药物动力学的数学原理与方法（一）

第二军医大学　　薛祉绥

编者按：本讲座扼要介绍有关的微积分、微分方程，主要内容是数学模型、拉氏变换和一些数据处理方法。全文着重基本概念及其思路的阐述，力图深入浅出，使没有脱产机会进修的读者较快地进入药物动力学的大门。

药物动力学是利用数学工具阐明药物被机体吸收及它在体内的分布、代谢、排泄过程中数量变化的规律。有人称之为“数学药学”有其道理。它的基本思想和分析方法现已渗入生物药剂学和临床药学中。它的发展有助于对药物的正确评价，能动地设计新药和指导临床合理用药。

（一）微积分基本知识

1、变量　自然界每种事物都是在运动的、变化的和发展的。仔细观察遇到的量可以分成两类：

常量　在观察过程中，始终保持一固定的数值；

变量　在观察过程中，根据时间的推移可以取各种不同的数值。

例 1　观察给某人作一次单剂量静脉注射的过程。单次注射的剂量x_0是常量，而时间t和血药浓度C(t)是变量。该药物在机体内分布的容积，称表观分布容积V，可视作常量（注：表观分布容积不一定有直观的生理解剖意义。例如一个70公斤的人，对某一药物的表观分布容积可达几百升）。

2、函数概念　在事物的变化中变量间不是孤立的，而是相互制约，相互依存，相互有联系的。

例 2　考虑血药浓度C与体内药物剂量x间的相依关系，它俩间关系由公式

$$C = x / V$$

给定。其中V是分布容积。当剂量x取定某一数值时，血药浓度C也就跟着有一个确定的数值；反之亦然。

例 3　如袖珍电子计算器的对数运算装置，输入一个正的数x，按一下log键，输出的就是log x。

在数学上规定：设有两个变量x和y，当变量x在允许范围内取某一数值时，依照某一法则f，可以确定变量y的一个值，则y称为x的函数，记为$y = f(x)$。x称为自变量。

现举药学上一例来说明函数的三种表示法：列表法、图象法和解析法。

例 4　静脉注射盐酸四环素500 mg，在不同的时间测得的血药浓度如下：

t (h)	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	24	……
C (μg/ml)	5.98	5.73	5.25	4.41	3.12	1.55	0.775	……

取上表中每一组t、C值作为点的坐标，在直角坐标纸上作出这些点。按从左到右将每点

连接成一条光滑的曲线（图 1 ）。这条曲线称为C-t曲线，即药—时曲线，它在药物动力学分析中很有用。这里的C-t曲线在数学上是属于指数曲线。

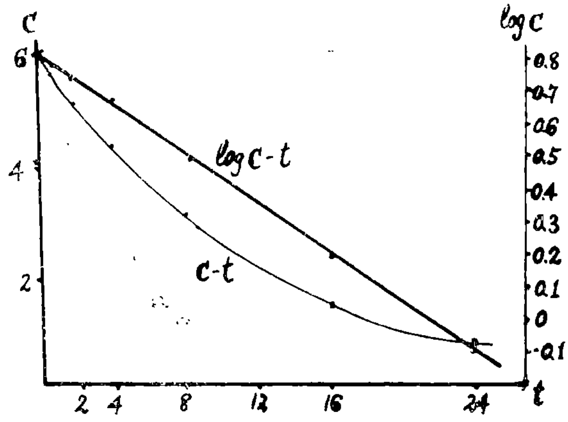

图 1　　血药浓度—时间曲线

若把上表中的C作log的变换，将其数据列成下表：

t (h)	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	24	……
C (μg/ml)	5.98	5.73	5.25	4.41	3.12	1.55	0.775	……
log C	0.777	0.758	0.720	0.64	0.49	0.19	—0.11	……

将每一组t、logC值作为点的坐标，作图（图 1 纵坐标用右边的刻度），发现一个有趣的结论：logC-t呈一直线。直线可用一次方程

$$\log C = kt + b \qquad (1)$$

表示，其中k是直线的斜率，b是直线在纵轴上的截距。用目测法，可得近似值

$$b \approx 0.8$$

$$k \approx \frac{-0.11-0.758}{24-1} = -0.0377$$

代入（ 1 ）式，得

$$\log C = -0.0377t + 0.8 \qquad (2)$$

若改写成指数形式，有

$$\begin{aligned} C &= 10^{-0.0377t+0.8} \\ &= 10^{0.8} \times 10^{-0.0377t} \\ &= 6.31 \times 10^{-0.0377t} \end{aligned}$$

药学工作者根据实验所得的数据，发现有不少药物的C-t曲线是呈指数型的。借助对这条曲线（或其解析式）的分析，可获得我们所需要的一些信息。譬如：

a、可推知初始浓度C_0（想象中静注后最初的血药浓度）：当t = 0 时，由（ 2 ）式得

$$C_0 = 6.31 \ (\mu g/ml)$$

b、表观分布容积：因为$C_0 = \frac{x_0}{V}$，所以

$$V=\frac{x_0}{c_0}=\frac{500,000}{6.31}=79,239\ (ml)\ \approx 79\ (L)$$

c、生物半衰期$t_{\frac{1}{2}}$——血药浓度降为原来的一半所需要的时间。如血药浓度由6.31下降到3.155所需的时间，由（2）式可得

$$t_{\frac{1}{2}}=\frac{\log 2}{0.0377}=8\ (h)$$

药物的生物半衰期是固定的常数（对该药物在机体呈线性模型而言），它可用来表示该药物在体内消除的快慢程度。每种药物的半衰期差别很大。如盐酸四环素$t_{\frac{1}{2}}$是8小时，而长效磺胺SMP$t_{\frac{1}{2}}$是35小时。

d、当$t=10$（h），由（2）式

血药浓度　　$C=6.31\times10^{-0.0377\times10}=2.65$（μg/ml）

体内药量　　$X=C\cdot V=2.65\times79,239=209983$（μg）≈210（mg）

e、假如最低有效血药浓度为2.0μg/ml，几小时后应再给药一次？由（2）式推得

$$2.0=6.31\times10^{-0.0377t}$$

于是　$t=\log\frac{2.0}{6.31}\div(-0.0377)=13.24$（h）

附：单对数坐标纸　它的横轴采用均匀刻度，纵轴采用不均匀刻度——对数尺。譬如：（因为$\log 5.98=0.777$）在尺度为0.777处，却标以5.98；在尺度为0.758处标以5.73；这样，例4中C-t在单对数低上作图便呈一直线了。

3、极限的概念　扼要地说，极限是讨论函数在变化过程中的趋势。利用它可以讨论函数（也称因变量）深刻的性质。下面介绍三种重要类型的变量。

a、无穷小量　它是最简单的，也是很重要的一类变量。

例5　庄子天下篇上有一句话：“一尺之棰，日取其半，万世不竭。”意思说，一尺长的一根木棒，如果每截取上一天余下来的一半，那么永远也取不完。在这个过程中，木棒的长度x是个变量，它在第一天、等二天……第n天……所取的值分别是

$$\frac{1}{2},\ \frac{1}{2^2},\ \cdots\cdots\frac{1}{2^n},\ \cdots\cdots$$

可以看出，x值是在逐渐地变小的。而且不管我们指定一个多么小的正数ε，这变化过程中总有一个时刻，在这时刻以后，变量x的绝对值将永远小于ε。具有这样变化趋势的变量就称为无穷小量。

b、无穷大量　举一个有趣的例子。天安门城墙上，中间悬挂着一国徽；而国徽是采用天安门作为图案的，那个天安门图案中又悬挂一国徽，……。你能想象究竟有多少个天安门多少个国徽呢？有无穷多个。具有这样变化趋势的变量称为无穷大量，记为∞。

c、趋向于极限的变量

例6　我国数学家刘徽（公元263年）从圆内接正六边形起，依次分割成正十二边形、正二十四边形……，然而写道“割之弥细，所失弥少，割之又割，以至于不可割，则与圆周合体而无所失矣。”这就是说，当边数无限增加时，正多边形的面积是一个变量x，在此过程中它是无限地向圆的面积a逼近。这个过程可记为

$$x \to a \quad 或 \lim x = a$$

前者读作x趋向a，后者读作x的极限等于a。

4、极限的运算法则 几个常用的公式归纳如下（证明从略）：

a、$\lim(x+y-z)=\lim x+\lim y-\lim z$

b、$\lim(cx)=c\lim x$（其中c为常数）

c、$\lim(xy)=\lim x\cdot\lim y$

d、$\lim\left(\dfrac{x}{y}\right)=\dfrac{\lim x}{\lim y}$，（其中$\lim y\neq 0$）

例7 求 $\lim\limits_{x\to 2}(x^2+2x-3)$

解：
$$\lim_{x\to 2}(x^2+2x-3)=\left(\lim_{x\to 2}x\right)^2+2\lim_{x\to 2}x-3=2^2+2\times 2-3=5$$

例8 求 $\lim\limits_{x\to 1}\dfrac{x^2-2}{1+2x}$

解：
$$\lim_{x\to 1}\frac{x^2-2}{1+2x}=\frac{\left(\lim\limits_{x\to 1}x\right)^2-2}{1+2\lim\limits_{x\to 1}x}=\frac{1-2}{1+2}=-\frac{1}{3}$$

例9 求 $\lim\limits_{x\to 3}\dfrac{x^2-9}{x-3}$

说明：在x趋向于3的过程中，分式中的分子和分母都趋向于零，即分子与分母都是无穷小量。两个无穷小量之比的极限是个有趣而又重要的问题。

解：
$$\lim_{x\to 3}\frac{x^2-9}{x-3}=\lim_{x\to 3}\frac{(x-3)(x+3)}{x-3}=\lim_{x\to 3}\frac{x-3}{x-3}\cdot\lim_{x\to 3}(x+3)=1\times 6=6$$

例10 求 $\lim\limits_{n\to\infty}\left(1+\dfrac{1}{n}\right)^n$

解：这是个很重要，又很复杂的极限运算。我们采用直觉的办法进行研讨，请看下表

n	1	10	100	1000	10000	……
$(1+\frac{1}{n})^n$	2	2.5937	2.7048	2.7169	2.7181	……

在$n\to\infty$过程中，变量$\left(1+\dfrac{1}{n}\right)^n$的值是单调增加的，但以后增加很缓慢。事实上它是无限地向2.718281828459045……逼近。这个数用e表示，即

$$\lim_{n\to\infty}\left(1+\frac{1}{n}\right)^n=e$$

今后遇到的指数函数常用e为底，即 $y=e^{x}$；又以e为底的对数函数称自然对数，记为 $y=\ln x$。

5、多次静脉注射药物的血药浓度 药物的治疗作用一般与血液中药物浓度有关。前已提及，有些药物一次静脉注射后血药浓度随时间变化的规律可用一个指数函数来刻划，设 $C(t)$ 表示血药浓度，t 表示时间，C_0 表示初始浓度，k 为速率常数，则有

$$C(t)=C_0\cdot e^{-kt} \tag{3}$$

又生物半衰期

$$t_{\frac{1}{2}}=\frac{\ln 2}{k} \tag{4}$$

若每隔一定时间 t 注射一次，经多次注射，其血药浓度的变化如何？显然，搞清这个问题对合理设计给药方案很有参考价值。

设每次静注剂量是A，该药的表观分布容积为V，则初始浓度 $a=A/V$，当 $t=T$ 时，且第2次尚未注射，其血药浓度 $C_1(T)=a\cdot e^{-kT}=ar$（令 $r=e^{-kT}$，不妨称之为衰减比）；当第2次注射完毕时，其血药浓度 $C_2(O)=a+ar=a(1+r)$，再经过T时，且第3次尚未注射，其血药浓度 $C_2(T)=(a+ar)\cdot e^{-kT}=ar(1+r)$；……。依次类推，可得

关于多次静脉注射的血药浓度

注射次数	第i次注射完时的C	第i次注射后经T时刻的C
1	$C_1(0)=a$	$C_1(T)=ar$
2	$C_2(0)=a(1+r)$	$C_2(T)=ar(1+r)$
⋮	⋮	⋮
n	$C_n(0)=a(1+r+\cdots+r^{n-1})$	$C_n(T)=ar(1+r+\cdots+r^{n-1})$

第n次注射完毕时的血药浓度是一个首项为a、公比为r、共n项的等比级数的和，故有

$$Cn(0)=\frac{a(1-r^n)}{1-r}$$

又

$$Cn(T)=\frac{ar(1-r^n)}{1-r}$$

上两式分别表示以间隔T定时注射n次后的最高血药浓度和最低血药浓度（图2）。若注射次数 $n\to\infty$ 时，因为衰减比r是小于1的正数，所以

$$\lim_{n\to\infty} r^n=O$$

从而

$$C_{\infty}(O)=\lim_{n\to\infty}Cn(O)=\frac{a}{1-r}$$

$$C_{\infty}(T)=\lim_{n\to\infty}Cn(T)=\frac{ar}{1-r}$$

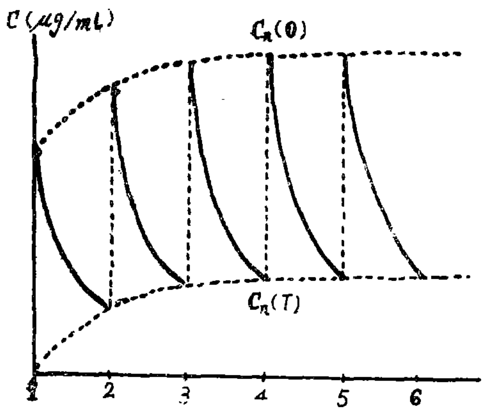

图2　多次静注的血药浓度

分别称为稳态时的最高血药浓度和最低血药浓度。合理的长期给药方案应保持稳态时的最小血药浓度须高于最低有效治疗浓度；其稳态时的最高血药浓度应该低于极量(产生毒、副作用的浓度）。

尽管稳态已不受给药次数影响，但在给药间隔内，血药浓度仍作周期性变化。其变化周期就是给药间隔时间 T。一般说来，给药间隔时间 T越长，血药浓度上下波动越大。在临床实际工作中，给药间隔时间的选择，既要减小给药间隔期内的血药浓度波动，又要避免因给药次数过多所带来的不便。

在多剂量给药方案中，如药物半衰期较长，则欲达到稳态时最高血药浓度需要相当长的时间，为克服这一弊病，方法是首次剂量 A*就达到稳态时最高血药浓度。首次剂量与维持剂量间关系有下面的公式：

$$A^* = C_{\infty}(O)\,V = \frac{a}{1-r}V = \frac{A}{1-r} = \frac{A}{1-e^{-kt}} \qquad (5)$$

例11 已知某药的生物半衰期约为 3 小时，表观分布容积为7000 ml。现将某药作多剂量静注，若维持剂量为0.25g，注射的时间间隔为 6 小时，试问其稳态时的最高血药浓度和最低血药浓度？又首次剂量应是多少？

解：由 $a = \frac{A}{V} = \frac{0.25g}{7000\,ml} = 35.7\mu g/ml$

由（4）式 $k = \frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}} = \frac{0.693}{3} = 0.231$（小时$^{-1}$）

衰减比 $r = e^{-kt} = e^{-0.231\times 6} = 0.25$

于是 $C_{\infty}(0) = \frac{a}{1-r} = \frac{35.7}{1-0.25} = 47.6$（μg／ml）

$C_{\infty}(0) = \frac{ar}{1-r} = \frac{35.7\times 0.25}{1-0.25} = 11.9$（μg／ml）

$A^* = \frac{A}{1-r} = \frac{0.25g}{1-0.25} = 0.333g$

例12 已知某药的生物半衰期为8.82小时，表观分布容积为8,000 ml。当它作多剂量静注时最高血药浓度控制在150μg／ml，最低血药浓度为 80μg／ml。试设计其合理的给药方案？

解：首次剂量 $A^* = C_{\infty}(0)V = 150\times 8{,}000 = 1{,}200{,}000$（μg）$= 1.2$（g）

维持剂量 $A = [C_{\infty}(0) - C_{\infty}(T)]\cdot V = (150-80)\cdot 8{,}000 = 560{,}000$(μg) $= 0.56$（g）

由（4）式 $k = \frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}} = \frac{0.693}{8.82} = 0.07857$（$h^{-1}$）

因为 $r = e^{-kT} = \frac{C_{\infty}(T)}{C_{\infty}(0)}$

于是 $T = \frac{1}{-k}\ln\frac{C_{\infty}(T)}{C_{\infty}(O)} = \frac{1}{-0.07857}\ln\frac{80}{150} = 8$（$h^{-1}$）

（未完待续）