

药物动力学的数学原理与方法 (三)

第二军医大学 薛社铨

(一) 微分的概念及其运算

为了说明微分的概念, 我们先来考虑一个问题:

设边长为 x 的正方形铁板, 加热膨胀, 每边增长 Δx , 问铁板面积增加多少?

设正方形面积为 y , 则 $y = x^2$

每边增长 Δx 后铁板面积为

$$y + \Delta y = (x + \Delta x)^2 = x^2 + 2x \cdot \Delta x + (\Delta x)^2$$

于是铁板增加的面积为

$$\Delta y = 2x \cdot \Delta x + (\Delta x)^2$$

如果 Δx 很小, Δx 的平方更小, 则有 $\Delta y \approx 2x \cdot \Delta x$ (见图 1), 而 $2x$ 正是 $y = x^2$ 的导数。

一般函数 $y = f(x)$ 也有类似结果, $f'(x) \cdot \Delta x$ 是函数增量 Δy 的主要部分。

定义 函数的微分是函数的导数与自变量增量的乘积, 并记为 $dy = f'(x) \cdot \Delta x$ 。

又 $y = x$ 的微分 $dy = dx = \Delta x$, 故 $dy = f'(x) \cdot dx$ 。函数微分的计算可以归结为导数的计算, 原则上无新的东西, 但要注意书写形式。

今把有关的基本公式和运算法则汇集如下:

1. $d(C) = 0$
2. $d(x^n) = n \cdot x^{n-1} dx$
3. $d(e^x) = e^x dx$
4. $d(\ln x) = \frac{1}{x} dx$

微分法则

1. $d(u \pm v) = du \pm dv$
2. $d(uv) = u dv + v du$

如果 C 为常数, 则有 $d(cu) = c du$

例 1 $d(x^2) = 2x dx$

例 2 $d(e^x) = e^x dx$

例 3 $d(-\frac{1}{5}e^{-5x}) = -e^{-5x} dx$

例 4 $d(x + \frac{1}{4}e^{4x}) = (1 + e^{4x}) dx$

上面四例, 希望读者能反过来熟悉一下, 即知道了后面的微分表达式, 怎样去求原来的函数。

(二) 不定积分的概念及其运算

原函数 若 $F(x)$ 的微分为 $f(x) dx$ (或 $F(x)$ 的导数为 $f(x)$), 则 $F(x)$ 称为 $f(x)$ 的原函数。

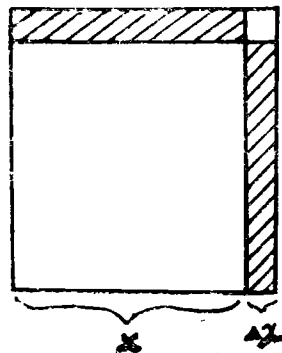


图 1

数。

假如 $F(x)$ 是 $f(x)$ 的原函数,容易知道 $F(x) + C$, (C 是任意的常数)也是 $f(x)$ 的原函数。

不定积分 如果函数 $F(x)$ 是 $f(x)$ 的一个原函数,那末 $f(x)$ 的全部原函数 $F(x) + C$ 叫做 $f(x)$ 的不定积分,记作

$$\int f(x)dx = F(x) + C$$

由此可知不定积分系导数或微分的一种逆运算。它的概念明确,但无构造性的计算结构,而只能把微分公式及其运算反过来使用。

积分的基本公式

$$\therefore d\left(\frac{x^{n+1}}{n+1}\right) = x^n dx \qquad \therefore \int x^n dx = \frac{x^{n+1}}{n+1} + C, (n \neq -1)$$

$$d(\ln x) = \frac{1}{x} dx \qquad \int \frac{1}{x} dx = \ln x + C$$

$$d(e^x) = e^x dx \qquad \int e^x dx = e^x + C$$

例 5 $\int (2x^3 - 4x + 1) dx = 2 \cdot \frac{x^4}{4} - 4 \cdot \frac{x^2}{2} + x + C$

变量代换法——有的积分,虽不能直接用基本公式,但经适当的变换,可以凑成基本公式的类型。

例 6 $\int \frac{dx}{x-a} \xrightarrow{\substack{\text{令 } u = x-a \\ du = dx}} \int \frac{1}{u} du = \ln u + C = \ln(x-a) + C$

例 7 $\int e^{-3x} dx \xrightarrow{\substack{\text{令 } u = -3x \\ du = -3dx}} \int e^u \cdot \left(-\frac{1}{3} du\right) = -\frac{1}{3} e^u + C = -\frac{1}{3} e^{-3x} + C$

分部积分法——此法主要是利用下面公式:

$$\therefore d(uv) = udv + vdu$$

$$udv = d(uv) - vdu$$

两边积分 $\int udv = uv - \int vdu$

如果求 $\int udv$ 有困难而求 $\int vdu$ 比较容易时,就可以用分部积分公式求积分。

例 8 $\int xe^x dx$

设 $u = x, \quad dv = e^x dx$

则 $du = dx, \quad v = e^x$

于是 $\int xe^x dx = x \cdot e^x - \int e^x dx = xe^x - e^x + C$

不定积分的计算方法常需一定技巧,对实际工作者来说一般数学手册里有不定积分表可供查阅。。

用抛物线法求血药浓度—时间曲线下面积 (Area under the cure), 简称AUC。

例 9 某药物口服500mg,完全吸收,测得血药浓度的数据如下表:

计算方法 AUC的计算有的书,如M·吉伯尔迪等著《药物代谢动力学》用梯形法,图其简便。从数学理论上知:抛物线法较梯形法精确。本文作者提出抛物线法的分段计算,只要求每段中两点间的长度相等,面积计算可按公式(推导参考后面附录)

$$\frac{2h}{6} (C_1 + 4C_2 + C_3)$$

其中 C_1 、 C_2 和 C_3 分别是采样时刻 t_1 、 t_2 和 t_3 的血药浓度; $h = t_2 - t_1 = t_3 - t_2$ 。

编号	时间 (h)	浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	面积 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)
1	0.0	0	5.23
2	0.5	5.36	
3	1.0	9.95	
4	2.5	19.97	57.81
5	4.0	25.78	
6	8.0	29.78	
7	12.0	26.63	228.17
8	18.0	19.40	
9	24.0	13.26	
10	36.0	5.88	157.36
11	48.0	2.56	
12	72.0	0.49	
13	96.0	0.09	36.88

如上表中前面三对数据计算

$$\frac{2 \times 0.5}{6} \cdot (0 + 4 \times 5.36 + 9.95) = 5.23$$

编号为 3、4、5、的三对数据计算

$$\frac{2 \times 1.5}{6} (9.95 + 4 \times 19.97 + 25.78) = 57.81 \text{ 余类推。则总面积就是要计算的}$$

AUC, 即 720.97 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)。分段计算法不仅公式简洁易算, 还有一优点: 若在达峰时间附近采血密集些, 在后期疏散些, 则在相同对数据下, 可进一步提高 AUC 的精度。如上例中是 $X_0 = 500\text{mg}$, $k_a = 0.231\text{h}^{-1}$, $K = 0.0693\text{h}^{-1}$, $V = 10.01$, $F = 1$, 从理论上计算其 AUC 等于 721.50 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$), 可见用本法计算 AUC 的精度是很好的。在非房室模型中也可用改进的抛物线法计算药物的生物统计矩等, 也是很有效的。

(三) 定积分的概念

它可以用曲边梯形的面积来描述。所谓曲边梯形是这样的图形, 它有三条边是直线, 其中两条互相平行, 第三条与前两条垂直叫做底边, 第四条是一条曲线弧叫做曲边 (图 2)。

设曲边是连续函数 $f(x)$ 的图形, 如何计算曲边梯形的面积? 解决这问题的基本思想: 把区间 $[a, b]$ 分成 n 个相等的区间, 并把整个曲边梯形分割成 n 个带形, 带形的面积用长的矩形来近似, n 个矩形面积的和可作为整个曲边梯形面积的近似值, 若 $n \rightarrow \infty$ (即分割无限变细) 矩形面积和的极限存在, 则它是曲边梯形面积的精确的值, 记为 $\int_a^b f(x) dx$ 。

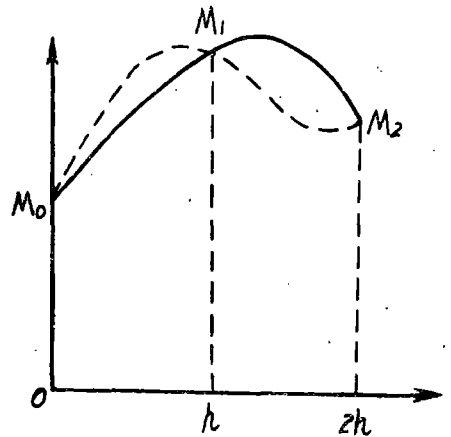


图 2

牛顿—莱布尼兹提供了它的计算方法: 如果 $F(x)$ 是连续函数 $f(x)$ 在区间 (a, b) 上

的一个原函数, 则

$$\int_a^b f(x) dx = F(b) - F(a)$$

例10 求 $\int_0^1 (x^2 + 1) dx$

$$\begin{aligned} \text{解: } \int_0^1 (x^2 + 1) dx &= \left[\frac{x^3}{3} + x \right]_0^1 \\ &= \left(\frac{1}{3} + 1 \right) - \left(\frac{0}{3} + 0 \right) = \frac{4}{3} \end{aligned}$$

(四) AUC 的意义

AUC 是血药浓度—时间曲线下的面积, 这面积所含的意义, 作者归纳成三点.

1. 类似于力学中冲量, 冲量是力对时间的积累. 而AUC则是血药浓度对时间的积累, 读者可以AUC的量纲乃是血药浓度的量纲和时间的量纲的乘积, 即 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 体会其意义.

2. AUC 与KV的乘积等于进入机体的药量 (假设在线性模型中).

从实践中已知, 静注某药 X_0 后体内的血药浓度变化规律为 $c(t) = c_0 \cdot e^{-kt} = \frac{x_0}{v} e^{-kt}$,

$$\text{故 } AUC = \int_0^{\infty} \frac{x_0}{v} e^{-kt} dt = \frac{x_0}{v} \cdot - \left(\frac{e^{-kt}}{k} \Big|_0^{\infty} \right) = \frac{x_0}{kv}$$

又口服后假设吸收份数 $F = 1$ 体内的血药浓度变化规律为

$$\begin{aligned} c(t) &= \frac{k_a x_0}{(k_a - k)v} \left(e^{-kt} - e^{-k_a t} \right), \text{ 故} \\ AUC &= \int_0^{\infty} \frac{k_a x_0}{(k_a - k)v} \left(e^{-kt} - e^{-k_a t} \right) dt \\ &= \frac{k_a x_0}{(k_a - k)v} \int_0^{\infty} \left(e^{-kt} - e^{-k_a t} \right) dt \\ &= \frac{k_a x_0}{(k_a - k)v} \left(\frac{1}{k} - \frac{1}{k_a} \right) \\ &= \frac{x_0}{kv} \end{aligned}$$

3. 求线性模型药物的口服吸收份数 F , 即

$$F = \frac{\text{口服该药后血药浓度—时间曲线下的全面积}}{\text{静注同等剂量的该药后血药浓度—时间曲线下的全面积}}$$

它也称为该药物的绝对生物利用度.

$$\text{又新制剂的相对生物利用度} = \frac{AUC(\text{新剂量})_{\text{口服}}}{AUC(\text{标准制剂})_{\text{口服}}}$$

在线性模型中, 同一药物的每种制剂, 采用相同的用药方法、对相同状态下的同一对象作单剂量给药后, 其吸收程度与血药浓度—时间曲线下的总面积 (或尿中的排药总量) 成正比. 这就是有名的Dost定律.

附录 抛物线法或称Simpson法.

计算 $\int_0^{2h} f(x) dx$ 的近似值, 假如已知 $y_0 = f(0)$, $y_1 = f(h)$, $y_2 = f(2h)$.

设想过 $M_0(0, y_0)$, $M_1(h, y_1)$, $M_2(2h, y_2)$ 三点作一条二次抛物线去拟合

(见图3)。

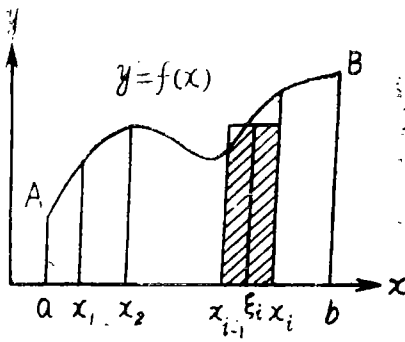


图3

设抛物线方程为 $y = ax^2 + bx + c$, 并得方程组

$$\begin{cases} y_0 = C \\ 4y_1 = 4ah^2 + 4bh + 4C \\ y_2 = 4ah^2 + 2bh + C \end{cases} \quad (+) \quad (1)$$

$$y_0 + 4y_1 + y_2 = 8ah^2 + 6bh + 6C$$

所以 $\int_0^h (ax^2 + bx + C) dx = \left[\frac{a}{3}x^3 + \frac{b}{2}x^2 + Cx \right]_0^h$

$$= \frac{8}{3}ah^3 + 2bh^2 + 2Ch$$

$$= \frac{h}{3} (8ah^2 + 6bh + 6C)$$

$$= \frac{2h}{6} (y_0 + 4y_1 + y_2)$$

(用(1)式代入)



· 文摘 ·

三七对实验性DIC的作用

三七 (Panax notoginseng(Burk)F.H. CHEN) 根的70%甲醇提取物对DIC(弥漫性血管内凝血)实验模型的抗凝血作用已验证。

在促凝系统中,当70%甲醇提取物用于由内毒素所致大鼠DIC时,剂量为200mg/kg,可抑制血小板和纤维蛋白原的减少以及出血性肝坏死的形成。为查明对DIC作用机理,作者采用由内毒素、胶原、ADP花生烯酸所致血小板凝集作用及由凝血酶引起纤维蛋白原转化为纤维蛋白现象,对三七70%甲醇提取物及其各种组份的促凝作用在体外进行了研究。结果三七的70%甲醇提取物及其醋酸乙酯可溶成份证明能抑制纤维蛋白原转化成纤维蛋白。但70%甲醇提取物对血小板凝集作用无抑制效果。

在溶解纤维蛋白系统方面,三七对大鼠纤溶效能的影响,作者用优球蛋白溶解时间及纤维蛋白平板分析法进行了测定。结果三七70%甲醇提取物的剂量达到200mg/kg时,证明大鼠优球蛋白溶解时间减少。同样,70%甲醇提取物及其正丁醇可溶成份可对含有血纤维蛋白酶原的纤维蛋白平板促进尿激酶作用。

根据体内和体外试验结果,三七可以认为具有抗DIC的功效。而且对DIC作用机理之一可能是由于抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白的作用以及促进尿激酶对血纤维蛋白溶酶原的作用。

〔《药学杂志》,104(7):757,1984(日文)〕

林一鸣译 胡学智校

甲氰咪胍与茶碱

甲氰咪胍对茶碱血浆浓度的影响已在6名患有慢性阻塞性气管疾病而接受茶碱维持疗法的患者中作了研究。

研究期间病人所用茶碱始终维持在通常剂量范围(12小时内缓释125~250mg)。甲氰咪胍连用5天(200mg,3/日和晚上400mg)。采集血样并分析茶碱的浓度。

结果表明,茶碱的清除率平均下降25%,从而

导致茶碱的血浆浓度增高。作者的结论是:“这两种药物临床上具有重要的相互作用。如有可能应避免并用,如果临床上必用时,应监测茶碱的血药浓度”。

〔AJP《澳大利亚药学杂志》,65(772):557,1984(英文)〕

曾昭全译 苏开仲校