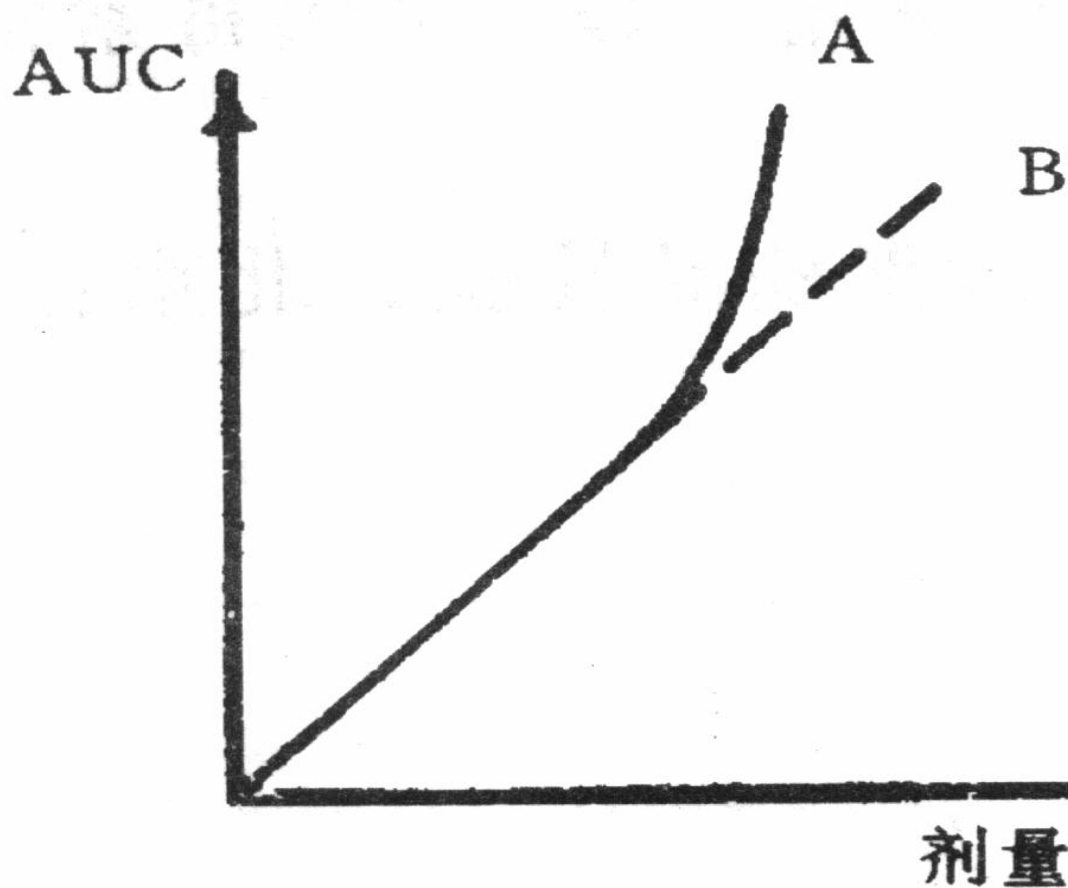
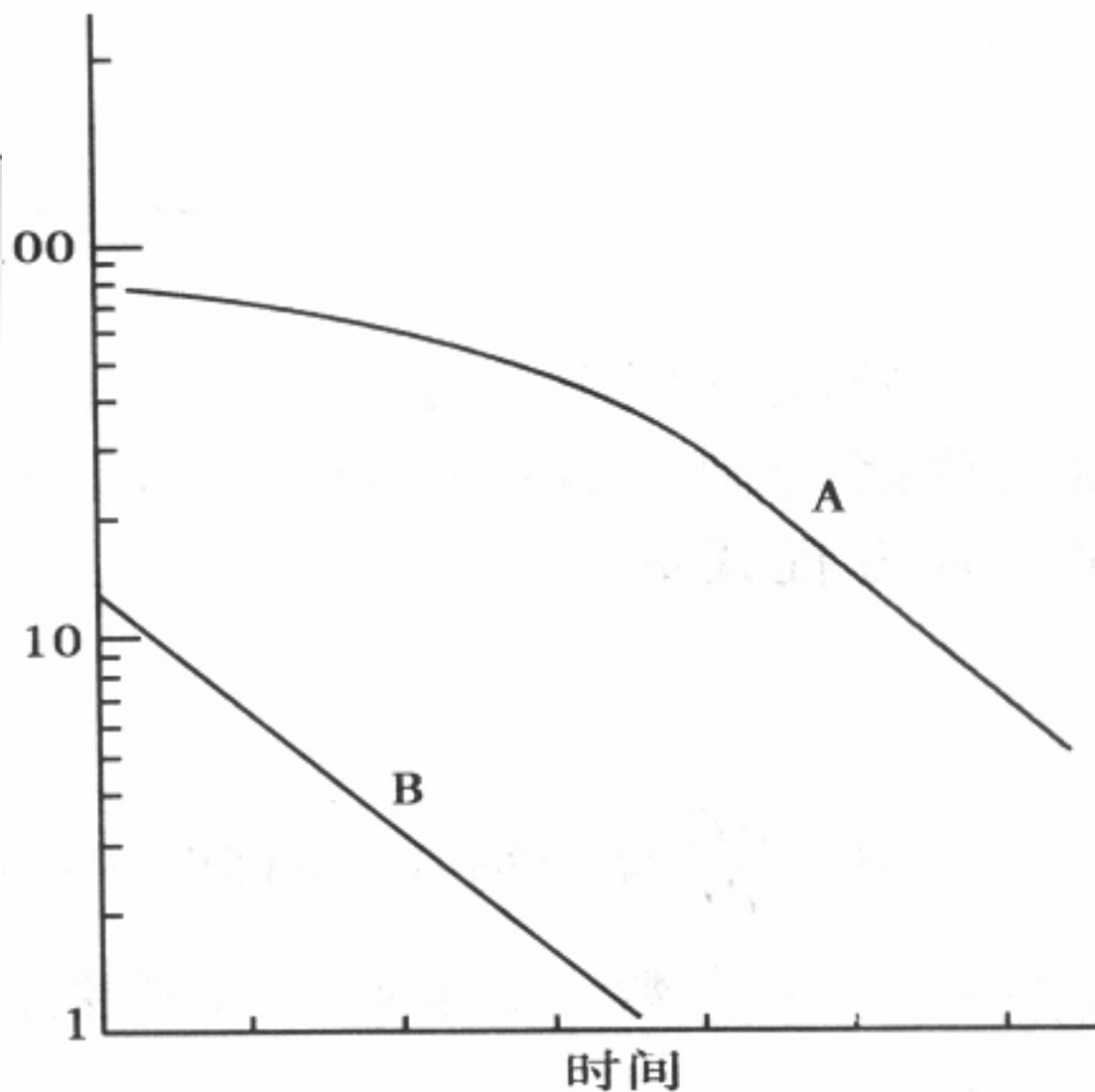


图 2-5-2 AUC 与剂量的关系

A: 非线性药物动力学 B: 线性药物动力学



**图 11-1 显示具饱和清除过程的
血药浓度-时间曲线**
A. 高剂量 B. 低剂量



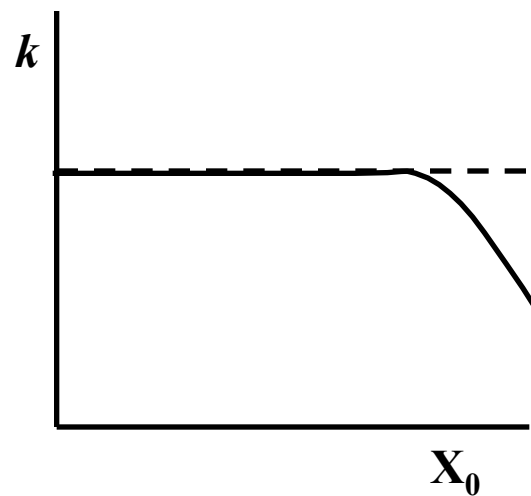
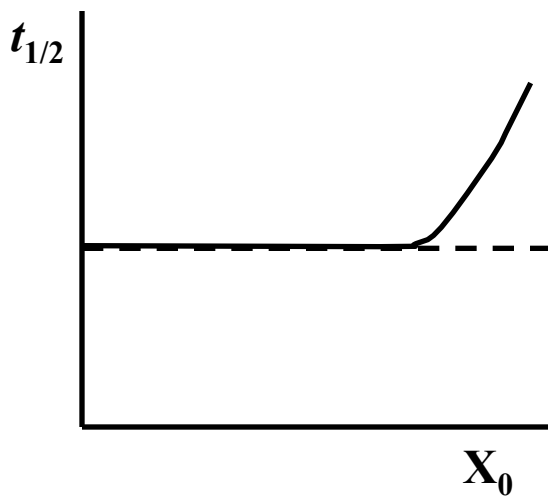
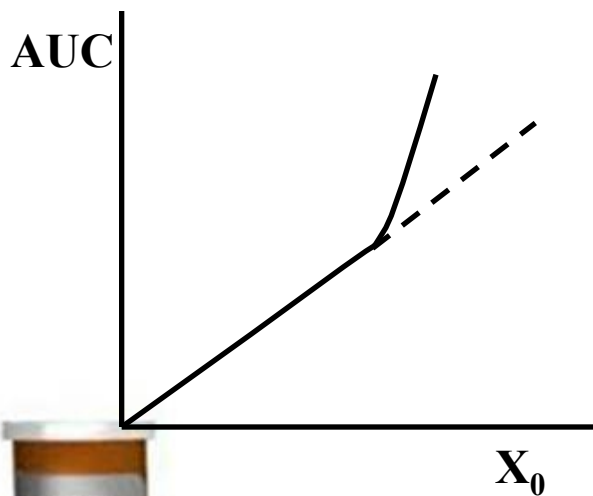


n 线性动力学

血药浓度与剂量呈正比

AUC与剂量呈正比

$t_{1/2}$ 、 k 、 V 、 CL 与剂量无关



n 非线性动力学

Dose-dependant PK

动力学参数与剂量有关

存在饱和现象

注：图中实线表示非线性，虚线表示线性





二、非线性药物动力学特点与识别

(一) 特点:

- | 药物消除为非一级动力学，遵从米氏方程
- | 消除半衰期随剂量增大而延长，剂量增加至一定程度时，半衰期急剧增大
- | AUC和C 与剂量不成正比
- | 动力学过程可能会受到合并用药的影响
- | 代谢物的组成比例受剂量的影响



$\ln C$

160

80

40

20

10

5

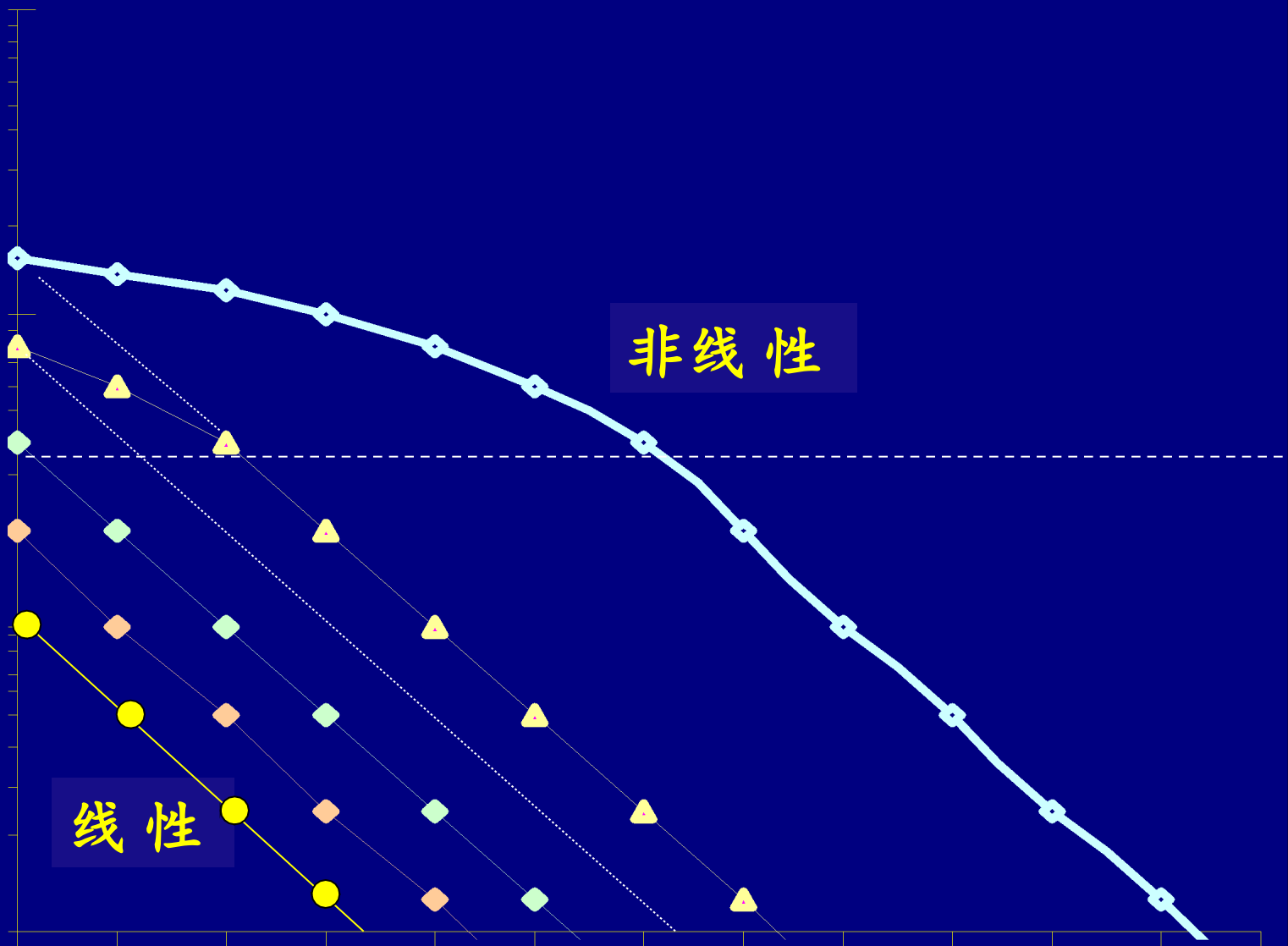
2.5

1.25

非线性

线性

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12



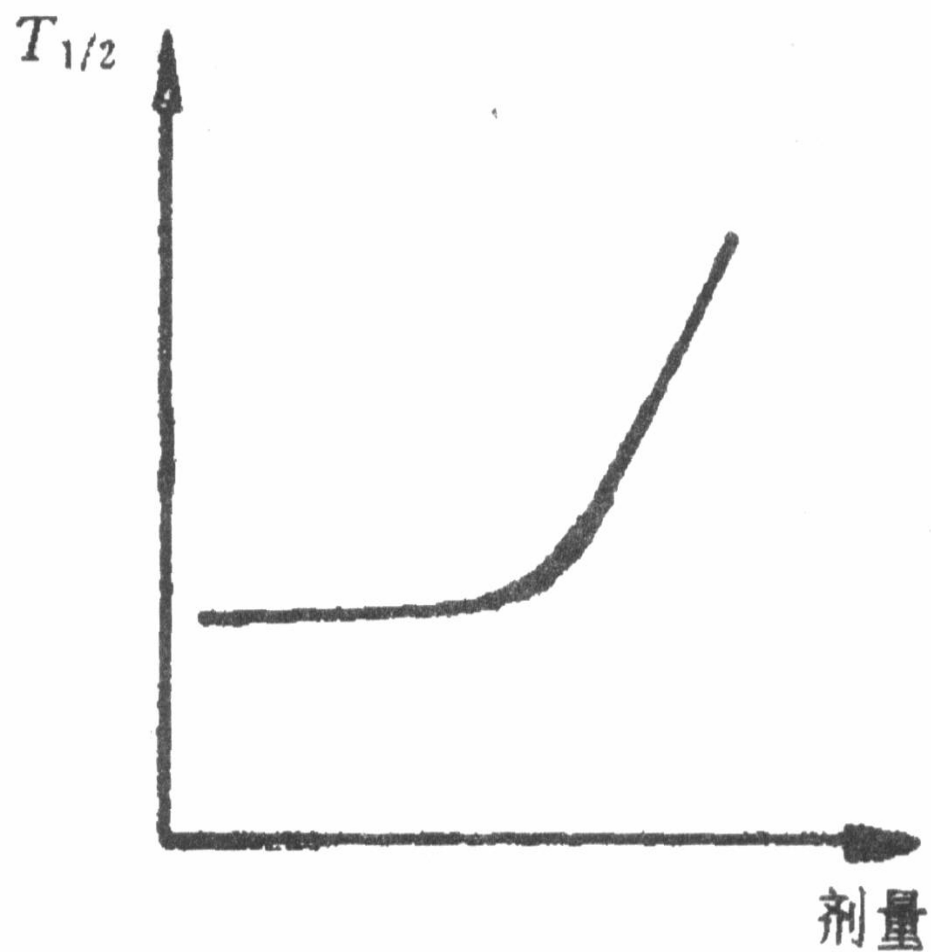


图 2-5-1 非线性药物动力学 $T_{1/2}$ 与剂量的关系

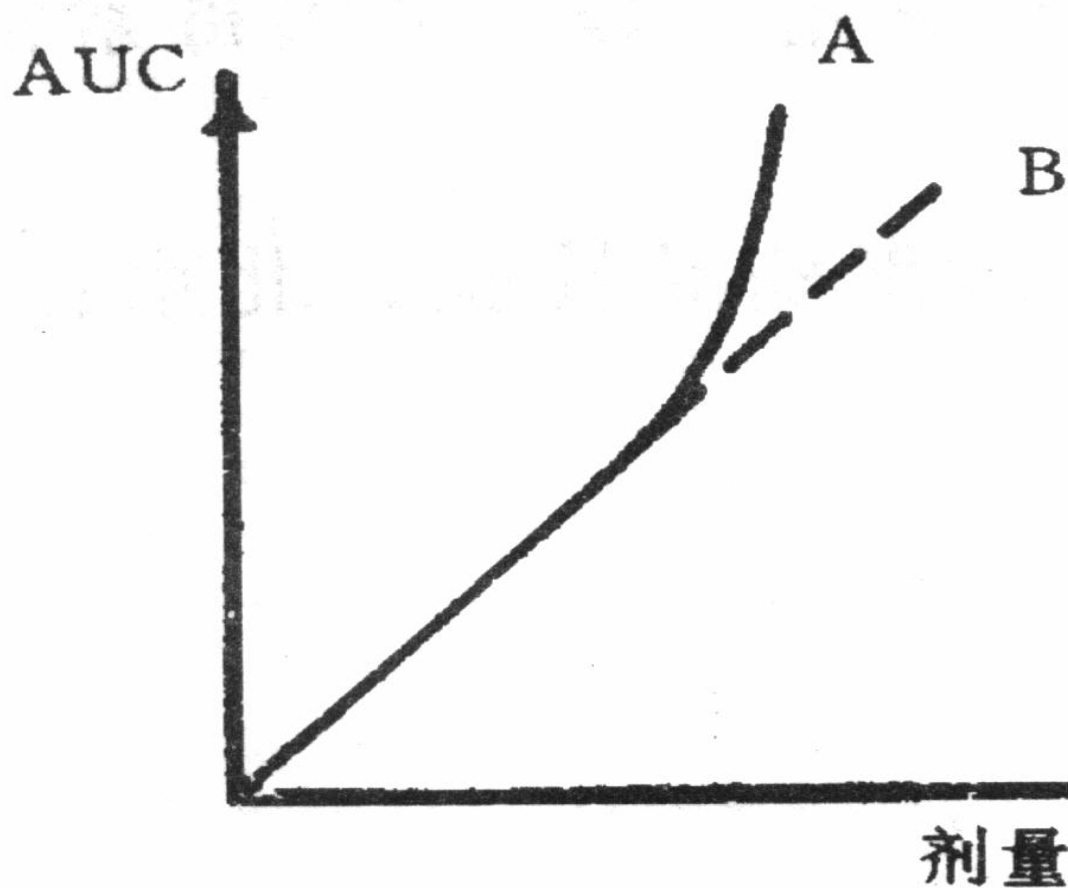
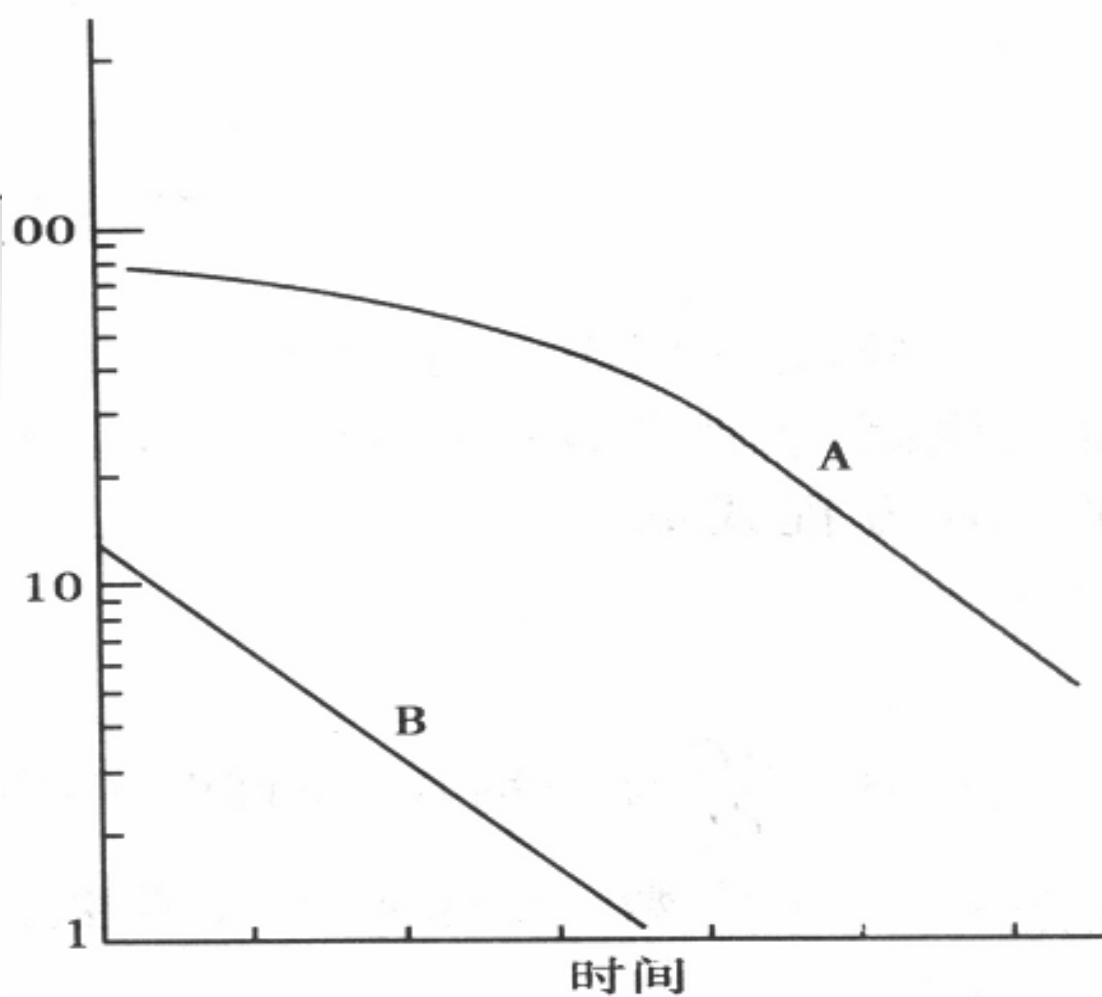


图 2-5-2 AUC 与剂量的关系

A: 非线性药物动力学 B: 线性药物动力学



**图 11-1 显示具饱和和清除过程的
血药浓度-时间曲线**
A. 高剂量 B. 低剂量



线性、非线性动力学的比较

线性

非线性

AUC

与剂量呈直线关系

与剂量呈曲线关系

与剂量呈正比

与剂量呈超比例增加

$T_{1/2}$

基本不变

大剂量时, $T_{1/2}$ 延长

C_{max}

与剂量基本呈正比

与剂量呈超比例增加

模型

房室模型

非线性模型

动力学

一级动力学

非线性动力学

先零级, 后一级

浓度变化

无关

高段非线性, 低段趋线性

药物

多数药物

少数药物



非线性药物动力学的识别

新药I期临床实验要在健康志愿者中进行耐受性试验和药代动力学试验，均需进行高、中、低三个不同剂量单次给药和连续给药试验，则可用药代动力学试验所得的参数判断被试验药物是否具有非线性动力学性质。





非线性药物动力学的识别

静脉注射高中低3种剂量

1、 $t_{1/2}$ 判断

高、中、低三种不同剂量，单次用药后的 $t_{1/2}$ 是否基本一致。

- | 如基本一致则属于线性动力学药物，
- | 如 $t_{1/2}$ 明显随剂量的增加而延长，则属于非线性动力学药物。





非线性药物动力学的识别

静脉注射高中低3种剂量

2、AUC判断

可用单剂用药 $AUC_{0-\infty}$ 或多剂用药达稳态后的 $AUC_{0-\infty}$

| **线性**： $AUC/\text{剂量}$ 高、中、低三种剂量比值基本相等

| **非线性**： $AUC/\text{剂量}$ 高、中、低三种剂量比值不等，随剂量增高比值显著增大





非线性药物动力学的识别

静脉注射高中低3种剂量

3、 C_{ss} 判断

| 线性： C_{ss} /剂量 高、中、低三种剂量比值基本相等

| 非线性： C_{ss} /剂量 高、中、低三种剂量比值不等，随剂量增高比值显著增大





非线性药物动力学的识别

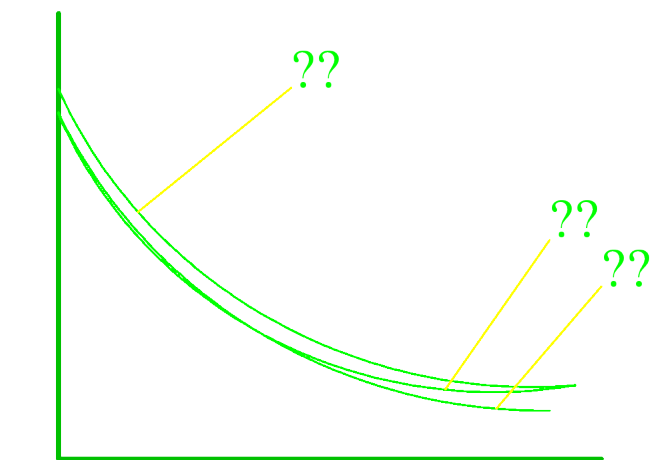
静脉注射高中低3种剂量

4、血药浓度/剂量判断

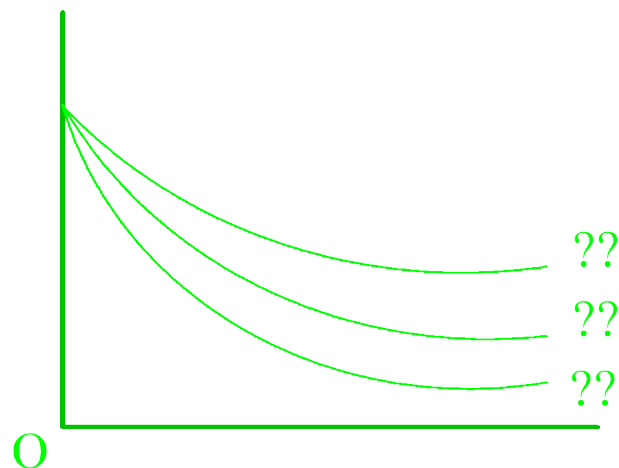
以血药浓度/剂量的比值对时间 t 作图。

| 线性：高、中、低三条线基本重合

| 非线性：高、中、低三条线不重合；如静脉给药：



线性三条线基本重合



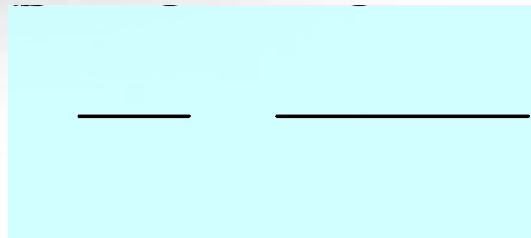
非线性三条线不重合





第二节 非线性药物动力学方程

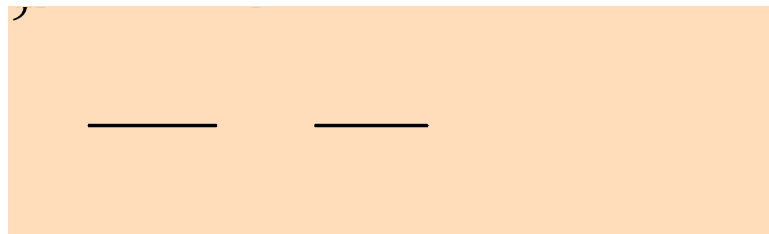
1. Michaelis-Menten方程



- $\frac{dC}{dt}$ 为血药浓度在 t 时间的下降速率，表示消除速率的大小；

V_m 为药物在体内消除过程中理论上的最大消除速率；

K_m 为Michaelis常数，是指消除速率为最大消除速率一半时的血药浓度，

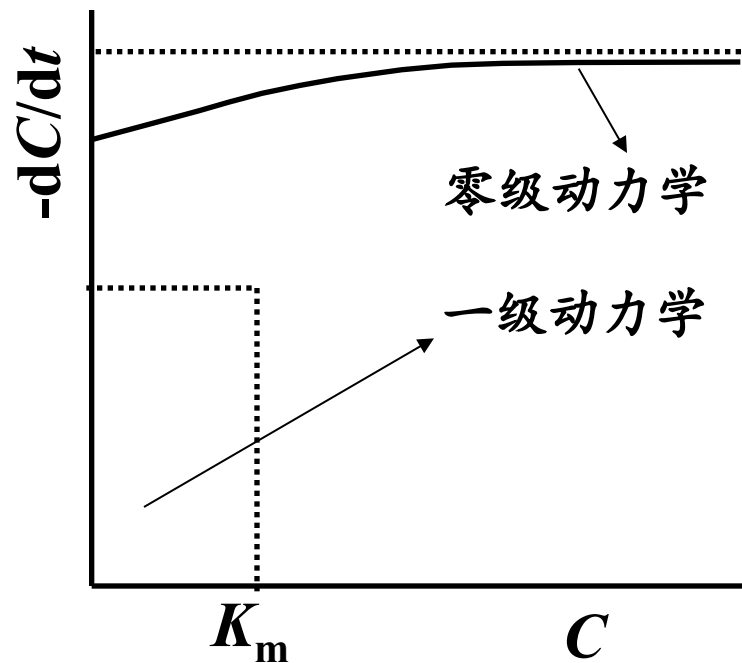




2. Michaelis-Menten方程的动力学特征

为零级速率过程

为一级速率过程





3.当C介于以上两种情况之间的时候，药物的消除速度随着剂量的增加而减小，而药物的消除半衰期随着剂量的增加而增加。



第三节 血药浓度与时间的关系及参数的计算

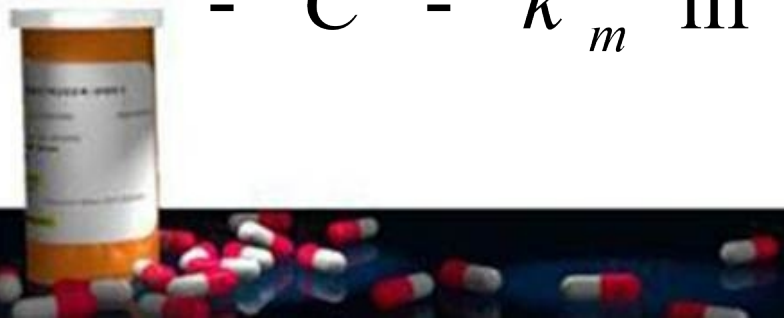
• 一、血药浓度与时间的关系

$$- \frac{dc}{dt} = \frac{V_m C}{k_m + C}$$

$$- \frac{dc}{C} (k_m + C) = V_m dt$$

积分以后得：

$$- C - k_m \ln C = V_m \times t + i$$





i 为积分常数，当 $t=0$ 时， $C=C_0$ ，可求出 i

$$i = -C_0 - k_m \ln C_0$$

将 i 代入上式求出 t

$$t = \frac{C_0 - C}{V_m} + \frac{k_m}{V_m} \ln \frac{C_0}{C}$$

改成常用对数，整理后：

$$\lg C = \frac{C_0 - C}{2.303 k_m} + \lg C_0 - \frac{V_m}{2.303 k_m} \times t$$





二、估算非线性动力学参数

- 利用体内实验得到的吸收和分布后相的血药浓度与时间数据估算 K_m 和 V_m .

1. 以血药浓度变化速率求 K_m 和 V_m

采用米氏方程直线化的方法（误差大）

将下式移项，以平均速度代替瞬时速度，以平均血药浓度 $C_{\text{中}}$ 代替 C （ $C_{\text{中}}$ 为 Δt 时间内开始血药浓度与末尾血药浓度的平均值）。

$$\frac{1}{\left(\frac{D \cdot C}{D \cdot t} \right)} = \frac{K_m}{V_m \times C_{\text{中}}} + \frac{1}{V_m}$$





- 以 $1/(\Delta C/\Delta t)$ 对 $1/C_{\text{中}}$ 作图的一条直线，其斜率为 K_m/V_m ，截距为 $1/V_m$ 。

- 也可以通过下述方法：

$$\frac{C_{\text{中}}}{\left(\frac{D C}{D t}\right)} = \frac{K_m}{V_m} + \frac{C_{\text{中}}}{V_m} \quad \text{Hanes-woolf 方程}$$

$$\frac{D C}{D t} = V_m - \left(\frac{\frac{D C}{D t}}{C_{\text{中}}} \right) K_m \quad \text{Eadie-hofstee 方程}$$

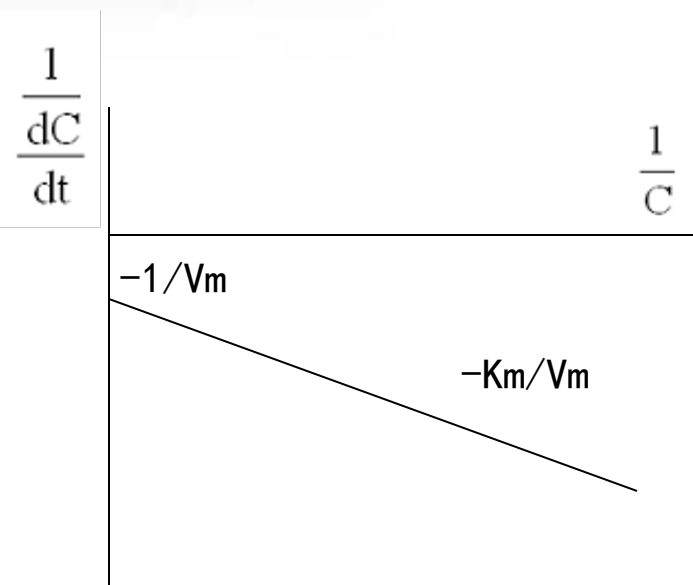
例子见 P272





对米氏方程两端取倒数

$$\frac{1}{\frac{dC}{dt}} = -\frac{K_m + C}{V_m C} = -\frac{K_m}{V_m} \cdot \frac{1}{C} - \frac{1}{V_m}$$



- 以 dC/dt 的倒数对 C 的倒数作图，可得一条直线，从截距 $-1/V_m$ ，斜率 $-K_m/V_m$ 可求得 V_m 和 K_m 。





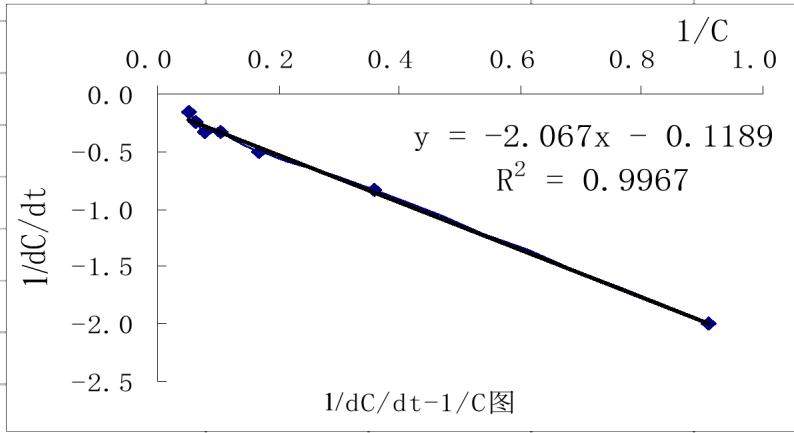
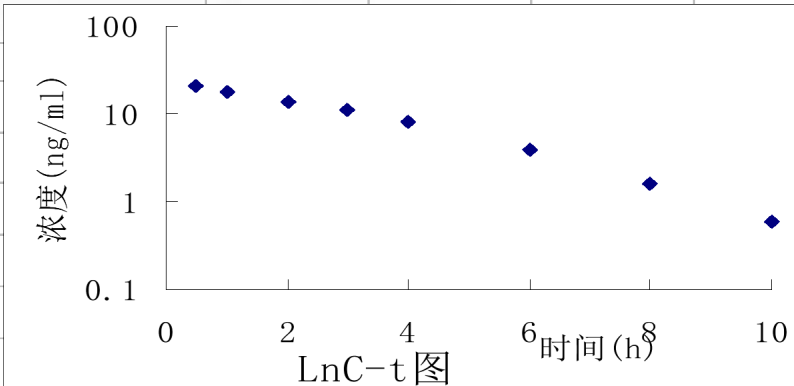
双倒数法应用举例

例1.某药的剂量 $X_0=20\text{mg}$,iv给予动物后测得浓度如下:
试求出该药的非线性模型参数

1.双倒数法

Time(h)	C(ug/ml)	1/C	(t2-t1)/(C2-C1)
0.5	21.09		
1	18	0.0512	-0.1618
2	14	0.0625	-0.2500
3	11	0.0800	-0.3333
4	8	0.1053	-0.3333
6	4	0.1667	-0.5000
8	1.6	0.3571	-0.8333
10	0.6	0.9091	-2.0000

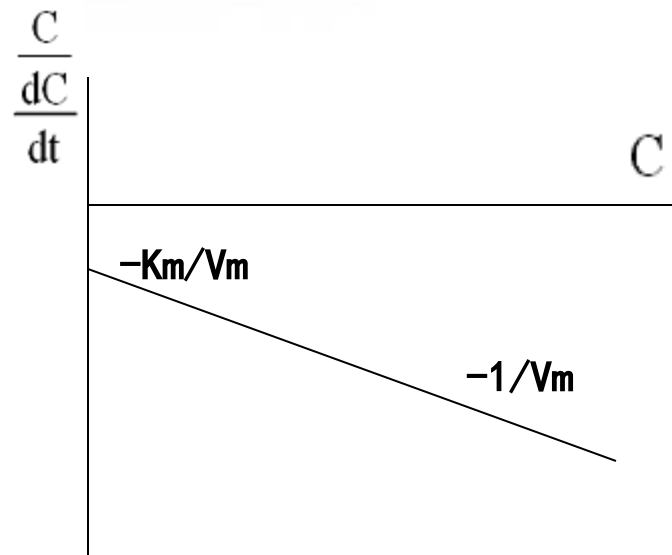
$$V_m = 8.41$$
$$K_m = 17.71$$





对米氏方程两端取倒数后×C

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

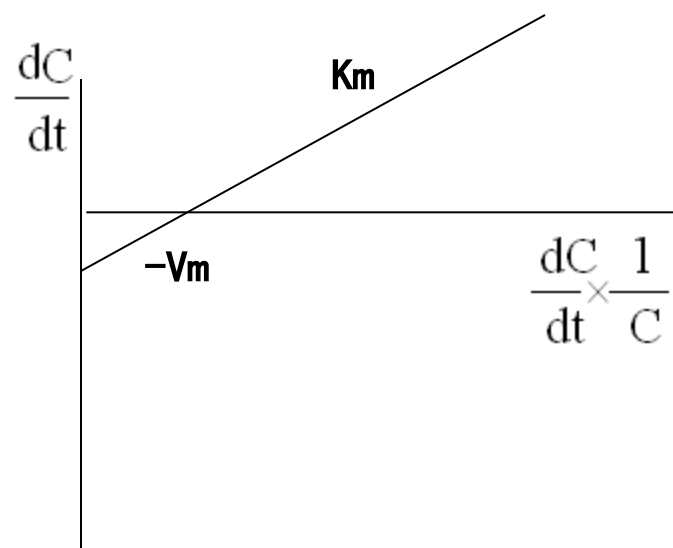


- 以 $C/\frac{dC}{dt}$ 对 C 作图，可得一条直线，斜率 $-1/V_m$ ，截距为 $-K_m/V_m$
- $(C/\frac{dC}{dt})$ 也可化为 $1/d(\ln C)/dt$ 的形式。





采用米氏方程的等价形式

$$\begin{aligned}\frac{dc}{dt} &= \frac{V_m C}{K_m + C} = \frac{(V_m C + V_m K_m) - V_m K_m}{K_m + C} \\ &= -V_m + \frac{V_m C}{K_m + C} \times \frac{K_m}{C} = -V_m - \frac{dC}{dt} \times \frac{K_m}{C}\end{aligned}$$


- 以 dC/dt 对 $dC/dt/C$ 作图可得一条斜率为 K_m ，截距为 $-V_m$ 的直线。



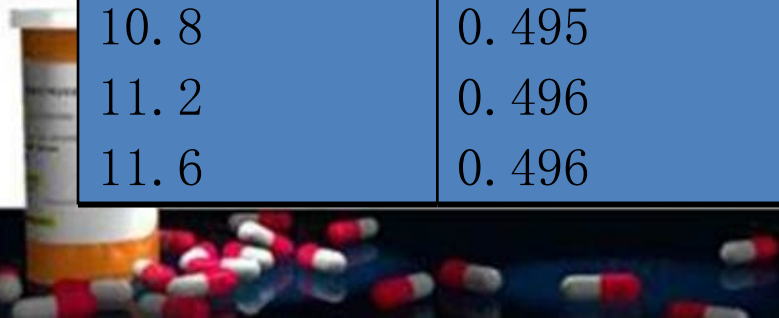


$\ddot{u}K_m$ 及 V_m 的估算-举例

$C_{\text{中}} (\square \text{ g/mL})$	$-\Delta C/\Delta t$ ($\square \text{ g/ (mL} \cdot \text{h))}$	$-\Delta C/\Delta t/C$ 中
0.4	0.400	1.000
0.8	0.444	0.556
1.2	0.462	0.385
1.6	0.472	0.294
20.	0.476	0.238
2.4	0.480	0.200
2.8	0.483	0.172
3.2	0.485	0.152
10.0	0.495	0.0495
10.4	0.495	0.0476
10.8	0.495	0.0459
11.2	0.496	0.0442
11.6	0.496	0.0427

$$K_m = 0.1 \square \text{ g/mL}$$

$$V_m = 0.5 \square \text{ g/(mL} \cdot \text{h)}$$





$\ddot{u}K_m$ 及 V_m 的估算-举例

$C_{\text{中}}$ ($\square$ mol/ml)	$-\Delta C/\Delta t$ ($\square$ mol/(mL•min))	$1/(-\Delta C/\Delta t)$	$1/C_{\text{中}}$
1	0.500	2.000	1.000
6	1.636	0.611	0.166
11	2.062	0.484	0.090
16	2.285	0.437	0.062
21	2.423	0.412	0.047
26	2.516	0.397	0.038
31	2.583	0.337	0.032
36	2.504	0.379	0.027
41	2.673	0.373	0.024
46	2.705	0.369	0.021

$$K_m = 5 \square \text{ mol/ml} \quad V_m = 3 \square \text{ mol/(mL} \cdot \text{min)}$$





2.以静脉注射后的lnC-t数据估算Km和Vm

- 单纯非线性消除符合单室模型的药物，其血药浓度-时间方程如下列方程，

$$\lg C = \frac{C_0 - C}{2.303 k_m} + \lg C_0 - \frac{V_m}{2.303 k_m} \times t$$

- 该曲线尾段为直线，外推线与纵轴相交，可得时间为零时的截距 $\ln C_0^*$ 。

$$\ln C = \ln C_0^* - \frac{V_m}{k_m} \times t$$





在低浓度时，上边两式相等：

$$\frac{C_0 - C}{k_m} + \ln C_0 - \frac{V_m}{k_m} t = \ln C_0^* - \frac{V_m}{k_m} t$$

$$\frac{C_0 - C}{k_m} = \ln \frac{C_0^*}{C_0}$$

- 上式仅在C为低浓度时才成立，此时 $C_0 \gg C$ ， $C_0 - C \doteq C_0$

$$K_m = \frac{C_0}{\ln\left(\frac{C_0^*}{C_0}\right)}$$





C_0^* 可从 $\ln C-t$ 的外推线求得,

$$V_m = \text{斜率} \times K_m$$





3. 根据不同给药速度 R 与 C_{ss} 计算

当给药达到稳态时，药物的摄入速度等于消除速度。

$$(1) \quad R = \frac{V'_m \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}} \implies C_{ss} = \frac{V'_m \times C_{ss}}{R} - K_m \implies R = V'_m - \frac{K_m \times R}{C_{ss}}$$

以 C_{ss} 对 C_{ss}/R 作图或回归，截距为 $\square K_m$ ，斜率为 V'_m

以 R 对 R/C_{ss} 回归，截距为 V'_m ，斜率为 $\square K_m$

$$(2) \quad \text{直接计算: } K_m = \frac{R_2 - R_1}{\frac{R_1}{C_{ss1}} - \frac{R_2}{C_{ss2}}}$$

R_1 和 R_2 分别为给药速度
 C_{ss1} 和 C_{ss2} 分别为对应的稳态血药浓度

K_m 求得后，代入原方程可求出 V'_m





第四节 药物动力学参数的计算

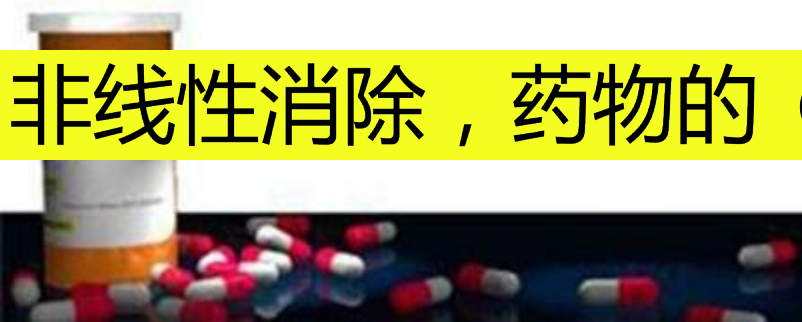
一、清除率

定义：

$$Cl = \frac{dX_E / dt}{C}$$

$$Q \frac{dX_E}{dt} \times \frac{1}{V} = \frac{V_m C}{K_m + C} \quad \backslash \quad Cl = \frac{V_m \times V}{K_m + C}$$

非线性消除，药物的 Cl 与 C 有关， C 增高， Cl 变慢。





(1) 当血药浓度较高时,即 $C \gg K_m$

$$Cl = \frac{V_m \times V}{C}$$

- 即总体清除率与血药浓度成反比,血药浓度增大一倍,总体清除率减少至原来的一半。 Cl 与血药浓度成反比。

(2) 当血药浓度较低时,即 $K_m \gg C$ 时

$$Cl = \frac{V_m \times V}{K_m} \text{..(} Cl \text{ 与 } C \text{ 无关)}$$





(3) 当一种药物既有线性消除又具有非线性时

$$\frac{dX_E}{dt} \times \frac{1}{V} = \frac{V_m C}{K_m + C} + KC$$

$$\frac{dX_E}{dt} \times \frac{1}{C} = \frac{V_m V}{K_m + C} + KV$$

$$Cl = \frac{V_m C}{K_m + C} + KV$$

- Cl与C有关，C增大，Cl随之变小。





二、生物半衰期

$$t = \frac{C_0 - C}{V_m} + \frac{k_m}{V_m} \ln \frac{C_0}{C}$$

$$t = t_{1/2} \text{时}, \quad C = \frac{C_0}{2}$$

$$t_{1/2} = \frac{C_0 - \frac{C_0}{2}}{V_m} + \frac{k_m}{V_m} \ln \frac{C_0}{\frac{C_0}{2}}$$





$$t_{1/2} = \frac{C_0 + 1.386 k_m}{2 V_m}$$

(1) 当 $K_m \gg C_0$ 时,

$$t_{1/2} = 0.693 K_m / V_m \quad (\text{线性过程})$$

(2) $C_0 \gg K_m$ 时,

$$t_{1/2} = C_0 / 2 V_m$$





三、血药浓度-时间曲线下面积

非线性消除时，曲线下面积不成正比。

如单室模型，静脉注射后体内按饱和过程：

$$-\frac{dc}{dt} = \frac{V_m C}{k_m + C}$$

$$Cdt = -\frac{k_m + C}{V_m} dc$$





该式当 $t = t_0$ 时 $C = C_0$, $t = \infty$ 时 $C = 0$,
将 $t = 0$ 到 ∞ 进行定积分

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt = \int_{C_0}^0 t dC = \frac{1}{V_m} \int_{C_0}^0 [C_0 - C + K_m \ln \frac{C_0}{C}] dC$$

$$\dots\dots\dots = \frac{C_0}{V_m} \left(\frac{C_0}{2} + K_m \right) \quad Q \quad C_0 = \frac{X_0}{V}$$

$$\therefore AUC = \int_0^{\infty} C dt = \frac{X_0}{V_m V} \left(K_m + \frac{X_0}{2V} \right)$$





(1) 当 $K_m \gg X_0/2$ 时, (低剂量)

$$AUC = \frac{K_m X_0}{V_m V}$$

表明: 曲线下面积与剂量成正比, 类似一级消除

(2) 当 $K_m \ll X_0/2$ 时, (大剂量、高浓度)

$$AUC = \frac{X_0^2}{2V_m V^2}$$

表明: 曲线下面积与剂量平方成正比,
剂量少量增加, 会引起曲线下面积较大增加。





四、稳态血药浓度

具有非线性药物动力学性质的药物，当多次给药达到稳态时，其药物消除速度和给药剂量与给药时间间隔的比值相等。

$$\frac{X_0}{t} = \frac{V_m \overline{C_{ss}}}{K_m + \overline{C_{ss}}} \quad \overline{C_{ss}} = \frac{k_m X_0}{t V_m - X_0}$$

表明：当剂量增加时，血药浓度以高于按比例 增加。





注意：非线性药物动力学对于临床用药安全性和有效性有较大的影响。首过代谢、代谢、结合、排泄等任何过程被饱和，产生非线性动力学，都会导致显著的临床效应和毒副作用，中毒后的解毒过程也会较缓慢。大多数药物在治疗剂量范围内，一般不会出现非线性动力学现象，但由于患者的生理病理情况如肝功能损害、肾衰竭等，可能会发生在治疗剂量范围内出现非线性动力学现象的情况。

