

指数滴注及其药物代谢动力学

黄圣凯 孟旭 (南京药学院, 南京 210009)

提要 本文介绍一种指数滴注法, 并推导出其动力学方程的一般式. 对于单室模型, 从理论上证明了该方法的安全性及该方法可根据临床应用需要随意调节血药浓度到达期望的稳态水平所需的时间, 并可使之维持在该水平上.

关键词 药代动力学; 指数滴注; 恒速滴注; 指数输入函数; 单位脉冲反应; 房室模型

药物疗效的关键之一就是使作用部位药物浓度在安全范围内尽快地到达期望的治疗浓度. 据此人们设计出不同的给药方案⁽¹⁻²⁾. 至于静脉滴注, 临床上常规采用恒速滴注. 但欲到达稳态水平往往需要较长时间. 兹介绍一种指数滴注法.

指数滴注(exponential infusion)指静脉滴注过程中, 滴注速率 k_t 是时间 t 的指数衰减函数, 即单位时间内进入体内的药量随时间作指数衰减. 其目的是以此相应于体内药量的逐

渐上升, 实现在安全范围内尽快地达到稳态水平. 设计的装置, 见图1. A瓶内含有供治疗的药液; B瓶内为等渗性溶液.

理论和讨论

进入体内的药液浓度随时间作指数衰减的数学证明 设A瓶内, 开始时药液的体积和浓

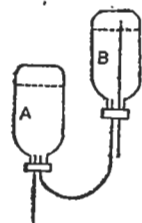


Fig 1. Exponential infusion, bottles A) solution containing drug; B) isotonic solution

度分别为 V_A 和 C_0^A ; 每滴体积 ΔV_A 由 A 瓶内均匀滴出; 同时 B 瓶的等渗溶液补充之, 使 V_A 保持不变. 经 n 滴后, 滴出的药液浓度为 C_n^A , 其表达式为:

$$C_n^A = C_0^A \left(1 - \frac{\Delta V_A}{V_A}\right)^{n-1} \quad [1]$$

设滴完体积 V_A 所需的时间 T_1 ; 每滴的时间间隔为 Δt , 则[1]式可写成

$$C_n^A = C_0^A \left(1 - \frac{\Delta t}{T_1}\right)^{n-1} \quad [2]$$

$$\text{或} \quad C_n^A \left(1 - \frac{\Delta t}{T_1}\right) = C_0^A \left(1 - \frac{\Delta t}{T_1}\right)^n \quad [3]$$

实际上, 药液进入血液是连续的, Δ 即 $t \rightarrow 0$, [3]式改写成

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(1 - \frac{\Delta t}{T_1}\right) \cdot C_n^A = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} C_0^A \times \left[\left(1 - \frac{\Delta t}{T_1}\right)^{-\frac{T_1}{\Delta t}}\right]^{-\frac{n \Delta t}{T_1}} \cdot C_0^A$$

$$\text{即} \quad C_n^A = C_0^A e^{-\frac{t}{T_1}} \quad [4]$$

由于任一 t 时刻的滴注速率与药液浓度呈比例, 故若用 k_0 和 k_t 分别表示 $t=0$ 和 t 时刻的滴注速率, 则有

$$k_t = k_0 e^{-\frac{t}{T_1}} \quad [5]$$

血药浓度—时间函数方程 从线性系统分析的观点来看, 初始条件为零时, 血药浓度与时间的关系可用下式表示⁽³⁾

$$C(t) = \int_0^t I_n(\tau) G(t-\tau) d\tau \quad [6]$$

[6]式中 $I_n(t)$ 为输入函数, 指药物进入静脉部位的速率. 由于药物以滴注方式的输入过程相应于药物在体内的无限过程是有限的, 即仅在滴注期间 $(0, T)$ 不为零, 故若用[5]式表示输入函数, 则需借助一个闸门函数⁽⁴⁾

$$G(T) = \mu(t) - \mu(t-T) \quad [7]$$

于是有

$$I_n(t) = k_0 e^{-\frac{t}{T_1}} [\mu(t) - \mu(t-T)] \quad [8]$$

[6]式中 $G(t)$ 为静注单位剂量药物的单位脉冲反应, 通常用下式表示⁽⁵⁾

$$G(t) = \sum_{i=1}^N A_i e^{-\lambda_i t} \quad [9]$$

将[8]和[9]式代入[6]式, 得指数滴注的一般式

$$\begin{aligned} C(t) &= \int_0^t k_0 e^{-\frac{\tau}{T_1}} [\mu(t) - \mu(t-T)] \\ &\quad \times \sum_{i=1}^N A_i e^{-\lambda_i(t-\tau)} d\tau \\ &= k_0 \sum_{i=1}^N A_i e^{-\lambda_i t} \int_0^t e^{-\left(\frac{1}{T_1} - \lambda_i\right)\tau} d\tau - k_0 \\ &\quad \times \sum_{i=1}^N A_i e^{-\lambda_i t} \int_T^t e^{-\left(\frac{1}{T_1} - \lambda_i\right)\tau} d\tau \\ &= k_0 \sum_{i=1}^N \frac{A_i e^{-\lambda_i t}}{\lambda_i - \frac{1}{T_1}} e^{-\left(\frac{1}{T_1} - \lambda_i\right)\tau} \Big|_0^T \\ &= k_0 \sum_{i=1}^N \frac{A_i}{\lambda_i - \frac{1}{T_1}} (e^{-\frac{T}{T_1}} e^{-\lambda_i(t-T)} - e^{-\lambda_i t}) \end{aligned} \quad [10]$$

从房室模型理论的观点来看, [6]式中 $C(t)$ 为中央室(房室 1)药物的浓度; [9]式中 N , λ_i , A_i 为药物属性, 其中 N 为房室数目, λ_i 和 A_i 为正实数, 取决于相应房室模型的动力学参数.

对于符合一房室模型的药物, $N=1$, $A_1 = \frac{1}{V_c}$, $\lambda_1 = K$, 代入[10]式即有

$$C(t) = \frac{k_0}{V_c \left(K - \frac{1}{T_1}\right)} (e^{-\frac{T}{T_1}} e^{-K(t-T)} - e^{-Kt}) \quad [11]$$

在滴注过程中, $\tau = t$. 作为一般式的 [11] 式可简化为

$$C(t) = \frac{k_0}{V_c \left(K - \frac{1}{T_1}\right)} (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-Kt}) \quad [12]$$

同理, 对于多房室模型, 可用 α , β , $\pi \dots$ 分别取代 λ_1 , λ_2 , $\lambda_3 \dots$ 以及由相应房室模型的动力学参数求 A_i , 便可得到相应的动力学方程的一般式. 据此, 滴注过程中, 二房室和三房室模型的血药浓度—时间的函数方程可分别写成

$$C(t) = \frac{k_0(\alpha - k_{21})}{V_c \left(\alpha - \frac{1}{T_1} \right) (\alpha - \beta)} (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-\alpha t}) + \frac{k_0(\beta - k_{31})}{V_c \left(\beta - \frac{1}{T_1} \right) (\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad [13]$$

$$C(t) = \frac{k_0(\alpha - k_{21})(\alpha - k_{21})}{V_c \left(\frac{1}{T_1} - \alpha \right) (\beta - \alpha) (\pi - \alpha)} \times (e^{-\alpha t} - e^{-\frac{t}{T_1}}) + \frac{k_0(\beta - k_{21})(\beta - k_{31})}{V_c \left(\frac{1}{T_1} - \beta \right) (\alpha - \beta) (\pi - \beta)} \times (e^{-\beta t} - e^{-\frac{t}{T_1}}) + \frac{k_0(\pi - k_{21})(\pi - k_{31})}{V_c \left(\frac{1}{T_1} - \pi \right) (\alpha - \pi) (\beta - \pi)} \times (e^{-\pi t} - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad [14]$$

动力学方程及其参数性质 本文着重对一房室模型进行讨论。

1. 指数滴注到达稳态水平 C_{ss} 所需的时间 t_{pk} 我们把[12]式中最大浓度 C_{max} 定义在期望的稳态水平 C_{ss} 上。[12]式的一阶和二阶导数分别为

$$C' = \frac{T_1 k_0}{V_c (T_1 K - 1)} \left(K e^{-\kappa t} - \frac{1}{T_1} e^{-\frac{t}{T_1}} \right) [15]$$

$$C'' = \frac{T_1 k_0}{V_c (T_1 K - 1)} \left(\frac{1}{T_1^2} e^{-\frac{t}{T_1}} - K^2 e^{-\kappa t} \right) [16]$$

令 $C'(t) = 0$

$$K e^{-\kappa t} = \frac{1}{T_1} e^{-\frac{t}{T_1}} \quad [17]$$

整理后, 得

$$t = \frac{T_1 \ln T_1 K}{T_1 K - 1} \quad \left(\text{或} \quad t = \frac{\ln T_1 K}{K - \frac{1}{T_1}} \right) [18]$$

将[18]式代入[16]式, 得

$$C'' = -\frac{k_0}{V_c T_1} e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}} < 0 \quad [19]$$

表明 $t = \frac{T_1 \ln T_1 K}{T_1 K - 1}$ 时, 血药浓度出现最大值。

令此刻 $t = t_{pk}$ 。于是, 将[18]式代入[12]式, 得

$$C_{max} = \frac{T_1 k_0}{V_c (T_1 K - 1)} e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}} \times \left[1 - e^{-\left(\kappa - \frac{1}{T_1} \right) \frac{T_1 \ln T_1 K}{K T_1 K - 1}} \right] = \frac{k_0}{V_c K} e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}} \quad [20]$$

[20]式中, T_1 确定后, $k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}$ 为一常数, 记作 k'_0 , 于是

$$C_{max} = \frac{k'_0}{V_c K} \quad [21]$$

2. 稳态水平的持续性 当滴注时间进行到 t_{pk} 时, 移去B瓶, 就A瓶内药液, 以 t_{pk} 时刻的滴注速率(由[5]式求得)

$$k_{t_{pk}} = k_0 e^{-\frac{t_{pk}}{T_1}} = k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}} \quad [22]$$

接着进行恒速滴注。这时血药浓度应为先前指数滴注的贡献 $C_{BI}(t)$ 和此刻恒速滴注的贡献 $C_{CRI}(t)$ 的加和, 即

$$C(t) = C_{BI}(t) + C_{CRI}(t) \quad [23]$$

将 $T = t_{pk}$ 代入[11]式, 并且令 $t' = t - T$, 于是有

$$C_{CRI}(t) = \frac{k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}}{V_c \left(K - \frac{1}{T_1} \right)} e^{-\kappa t'} \times \left[1 - e^{-\left(\kappa - \frac{1}{T_1} \right) \frac{T_1 \ln T_1 K}{T_1 K - 1}} \right] = \frac{k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}}{V_c K} e^{-\kappa t'} \quad [24]$$

恒速滴注的动力学方程为⁽⁶⁾

$$C_{ORI}(t) = \frac{k t_{pk}}{V_c K} (1 - e^{-\kappa t'}) \quad [25]$$

将[24]和[25]式代入[23]式, 有

$$C(t) = \frac{k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}}{V_c K} = C_{max}$$

由于滴完A瓶内药液所需的时间为 T_1 , 故在移去B瓶后, $0 \rightarrow T_1$ 段时间内血药浓度保持在 C_{max} 上不变, 呈现“稳态”。如图2所示。

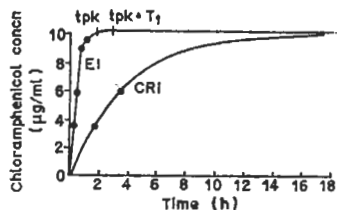


Fig 2. Comparison between plasma chloramphenicol concentrations predicted by exponential infusion (EI) and constant rate infusion (CRI) from data in Table 1

若给药要求超过 $t_{pk} + T_1$, 则可根据滴注速率 $k'_0 = k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}$ 配制 B 瓶内药液, 继续恒速滴注下去, 使血药浓度一直保持在期望的稳态水平上。

3. 指数滴注的优越性及 t_{pk} 的随意性 由 [21] 式可看出, 若开始以滴注速率 $k' = k_0 e^{-\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}$ 进行恒速滴注, 则根据恒速滴注的动力学方程⁽⁶⁾

$$C = \frac{k'_0}{K V_c} (1 - e^{-Kt}) \quad [26]$$

理论上, 需经时间 $t \rightarrow \infty$, 方能到达期望的稳态水平。即

$$C_{ss} = \frac{k'_0}{V_c K}$$

然而, 按本法以滴注速率(由[20]式变形可得)

$$k_0 = C_{ss} V_c K e^{\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}} \quad [27]$$

进行滴注, 经时间 t_{pk} , 即可到达期望的稳态水平。

兹以氯霉素的静脉的两种方法比较, 举例说明之。文献⁽⁷⁾给出动力学参数, $t_{1/2} = 2.7$ h, $K = 0.26$ h⁻¹; $V_c = 0.57$ l/kg; 期望的稳态水平 $C_{ss} = 10$ µg/ml. 如果规定滴完 V_A 体积所需的时间 $T_1 = 1$ h, 按本法计算

(1) 由[26]式, 算得初始滴注速率

$$k_0 = C_{ss} K V_c e^{\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}} = 10 \times 0.26 \times 0.57 e^{\frac{\ln(1 \times 0.26)}{1 \times 0.26 - 1}} = 9.15 \text{ mg/h-kg}$$

Table 1. Simulations of constant rate infusion (CRI) and exponential infusion (EI) on plasma chloramphenicol concentration vs time

µg/ml	3.43	5.89	8.74	9.85	10.0 (C_{ss})
CRI	1.62 h	3.42 h	7.97 h	16.5 h	
EI	0.25 h	0.50 h	1.00 h	1.50 h	1.82 (t_{pk})

(2) 由[18]式, 算得 t_{pk}

$$t_{pk} = \frac{T_1 \ln T_1 K}{T_1 K - 1} = \frac{1 \ln(1 \times 0.26)}{1 \times 0.26 - 1} = 1.82 \text{ h}$$

(3) 由 [12] 式可算得不同时间的血药浓度。见表 1 和图 2 所示。

从表 1 看出, 当 $t = 1.82$ h, 即可到达期望的稳态水平, 且当 $t = 1.5$ h, 已达到期望浓度的 98.5%。而按恒速滴注法, 由[26]式算得达到同样的 98.5%, 需要 16.15 h. 由此可见指数滴注法到达期望的稳态水平远比恒速滴注法要早。

值得着重指出的是, 由[18]可看出到达稳态水平所需的时间 t_{pk} 除药物的属性 K 外仅取决于 T_1 的选定, 与 k_0 无关; 而最大浓度的值则取决于 T_1, k_0 两值的选定。鉴于此, 临床上可根据需要, 依据[18]式随意地调节 T_1 , 选定到达稳态水平的时间, 即 t_{pk} 具有随意性; 再由[27]式确定与期望稳态水平相应的 k_0 值, 从而代偿 t_{pk} 的变动对最大浓度值的影响, 使之保持在期望的稳态水平上。见图 3 所示。由此可见指数滴注作为一种药物释放系统, 它可使到达期望浓度所需的时间与到达期望浓度过程中的安全问题得以较好地兼顾。

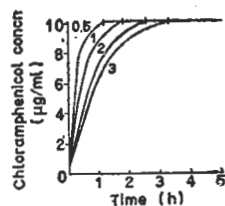


Fig 3. Plasma chloramphenicol concentration time profiles as predicted by exponential infusion with $T_1 = 0.5, 1, 2, 3$.

此外, 为了临床应用方便, 当药物的K值在一合适的范围内, 可选 $T_1 = \frac{1}{K}$ 时, 由下述推导可得一简化的动力学方程.

根据[12]式, 当 $T_1 \rightarrow \frac{1}{K}$, 即 $(K - \frac{1}{T_1}) \rightarrow 0$ 时

$$C(t) = \frac{k_0}{V_c} e^{-Kt} \lim_{(K - \frac{1}{T_1}) \rightarrow 0} \frac{e^{(K - \frac{1}{T_1})t} - 1}{(K - \frac{1}{T_1})}$$

$$= \frac{k_0}{V_c} t e^{-Kt} \quad [28]$$

其一阶导数和二阶导数分别为

$$C'(t) = \frac{k_0}{V_c} (e^{-Kt} - tKe^{-Kt}) \quad [29]$$

$$C''(t) = -\frac{k_0}{V_c} (tK^2e^{-Kt} - 2Ke^{-Kt}) \quad [30]$$

令 $C'(t) = 0$, 得 $t = \frac{1}{K}$, 将 $t = \frac{1}{K}$ 代入 [30] 式, 得

$$C''(t) = -\frac{k_0}{V_c} Ke^{-1} < 0$$

故当 $t = \frac{1}{K}$ 时, [28] 式有最大值, 及 $t_{pk} =$

$\frac{1}{K} = T_1$, 将 $t_{pk} = \frac{1}{K}$ 代入 [28] 式, 得

$$C_{max} = \frac{k_0}{KV_c e} \quad [31]$$

从上述推导中还可看出, 当 $T_1 = \frac{1}{K}$ 时, 滴注 T_1 时间后恰好到达期望稳态水平. 若给药时间要求超过 $2T_1$ 尚可方便地按 k_0/e 配制 B 瓶内药液, 恒速滴注, 继续维持血药浓度在期望的稳态水平上.

指数滴注与常规静脉给药方式间的关系

指数滴注是介于静脉快速推注和常规恒速滴注之间的一种给药方式, 且依赖于 T_1 趋近于可选区间 $(0, \infty)$ 内某一端的选择而接近其中一个常规静脉给药方式.

证明: 将 [27] 式代入 [12] 式, 得

$$C(t) = \frac{C_{ss} K e^{\frac{\ln T_1 K}{T_1 K - 1}}}{K - \frac{1}{T_1}} (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-Kt}) \quad [32]$$

当 $T_1 \rightarrow 0$, 时有

$$C(t) = \lim_{T_1 \rightarrow 0} \frac{C_{ss} (T_1 K)^{\frac{T_1 K}{T_1 K - 1}}}{T_1 K - \frac{1}{T_1}} (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-Kt})$$

因为 $\lim_{T_1 \rightarrow 0} \frac{(T_1 K)^{\frac{T_1 K}{T_1 K - 1}}}{K T_1 - \frac{1}{T_1}} = 1$

故 $C(t) = C_{ss} e^{-Kt} \quad [33]$

当 $T_1 \rightarrow \infty$ 时, 有

$$C(t) = \lim_{T_1 \rightarrow \infty} \frac{K C_{ss} (T_1 K)^{\frac{1}{T_1 K - 1}}}{K - \frac{1}{T_1}} (e^{-\frac{t}{T_1}} - e^{-Kt})$$

因为 $\lim_{T_1 \rightarrow \infty} (T_1 K)^{\frac{1}{T_1 K - 1}} = 1$

故 $C(t) = C_{ss} (1 - e^{-Kt}) \quad [34]$

由 [33] 式可看出, 当选择 T_1 趋近于零时, 指数滴注可视为一种静脉快速推注, 且最大血药浓度 ($t=0$ 时) 恰好为所期望的稳态浓度. 倘若与此同时进行类似前述的继续滴注, 则其总的效果——药时曲线与静注剂量 $C_{ss} V_c$ 的同时以滴注速率 $C_{ss} V_c K$ 恒速维持滴注所得到的药时曲线相同. 该结论可由将条件 $T_1 \rightarrow 0$ 及 [33]、[25] 式代入 [23] 式得到证明. 另外由此也可看出, 在机体对给药方式的耐受方面, 该指数滴注总是较同一水平的静脉推注要小.

由 [34] 式可看出, 当选择 T_1 趋于无穷大时, 指数滴注可视为一种常规恒速滴注, 且最大浓度 ($t \rightarrow \infty$ 时) 为期望的稳态浓度.

结束语 本法滴注的特点在于滴注过程中滴注速率以指数形式衰减; 其变化速率取决于选定的 T_1 , 因此它不同于常规的恒速滴注. 当 T_1 趋于无穷大时, 指数滴注可呈现常规滴注的恒速性质; 当 T_1 趋近于零时, 指数滴注可呈现常规静脉快速推注的脉冲性质. 因此常规恒

速滴注及静脉快速推注可视为指数滴注的两个特例。此外，由于到达稳态浓度所需的时间是随意的，因而使临床上静脉滴注给药以及体内药量与时间的关系得以较好地调节。

参 考 文 献

- 1 Wagner JG. *Clin Pharmacol Ther* 1974 Feb; 16 (1):91
- 2 Chau NP. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1977 Aug;

- 5 (4):391
- 3 Gutler DJ. *Ibid* 1978 Jun; 6 (3):265
- 4 郑 钧. 线性系统分析. 第1版. 北京: 科学出版社, 1978:185
- 5 Vaughan DP, Dennis M. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1980 Feb; 8 (1):83
- 6 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*, vol 1. 1st ed. NY:Marcel Dekker, 1975:27
- 7 Ritschel WA. *Handbook of basic pharmacokinetics*. 1st ed. Hamilton: Drug Intelligence Publ, 1976:320

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3 (3) : 199—204

EXPONENTIAL INFUSION AND ITS PHARMACOKINETICS

HUANG Sheng-kai, MENG Xu (Nanjing College of Pharmacy, Nanjing 210009)

ABSTRACT Here is presented a general kinetic equation for exponential infusion. The exponential infusion for one compartment model is safe and is at will in adjusting the time required to obtain steady state plasma level according to clinical requirements. The plasma concentration can be maintained for a period of time, if necessary, for a long time after the

steady state level is attained. The time required to obtain a steady state plasma level by exponential infusion of chloramphenicol is much shorter than that required by constant rate infusion.

KEY WORDS pharmacokinetics; exponential infusion; constant infusion; exponential input function; unit impulse response; compartment model