

Michaelis-Menten兼有一级消除动力学模型 平均稳态时的一些特性

韩可勤 蒋友 黄圣凯*

(数学教研室 *药理学教研室)

摘要 本文将Rowland等人的二房室模型中的消除过程扩展成米氏兼一级消除过程。据此,推导出达到稳态浓度的时间、血药浓度-时间曲线下面积和生物利用度的公式;进而得到平均清除率和剂量间的关系以及剂量与平均清除率和血浆浓度呈线性关系的结论。

关键词 药代动力学,米氏消除动力学,稳态浓度,生物利用度,平均清除率

Rowland等人^[1]根据离体肝灌注系统制订的生理性房室模型含有贮库(Reservoir)和消除器官两类房室,但药物从外周室消除(图1),且假定药物进入器官后具有迅速分布的“充分搅拌”特性。Wagner^[1]等在此基础上用米氏消除取代一级消除过程,并研究了该动力学的特性。

某些药物如乙酰水杨酸、氨茶碱在体内不仅有米氏消除且兼有一级消除,它们在房室模型中的特性Gibaldi等已有报道^[2,3]。本文讨论了在二房室模型^[1]口服(po)和静脉输注(iv)给药兼有米氏一级消除过程中平均稳态时的一些特性。制定的模型如图2和图3所示,分别为一级口服进入外周室和静脉零级输入中央室。

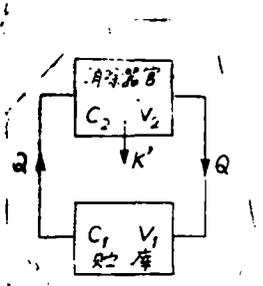


图1 生理性房室模型

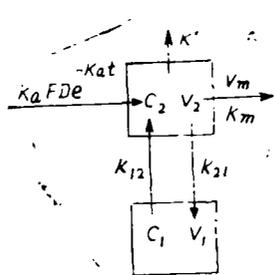


图2 口服给药模型

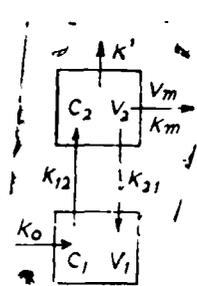


图3 静脉输注模型

图中 Q 为血流速率且有 $Q = V_1 K_{12} = V_2 K_{21}$, V_1, V_2 分别为房室1、房室2的容积, K_a 为一级吸收速率常数, F 为生物利用度, K' 为一级消除速率常数, K_{12}, K_{21} 为一级分布速率常数, K_m 为米氏常数, V_m 为最大代谢速率常数, K_0 为输入速率常数。

1986年12月31日收稿

根据药动学平衡原理,口服给药模型的微分方程为

$$V_1 dC_1^{po}/dt = -V_1 K_{12} C_1^{po} + V_2 K_{21} C_2^{po} \quad (1)$$

$$V_2 dC_2^{po}/dt = KaFD e^{-K_a t} - V_2 K_{21} C_2^{po} + V_1 K_{12} C_1^{po} - K' V_2 C_2^{po} - V_2 V_m C_2^{po} / (K_m + C_2^{po}) \quad (2)$$

式中 C_1^{po} 、 C_2^{po} 分别为po给药后房室1、房室2的血药浓度。

同理,静脉输注模型的微分方程为

$$V_1 dC_1^{iv}/dt = K_0 - V_1 K_{12} C_1^{iv} + V_2 K_{21} C_2^{iv} \quad (3)$$

$$V_2 dC_2^{iv}/dt = V_1 K_{12} C_1^{iv} - V_2 K_{21} C_2^{iv} - K' V_2 C_2^{iv} - V_2 V_m C_2^{iv} / (K_m + C_2^{iv}) \quad (4)$$

式中 C_1^{iv} 、 C_2^{iv} 分别为iv给药后房室1、房室2的血药浓度。

设每间隔一段时间 τ ,按剂量D一次性po或iv给药,当达到平均稳态时(1)~(4)式分别为^[4]

$$V_1 d\bar{C}_{1ss}^{po}/dt = -V_1 K_{21} \bar{C}_{1ss}^{po} + V_2 K_{21} \bar{C}_{2ss}^{po} - 0 \quad (5)$$

$$V_2 d\bar{C}_{2ss}^{po}/dt = FD(1 - e^{-K_a \tau})/\tau - V_2 K_{21} \bar{C}_{2ss}^{po} + V_1 K_{12} \bar{C}_{1ss}^{po} - K' V_2 \bar{C}_{2ss}^{po} - V_2 V_m \bar{C}_{2ss}^{po} / (K_m + \bar{C}_{2ss}^{po}) = 0 \quad (6)$$

$$V_1 d\bar{C}_{1ss}^{iv}/dt = K_0 - V_1 K_{12} \bar{C}_{1ss}^{iv} + V_2 K_{21} \bar{C}_{2ss}^{iv} = 0 \quad (7)$$

$$V_2 d\bar{C}_{2ss}^{iv}/dt = V_1 K_{12} \bar{C}_{1ss}^{iv} - V_2 K_{21} \bar{C}_{2ss}^{iv} - K' V_2 \bar{C}_{2ss}^{iv} - V_2 V_m \bar{C}_{2ss}^{iv} / (K_m + \bar{C}_{2ss}^{iv}) = 0 \quad (8)$$

(6)式推导见附录,其余各式仿此类推。

假设 $Q = V_1 K_{12} = V_2 K_{21}$,由(5)式解得 $\bar{C}_{1ss}^{po} = \bar{C}_{2ss}^{po}$ 。

将其式代入(6)式得

$$FD(1 - e^{-K_a \tau})/\tau = K' V_2 \bar{C}_{2ss}^{po} + V_2 V_m \bar{C}_{2ss}^{po} / (K_m + \bar{C}_{2ss}^{po}) \quad (9)$$

由(9)式求得

$$\bar{C}_{2ss}^{po} = (-b + \sqrt{b^2 + 4aK'K_m})/2K' \quad (10)$$

其中 $a = FD(1 - e^{-K_a \tau})/\tau V_2$, $b = V_m + K'K_m - a$

同理,由(7)、(8)两式求得

$$\bar{C}_{2ss}^{iv} = [-(V_m + K'K_m - K_0/V_2) +$$

$$\sqrt{(\bar{V}_m + K'K_m - K_0/V_2)^2 + 4K'K_0K_m/V_2} / 2K' \quad (11)$$

一、达到平均稳态浓度的时间

当达到由(10)、(11)两式分别表示的平均稳态浓度 \bar{C}_{2ss}^{po} 、 \bar{C}_{2ss}^{iv} 时, (1)~(4)式进入稳态⁴; 因而, 达到平均稳态浓度的时间即为达到稳态浓度的时间。在米氏兼有一级消除过程的情况下, 当药物以恒速静脉输注且达到稳态浓度的给定分数值 f_{ss} 时, 其所需的时间 t_{ss} 已经给出²。若图3表示恒速静脉输注模型, 在房室1、房室2的血药浓度都达到平均稳态时, 则(7)、(8)两式达到平均稳态浓度所需时间 t_{ss}^{iv} 就是 t_{ss} , 因此有

$$t_{ss}^{iv} = 1/\sqrt{-q(K_m + b'/2K')} \ln[-2K' C_2^{iv}/(b - \sqrt{-q} + 1) \cdot 1/(1 - f_{ss}) - 1/2K' \ln[1 + b'_2 C_2^{iv} - K'(C_2^{iv})^2/a']] \quad (12)$$

式中 $a' = K_0K_m/V_2$, $b' = K_0/V_2 - K'K_m - V_m$, $-q = b'^2 + 4K_0K_mK'/V_2$,

由于在(11)式中, 令 $K_0 = FD(1 - e^{-Ka'})/\tau$ 即得(10)式; 因此, 将(12)式中 K_0 换成 $FD(1 - e^{-Ka'})/\tau$, 即得在(5)、(6)两式达到平均稳态浓度所需的时间 t_{ss}^{po} 。

二、稳态时药-时曲线下的面积与生物利用度

根据平均稳态浓度 \bar{C}_{ss} 的定义² $\bar{C}_{ss} = 1/\tau \int_0^\tau C_{ss} dt = AUC_{0-\tau}/\tau$, 由(10)、(11)式可分别给出po给药、iv给药达到稳态后, 在给药间隔 τ 内, 药-时曲线下的面积:

$$AUC_{0-\tau}^{po} = \tau \cdot (-b + \sqrt{b^2 + 4aK'K_m})/2K' \quad (13)$$

$$AUC_{0-\tau}^{iv} = \tau \cdot [-(V_m + K'K_m - K_0/V_2) + \sqrt{(\bar{V}_m + K'K_m - K_0/V_2)^2 + 4K'K_0K_m/V_2}] / 2K' \quad (14)$$

由于当 $\tau \rightarrow \infty$ 时, $a = FD/\tau V_2 \cdot (1 - e^{-Ka'}) \rightarrow 0$ 因而(14)式右端的极限为 $\infty \cdot 0$ 型, 据L'Hospital法则可得稳态时, 药-时曲线下总面积

$$AUC_{0-\infty}^{po} = K_m FD/V_2 (K_m K' + V_m) \quad (15)$$

$$\text{同理可得 } AUC_{0-\infty}^{iv} = K_m D/V_2 (V_m + K'K_m) \quad (16)$$

将(15)与(16)相比得 $F = AUC_{0-\infty}^{po} / AUC_{0-\infty}^{iv}$ 若po剂量 D_{po} 与iv剂量 D_{iv} 不同, 则

$$F = D_{iv} AUC_{0-\infty}^{po} / D_{po} AUC_{0-\infty}^{iv} \quad (17)$$

显然与生物利用度的定义吻合。因此, 在稳态条件下, 当 τ 较大时, (17)式可用来估计生物利用度。但须注意, 此时米氏型消除兼有一级消除过程在实质上已转变成仅为一级消除过程。

三、平均稳态清除率、剂量与平均稳态浓度

$$\text{由(9)式得 } FD(1 - e^{-Ka'})/\tau = [K'V_2 + V_2V_m/(K_m + \bar{C}_{2ss}^{po})] \cdot \bar{C}_{2ss}^{po} \quad (18)$$

根据米氏兼有一级消除过程的药物总清除率的定义^[2] $Cl_s = K'V + V_mV/(K_m + C)$, 取 $C = \bar{C}_{2ss}^{po}$, $V = V_2$, 使得平均稳态清除率

$$\bar{Cl}_{2ss}^{po} = K'V_2 + V_2V_m/(K_m + \bar{C}_{2ss}^{po}) \quad (19)$$

由(19)式看出, \bar{C}_{2ss}^{po} 是一个变量, \bar{Cl}_{2ss}^{po} 是 \bar{C}_{2ss}^{po} 的函数。当 $\bar{C}_{2ss}^{po} \ll K_m$ 时, \bar{Cl}_{2ss}^{po} 才近似等于常数 $K'V_2 + V_2V_m/K_m$ 。同理, 可得iv模型的平均稳态清除率

$$\bar{Cl}_{2ss}^{iv} = K'V_2 + V_2V_m/(K_m + \bar{C}_{2ss}^{iv}) \quad (20)$$

由(18)式得剂量与平均稳态清除率及平均稳态浓度的关系

$$D = \tau \cdot \bar{Cl}_{2ss}^{po} \cdot \bar{C}_{2ss}^{po} / F(1 - e^{-Ka'}) \quad (21)$$

同理, 由(7)和(8)式可得 K_0 与平均稳态清除率及平均稳态浓度的关系

$$K_0 = \bar{Cl}_{2ss}^{iv} \cdot \bar{C}_{2ss}^{iv} \quad (22)$$

记 $K_0 = D/\tau$, 即得D与 \bar{Cl}_{2ss}^{iv} 及 \bar{C}_{2ss}^{iv} 的关系

$$D = \tau \cdot \bar{Cl}_{2ss}^{iv} \cdot \bar{C}_{2ss}^{iv} \quad (23)$$

(23)式还可在(21)式中, 令 $Ka \rightarrow \infty$, $F = 1$ 得到。

四、讨论

1. 图3所示iv模型中的 \bar{C}_{2ss}^{iv} 可按(12)式表示。

在(10)式中令 $F = 1$, $K_0 = D/\tau$, 当 $Ka \rightarrow \infty$ 时, 即得(11)式, 因此, \bar{C}_{2ss}^{iv} 可作为 \bar{C}_{2ss}^{po} 的特殊情况求得。

2. 对一房室模型、一次po给药米氏兼有一级消除动力学方程

$$V \frac{dC}{dt} = KaFDe^{-Ka't} - VK'C - VV_mC/(K_m + C) \quad (24)$$

药-时曲线下总面积 $AUC_{0-\infty}^{po}$ 按一般双倒数法不能求得。为此, 用(15)式来估算 $AUC_{0-\infty}^{po}$ 。

例如, 将文献^[3]中的一组模拟数据:

$K_m = 52.31(\mu\text{I/ml})$, $K' = 0.0155(\text{h}^{-1})$, $F = 0.4$, $D/V = 153.84(\mu\text{I/ml})$, $V_m = 10.46(\mu\text{I/ml/h})$ 代入(15)式中, 可求得

$$AUC_{0-\infty}^{po} = 52.31 \times 0.4 \times 153.84 / (10.46 + 0.0155 \times 52.31) = 285.62$$

五、附录

设(2)式稳态时,在每一间隔 $[0, \tau]$ 内的平均血药浓度 \bar{C}_{2ss}^{po} 保持不变,故有 $d\bar{C}_{2ss}^{po}/dt = 0$ 。因而,稳态时(2)式右端第1、3两项表示在单位时间内吸收的药量,它们在 $[0, \tau]$ 内的平均值为 $1/\tau \int_0^\tau K_a F D e^{-K_a t} dt + V_1 K_{12} \bar{C}_{1ss}^{po} = FD(1 - e^{-K_a \tau})/\tau + V_1 K_{12} \bar{C}_{1ss}^{po}$, (2)式右端第2、4、5项表示在单位时间内消除的药量,它们在 $[0, \tau]$ 内的平均值为

$$V_2 K_{21} \bar{C}_{2ss}^{po} + K' V_2 \bar{C}_{2ss}^{po} + V_2 V_m \bar{C}_{2ss}^{po} / (K_m + \bar{C}_{2ss}^{po}), \text{因此, (6)式成立。}$$

参 考 文 献

1. Wagner JG, Szpunar GJ. *J Pharmacokin Biopharm* 1985; 13:73
2. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*, 2nd ed NY, Marcel Dekker 1982:271~315
3. Martis L, Levy RH. *J Pharmacokin Biopharm* 1973; 1:285
4. 周怀梧. *中国药理学报* 1985; 7:1

MATHEMATICS STUDY ON CHARACTERISTICS OF AVERAGE STEADY-STATE FOR DRUGS OBEYING PARALLEL MICHAELIS-MENTEN AND FIRST ORDER KINETICS

Han Keqin¹, Jiang You¹ and Huang Shengkai²

Abstract

The Rowland two-compartment model was extended by replacing parallel Michaelis-Menten and first order kinetics from which the equations for the time to reach the steady-state concentration and bioavailability was derived. The relationship between the average clearance and dose was obtained. The steady state concentration in compartment 2, following intravenous and oral administration, was shown to be linear function of maximal velocity of metabolism V_m , Michaelis constant K_m and first order elimination constant K . The dose was a linear function of the average clearance and plasma steady-state concentration.

Key words Pharmacokinetics, Michaelis-Menten kinetics, First order elimination kinetics, Average steady-state concentration, Bioavailability, Average clearance

1. Department of Mathematics
2. Department of Pharmacology