药物动力学的数学原理与方法（二）

第二军医大学　　薛祉绥

药物动力学中经常涉及药物在体内（瞬时）变化速率的概念。实际上，它就是微积分里的导数的概念。下面介绍导数和微分的概念，并推出求函数的导数和微分的一般法则。

（6）药物在体内的变化速率　假设时间t时体内的药量是x，以函数表示就是

在时间t时体内药量　f（t）

在时间t＋Δt时体内药量　f（t＋Δt）

则在Δt时间内体内药物的改变量　$\Delta x = f(t+\Delta t) - f(t)$ 故在Δt时间内体内药物平均变化速率

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{f(t+\Delta t) - f(t)}{\Delta t}$$

假使体内药量变化不是等速率的，则平均变化速率不能反映瞬时t的变化速率。当Δt很小时它不过是瞬时变化速率的一个近似值。很显然，Δt越小，则近似程度越好。为了精确地表达瞬时的变化速率，不得不求当Δt趋于零时平均变化速率的极限，即

$$\lim_{\Delta t \to o} \frac{\Delta x}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \to o} \frac{f(t+\Delta t) - f(t)}{t\Delta}$$

并称这个极限为函数f（t）在点t的导数，记作

$$X' = f'(t) = \frac{dx}{dt} = \lim_{\Delta t \to o} \frac{\Delta x}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \to o} \frac{f(t+\Delta t) - f(t)}{\Delta t}$$

抽出变量所代表的具体意义，不难看出求函数的导数是通过下列三个步骤进行：

a、　求增量给自变量X一个增量Δx，函数$y = f(x)$相应地有一增量(或称改变量)Δy，即：　　$\Delta y = f(x+\Delta x) - f(x)$

b、　计算增量比值　函数增量与自变量增量之比，即$\Delta y / \Delta x$。它表示函数在Δx区间的平均变化率。

c、　求比值的极限　求$\Delta x \to o$时平均变化率的极限

$$\lim_{\Delta x \to o} \frac{\Delta y}{\Delta x} = \lim_{\Delta x \to o} \frac{f(x+\Delta x) - f(x)}{\Delta x}$$

它表示函数f(x)在点x处的瞬时变化速率。

例1　线函数$y = bx + c$　的导数

a、$\Delta y = f(x+\Delta x) - f(x) = b(x+\Delta x) + c - (bx + c) = b \cdot \Delta x$

b、　$\dfrac{\Delta y}{\Delta x} = b$

c、　$y' = \lim\limits_{\Delta x \to o} \dfrac{\Delta y}{\Delta x} = \lim\limits_{\Delta x \to o} b = b$

所以线性函数的导数是一个常数，特别当$b = o$时，就得常数的导数为零，即$(C)' = 0$

例 2　幂函数$y=x^n$（n为正整数）的导数。

a、　$\Delta y=(x+\Delta x)^n-X^n$

$$=x^n+nx^{n-1}\cdot\Delta x+\frac{n(n-1)}{1\cdot 2}x^{n-2}\cdot(\Delta x)^2+\cdots\cdots+(\Delta x)^n-x^n$$

$$=nx^{n-1}\cdot\Delta x+\frac{n(n-1)}{1\cdot 2}x^{n-2}\cdot(\Delta x)^2+\cdots+(\Delta x)^n$$

b、　$\frac{\Delta y}{\Delta x}=nx^{n-1}+\frac{n(n-1)}{1\cdot 2}x^{n-2}\cdot\Delta x+\cdots+(\Delta x)^{n-1}$

c、　$y'=\lim\limits_{\Delta x\to o}\frac{\Delta y}{\Delta x}=nx^{n-1}$

这结果表示：幂函数x^n的导数等于其幂指数n乘上幂指数减去一的幂函数x^{n-1}。还可以证明这个导数公式对于n为任意实数时也是成立的。例如

$$\left(\frac{1}{x}\right)'=(x^{-1})'=-x^{-2}=-\frac{1}{x^2}$$

$$\left(\sqrt{x}\right)'=\left(x^{\frac{1}{2}}\right)'=\frac{1}{2}x^{-\frac{1}{2}}=\frac{1}{2\sqrt{x}}$$

例 3　对数函数 $y=\log_a x$的导数。

a、　$\Delta y=\log_a(x+\Delta x)-\log_a x=\log_a\left(1+\frac{\Delta x}{x}\right)$

b、　$\frac{\Delta y}{\Delta x}=\frac{1}{x}\cdot\log_a\left(1+\frac{\Delta x}{x}\right)^{\frac{x}{\Delta x}}$

c、　$y'=\lim\limits_{\Delta x\to o}\frac{1}{x}\log_a\left(1+\frac{\Delta x}{x}\right)^{\frac{x}{\Delta x}}=\frac{1}{x}\lim\limits_{\Delta x\to o}\log_a\left(1+\frac{\Delta x}{x}\right)^{\frac{x}{\Delta x}}$

$$\xrightarrow{令n=\frac{x}{\Delta x}}\frac{1}{x}\lim_{n\to\infty}\log_a\left(1+\frac{1}{n}\right)^n=\frac{1}{x}\log_a e$$

特别地，如果　$y=\ln x$，则　$y'=\frac{1}{x}$。

（7）　**导数的运算法则**　上面三例是直接根据定义求导数。掌握求导数的一般运算法则（也称微分法）可将求较复杂函数的导数的问题，化成求较简单函数的导数的问题。

a、　$(u\pm v)'=u'\pm v'$

即两个函数的代数和的导数等于它们的导数的代数和。

b、　$(u\cdot v)'=u'\cdot v+u\cdot v'$

即两个函数的乘积的导数等于第一个函数的导数乘以第二函数，再加上第一个函数乘以第二个函数的导数。

推论　常数因子C可以从导数符号中提出来，即　$(cu)'=cu'$

设y是u的函数，u又是X的函数，则称y是x的复合函数，而u称为中间变量。关于复合函数求导数问题有下面运算法则。

c、　$\frac{dy}{dx}=\frac{dy}{du}\cdot\frac{du}{dx}$

即复合函数的导数等于y对中间变量u的导数乘以中间变量u对自变量x的导数。

现对第二个运算法则加以证明。其它法则证法类似。

设对应于x的增量Δx，函数u、v及y的增量分别为Δu、Δv及Δy。若在点x有关系$y=uv$而在点$x+\Delta x$有关系

$$y+\Delta y=(u+\Delta u)\cdot(v+\Delta v)$$

由此 $$\Delta y=u\cdot\Delta v+v\cdot\Delta u+\Delta u\cdot\Delta v$$

$$\frac{\Delta y}{\Delta x}=\frac{\Delta u}{\Delta x}\cdot v+u\cdot\frac{\Delta v}{\Delta x}+\frac{\Delta u}{\Delta x}\cdot\Delta v$$

因函数v应有：当$\Delta x\to 0$时，$\Delta v\to 0$；于是

$$\lim_{\Delta x\to 0}\frac{\Delta y}{\Delta x}=v\lim_{\Delta x\to 0}\frac{\Delta u}{\Delta x}+u\cdot\lim_{\Delta x\to 0}\frac{\Delta v}{\Delta x}=u'v+u\cdot v'$$

即 $$(u\cdot v)'=u'v+u\cdot v'。$$

例4 求$y=(2x-3)(3x+2)$的导数

解一：因为 $y=(2x-3)(3x+2)=6x^2-5x-6$

故 $$y'=(6x^2-5x-6)'=6(x^2)'-5(x)'-(6)'$$
$$=12x-5$$

解二：$$y'=(2x-3)'(3x+2)+(2x-3)(3x+2)'$$
$$=2(3x+2)+(2x-3)\cdot 3$$
$$=12x-5$$

例5 求$y=\sqrt{1+x^2}$的导数

解： 令 $y=\sqrt{u}$，$u=1+x^2$

$$y'=(\sqrt{u})'\cdot(1+x^2)'=\frac{1}{2\sqrt{u}}\cdot 2x=\frac{x}{\sqrt{1+x^2}}$$

例6 指数函数 $y=e^x$ 的导数

解： $y=e^x \Longrightarrow \ln y=x$

两边对x求导： $$\frac{1}{y}\cdot y'=1$$

所以 $$y'=y=e^x$$

即 $$(e^x)'=e^x$$

e^x 的导数等于原来函数 e^x，这是个很有用的性质。

（8）〔$x=x_0\cdot e^{-kt}$**的机制**〕该规律（如将盐酸四环素作静脉注射）是从实验中总结出来的。今用微分法探讨其变化规律有何深刻的性质。

a、$\frac{dx}{dt}$的意义 它是体内药量在时刻t的瞬时变化速率。

b、$\frac{dx}{dt}$有何特征？

$$\frac{dx}{dt}=\left(x_0\cdot e^{-kt}\right)'=x_0e^{-kt}\cdot(-kt)'=-k\cdot x_0e^{-kt}=-kx$$

该式说明这样一个性质：在时刻t时药量的衰减率与时刻t时的药量成正比。比例系数的绝对值k称为药物的消除（包括代谢和排泄）速率常数。

（9）**导数的应用** 函数$f(x)$在当x取x_0值时的值$f(x_0)$比在x_0左边和右边附近时所取的值都大（或小），则$f(x_0)$称为极大(或小)值，点x_0称为取得极大（或小）值的点，一般函数具有极值的必要条件：

设函数$f(x)$在点x_0处具有导数，且在x_0处$f(x)$取得极值，则这函数在x_0处的导数

$f'(x_0)=0$。

证：不妨假定$f(x_0)$为极大值（为极小值时可仿此证明）。根据极大值的定义，在x_0的左边和右边的x点，恒有$f(x)<f(x_0)$。由于

当$x<x_0$时，$\frac{f(x)-f(x_0)}{x-x_0}>0$

故 $f'(x_0)=\lim\limits_{x\to x_0-0}\frac{f(x)-f(x_0)}{x-x_0}\geqslant 0$

当$x>x_0$时，$\frac{f(x)-f(x_0)}{x-x_0}<0$

故 $f'(x)=\lim\limits_{x\to x_0+0}\frac{f(x)-f(x_0)}{x-x_0}\leqslant 0$

从而得到 $f'(x_0)=0$

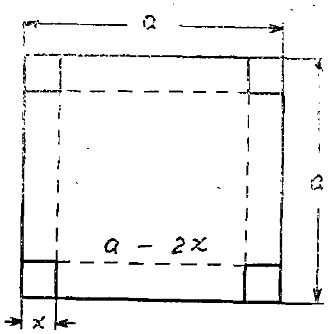
对于在讨论的区间内具有导数的函数$f(x)$，可以将求极值点的步骤总结为：

a、 求出导数$f'(x)$

b、 求出方程$f'(x)=0$的全部实根（称驻点）

c、考查$f(x)$在每个驻点的左、右情况：若$f(x)$在该驻点的值比其左、右边的都大，则该驻点即为极大值点；若$f(x)$在该驻点的值比其左、右边的值都小，则该驻点为极小值点。

例7 将每边为a的正方铁皮于每角截去相等的小正方块，然而折起每边。做成一无盖的箱子，问所截去的小正方形的边长是多少，能使做成的无盖箱的体积为最大?



解：设x为小正方形的边长，则箱底正方形的边长为$a-2x$，而无盖箱的体积为

$V=x\cdot(a-2x)^2$，x的变化区间是（0，$\frac{a}{2}$）于是问题成为求这个函数在该区间上的最大值。

$$V'=(a-2x)^2-4x(a-2x)=a^2-8ax+12x^2$$
$$=(a-2x)(a-6x)$$

函数V在区间（0，$\frac{a}{2}$）内只有一个驻点$x=\frac{a}{6}$。从实际意义中可知它是最大值点，即知$x=\frac{a}{6}$时有最大体积$\frac{2a^3}{27}$。

（10）达峰时间和达峰浓度 一室线性模型在口服给药的情况下，药量—时间方程为

$$c=\frac{k_aFx_0}{V(k_a-k)}\left(e^{-kt}-e^{-k_at}\right)\text{〔注1〕} \qquad (1)$$

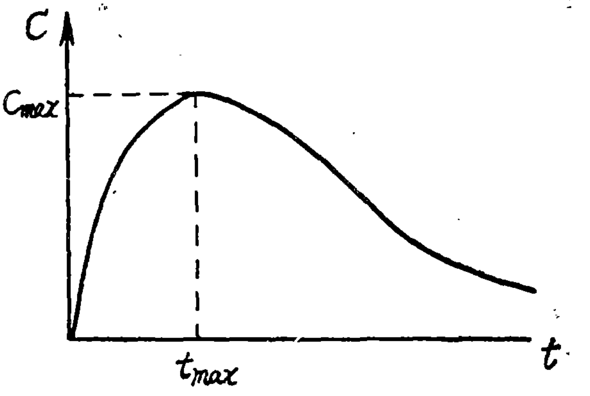
其中，k是消除速率常数，k_a是吸收速率常数，x_0是口服的剂量，F是口服的剂量达得全身循环的分数值F，V是表观分布容积。

很多文献指出，对大多数血管外给药的药物来说，一些常用剂型的吸收速率常数远远大于消除速率常数。c－t曲线见图2。

---

〔1〕 该方程的来源在下文中绍介，

根据求极值的方法可推得峰浓度出现的时间，及在此时间的最大血药浓度。因$\frac{k_a F x_0}{V(k_a-k)}$是常数，故只需求$\left(e^{-kt}-e^{-k_a t}\right)$的最大值。



令$\left(e^{-kt}-e^{-k_a t}\right)'$

$$= -ke^{-kt}+k_a e^{-k_a t}=0$$

由 $$k_a e^{-k_a t}=ke^{-kt} \qquad (2)$$

$$e^{(k-k_a)t}=\frac{k}{k_a}$$

$$(k-k_a)\ t=\ln K-\ln ka$$

于是，达峰时间

$$t_{max}=\frac{\ln K-\ln ka}{K-ka}=\frac{\ln ka-\ln K}{ka-K}$$

将 t_{max}代入（1）式可得最大血药浓度

$$C_{max}=\frac{k_a F x_0}{V(ka-K)}\cdot\left(e^{-kt_{max}}-e^{-k_a t_{max}}\right)$$

$$=\frac{ka\ F\ x_0}{V(ka-K)}\left(1-\frac{K}{ka}\right)e^{-kt_{max}} \quad \text{（利用（2）式）}$$

$$=\frac{F\ x_0}{V}e^{-kt_{max}}$$

（11）**一元回归方程** 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	……
ln c	1.79	1.75	1.66	1.48	1.14	0.44	-0.25	……

如果变量t和y＝ln C间存在着线性关系，则可用直线$\hat{y}=a+bt$来拟合它们之间的关系，参数a，b应使

$$\sum_{i=1}^{n}\left(yi-\hat{yi}\right)^2=\sum_{i=1}^{n}\left[yi-(a+bt_i)\right]^2$$

达到最小值。由此最小二乘法原理，得计算公式（推导附后）

$$\begin{cases} b=\dfrac{l_{ty}}{l_{tt}} \\ a=\bar{y}-b\bar{t} \end{cases} \qquad (3)$$

式中 $\bar{t}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}t_i$， $\bar{y}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}y_i$

$$l_{tt}=\Sigma t_i^2-\frac{1}{n}(\Sigma t_i)^2,\quad l_{ty}=\Sigma t_i yi-\frac{1}{n}\Sigma t_i\ \Sigma yi$$

方程$\hat{y}=a+bt$称为回归方程（或回归直线），b称为回归系数。

回归直线方程的计算步骤

编号	t	y	t^2	t_y
1	0.5	1.79	0.25	0.90
2	1	1.75	1	1.75
3	2	1.66	4	3.32
4	4	1.48	16	5.92
5	8	1.14	64	9.12
6	16	0.44	256	7.04
7	24	—0.25	576	—6
Σ	55.5	8.01	917.25	22.25

$\overline{t}=\frac{1}{n}\Sigma t=7.93$ $\Sigma t^2=917.26$ $\Sigma t_y=22.05$

$\overline{y}=\frac{1}{n}\Sigma y=1.14$ $\frac{1}{n}(\Sigma t)^2=440.04$ $\frac{1}{n}\Sigma t\ \Sigma y=63.51$

$l_{tt}=477.21$ $l_{ty}=Ξ41.46$

$$b=\frac{-41.46}{477.21}=-0.087$$

$$a=1.14-(-0.087)\times7.93=1.83$$

于是回归方程 $\hat{y}=1.83-0.087t$

或C－t方程 $C=e^{1.83-0.087t}=6.23e^{-0.087t}$

现在的袖珍电子计算器如CASIO fx-180P，CASIO fxΞ3600等都设有回归方程计算的专门程序，使用方便，计算迅速、精确。

袖珍电子计算器的操作过程

操作	显示或说明
按下MODE 2	LR 调用回归直线程序
lnv KAC	清洗内部储存数据
0.5 x_D , y_D 1.79	DATA 1.79一对数据已输入
1 x_D , y_D 1.75	DATA 1.75
2 x_D , y_D 1.66	DATA 1.66
4 x_D , y_D 1.48	DATA 1.48
8 x_D , y_D 1.14	DATA 1.14
16 x_D , y_D 0.44	DATA 0.44

24	x_D, y_D −0.25	DATA −0.25		七对数据已输入
	lnv B		−0.08688519	回归系数 b
	lnv A		1.833161203	截距 a

附录：直线回归方程计算公式的推导

欲使$Q=\Sigma(y_i-a-bt_i)^2$ 达到最小值，根据求极值原理，它对a，b的偏导数（将Q对a求偏导数时，只需视b为常量）应分别等于零，于是a，b满足

$$\frac{\partial Q}{\partial a}=-2\Sigma(y_i-a-bt_i)=0$$

$$\frac{\partial Q}{\partial b}=-2\Sigma(y_i-a-bt_i)t_i=0$$

由第1式可得出

$$na=\Sigma y_i-b\Sigma t_i$$

故 $$a=\overline{y}-b\overline{t}$$

由第2式可推得

$$\Sigma t_i y_i-a\Sigma t_i-b\Sigma t_i^2=0$$

将a代入，经整理可得回归系数b的计算公式：

$$b=\frac{\Sigma t_i y_i-\frac{1}{n}\Sigma t_i\Sigma y_i}{\Sigma t_i^2-\frac{1}{n}\left(\Sigma t_i\right)^2}$$

（待续）

·文摘·

两性霉素B和多粘菌素B相互作用的实验研究

鉴于正冈 彻曾指出：在并发急性白血病感染症中，致炎菌有61.2%是革兰氏阴性菌，9%是真菌。为此有必要对上述感染采取抗炎措施。由于两性霉素B（以下简称AMPH）和多粘菌素B（以下简称PLB）在消化道吸收甚少；因而在肠内形成较高浓度，根据这一特性，充分利用AMPH的抗真菌作用及PLB的抗细菌作用。在临床上多采取口服并用来治疗并发性急性白血病感染。

研究指出：无论是PLB对于AMPH的抗菌活性，还是AMPH对于PLB的抗菌活性，都有相加乃至相乘的作用。特别是当两者处于高浓度时。

作者还阐明了机理上的异同点：两者都作用于微生物的细胞质膜，改变膜的通透性，引起细胞内容物向细胞外渗漏而发挥抗菌活性。而不同点是两者在微生物细胞质膜的不同作用部位结合。AMPH与真核细胞的细胞质膜的麦角固醇结合；而PLB是与细胞质膜的磷脂酰乙醇胺结合。作者认为AMPH或者PLB与其他药物合并应用皆能促使其他药物加强对膜的通透性，从而增强药物的疗效。

〔《药剂学》42（4）：357，1982（日文）〕

丁祯禄摘 冯仰华校