

数理医药学

周怀梧编著 朱恒璧审阅

上海科学技术出版社

数 理 医 药 学

(Mathematical Medicine)

周 怀 梧 编 著

朱 恒 璧 审 阅

上海科学技术出版社

内 容 提 要

随着整个科学技术的数学化,数学在医药学中的应用日益广泛和深入。本书首次系统地总结了数学与医药学有机结合所产生的一系列新成果,并以通过建立、分析和应用数学模型来研究医药学问题,探索其数量规律。全书分概论和各论两部分。在概论中,论述了形成数理医药学的科学背景,研究的内容和程序,以及关于数学模拟的方法论原理。在各论中,阐述了流行病学、诊断学、药理学、肿瘤学及临床研究中典型的数学模型的建立、分析及应用。

本书内容丰富,叙述清楚,读者可从中学到运用数学方法解决医药学问题的实际本领。各章之间相对独立,读者可视需要选阅有关章节。本书可供医药科研人员、高等医药院校有关教师(包括数学教师)、研究生及高年级学生学习和参考;对从事于临床工作的医师和药师读后也可有所裨益。

责任编辑 马嘉谋

封面设计 周 萍

数 理 医 药 学

(Mathematical Medicine)

周怀梧 编著

朱恒璧 审阅

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 江苏扬中印刷厂印刷

开本 850×1156 1/32 印张 8.75 字数 226,000

1983年8月第1版 1983年8月第1次印刷

印数 1—14,000

统一书号: 14119·1609 定价: (科五) 1.20 元

序

大哉数学之为用！

现代科学正向“无穷远”和“无穷小”进军，数理化的应用大为深入。随着整个科学技术的迅猛发展，医药学研究也在日益深化，数理化正以空前的规模和速度被用来解决医药学问题。然而，我们大多数医药学工作者（包括本人在内），数理化的水平皆远不适应当代医药学发展的要求，迫切需要数理化专业人员能伸出援助之手，为我们开路搭桥，加快向现代医药学高峰进军的步伐。周怀梧同志写的《数理医药学》一书，就是适合我们需要的、具有一定特色的专著，我非常高兴地向大家推荐。

据联合国科教文组织的调查分析，认为目前科学研究工作有两个特点：一是所有各门学科的“数学化”，二是生物学研究的突飞猛进。在我看来，这两种趋势必将汇合成一股强劲的东风，吹进医药学研究领域，使之百花斗艳，面目一新。事实上，数学已经被越来越多、越来越深入地应用到各个医药学领域中，本书正是数学与医药学有机结合所产生的一些新成果的反映。我相信，本书的出版，将会促使更多的医药学工作者刻苦学习数学，努力开展定量研究，加速医药学的数学化，为实现我国医药科技现代化作出优异的成绩。

本书分概论和各论两大部分。在概论中，作者对数学在医药学中应用的问题，提出了新颖而有意义的见解，并为读者提供关于数学模拟研究的一般方法论原理。在各论中，作者讨论了流行病学、诊断学、药理学、肿瘤学以及临床工作中比较典型的数学模型，阐述了这些模型的建立、分析及实际应用。对无论是从事于医药学研究和教学的人员，还是从事于临床工作的医师和药师，读后都会有所裨益。因此，我乐于为它写序。

朱恒璧 1983年春

前 言

近二十年来,「数学方法在医药学研究中的应用」日趋广泛和深入。无论在预防医学、基础医学还是临床医学中,都出现了一批数学模型,它们反映了所研究的重要因素或变量之间的数量关系,标志着医药学已从定性研究进入到定量分析的发展阶段。为了加速这种发展,促使精确的医药科学的逐步建立,很有必要进行系统的总结和提高,本书正是首次尝试。作者认为,通过建立、分析和应用数学模型来研究医药学问题,探索其数量规律这一科学领域,可以命名为数理医药学。本书论述了形成数理医药学的科学背景、研究内容和程序,以及关于数学模拟的方法论原理,并在此基础上,阐述了流行病学、诊断学、药理学、肿瘤学及临床研究中典型的数学模型的建立、分析和实际应用。力图使读者既懂得进行医药定量研究的一般原理,又能学到运用数学工具探讨医药学数量规律的具体方法。

本书主要为医药科研人员、高等医药院校有关教师(包括数学教师)、研究生及高年级学生而写,也考虑到临床医师和药师的实际需要。希望本书对从事医药定量研究能起到某种向导和桥梁作用,对有关医药学科及高等数学的教学也会有一定的参考价值。作者建议,有条件的医药院校,可让研究生和高年级学生选修数理医药学。凡具有微积分和概率统计基本知识的人员都可以接受。本书各章之间大致相对独立,读者可根据自己的需要选阅有关章节。

作者衷心感谢我国医药学界老前辈朱恒璧教授的热心指导和帮助。朱老几十年来一贯倡导医药学教学和科研人员应努力学习数理化,他发表的真知灼见在我国医药学界产生深刻的影响。作

者正是在朱老的亲自指导和鼓励下，坚持走数学与医药学相结合的道路。朱老年逾九十，仍能细心审阅手稿，提供宝贵意见，并为本书写了序言，实为作者的良师。此外，本书在写作过程中，承本校药学系领导的鼓励和支持，并蒙上海寄生虫病研究所邓达同志、南京医学院流行病学教研室叶本法同志、本校附属二院外科郭义豪同志及本校药剂学教研室梁文权同志等给予具体帮助，特此一并致谢。

限于作者的水平，本书难免存在错误和缺点，恳请读者指正，以便本书再版时修改订正。

作 者

1983年2月于浙江医科大学

目 录

序

前言

1. 概论.....	1
1.1 科学的数学化	1
1.2 数理医药学研究的内容和程序	3
1.3 模拟方法和数学模型	5
1.4 数学模型的分类	8
1.5 建立数学模型的一般原则和方法	12
主要参考文献	15
2. 数理流行病学	17
2.1 概述	17
2.2 无移除的简单模型	18
2.3 催化模型	20
2.3.1 简单催化模型	21
2.3.2 可逆催化模型	26
2.3.3 两期催化模型	27
2.4 Reed-Frost 模型	33
2.4.1 确定性模型	34
2.4.2 随机性模型	35
2.5 疟疾的数学模型	38
2.5.1 基本繁殖率	38
2.5.2 媒介能力	39
2.5.3 Dietz 模型	41
2.6 流行性乙型脑炎流行的预测	43
2.6.1 早期预测	43
2.6.2 近期预测	45
2.7 流行病学阈模型	46
附录 2.1 e^{-x} 数值表	50

附录 2.2 最小二乘法与曲线拟合	53
附录 2.3 求方程近似解的牛顿法	57
主要参考文献	58
3. 数理诊断	59
3.1 医学诊断过程的逻辑分析	59
3.2 数理逻辑诊断模型	60
3.3 征候诊断价值的评判	66
3.3.1 χ^2 法	68
3.3.2 参照单位分析	69
3.3.3 条件概率法	72
3.4 Bayes 条件概率模型	73
3.5 最大似然模型	81
3.6 序贯分析模型	86
附录 3.1 应用布尔代数精简逻辑基	91
附录 3.2 χ^2 分布表	94
附录 3.3 常用序贯分析诊断阈值	96
主要参考文献	96
4. 药物作用动力学(1)	98
4.1 概述	98
4.2 血药浓度数据的室分析之一:快速静脉注射	100
4.2.1 一室模型	101
4.2.2 二室模型	105
4.2.3 三室模型	108
4.3 血药浓度数据的室分析之二:恒速静脉滴注	110
4.3.1 一室模型	110
4.3.2 二室模型	113
4.4 血药浓度数据的室分析之三:口服或肌肉注射(一级吸收)	116
4.4.1 生物利用度	116
4.4.2 一室模型	117
4.4.3 二室模型	122
4.5 尿药数据的室分析	126
4.5.1 快速静脉注射	127
4.5.2 恒速静脉滴注	129
4.5.3 口服或肌肉注射(一级吸收)	130
附录 4.1 零级和一级速率过程	131

附录 4.2	应用拉普拉斯变换解线性微分方程	133
附录 4.3	改进的 Wagner-Nelson 方程的推导	136
附录 4.4	药物吸收速率常数的简便算法	137
	主要参考文献	138
5.	药物作用动力学(2)	140
5.1	Dost 相应面积律	140
5.2	线性乳头状模型的一般处理	144
5.3	非线性药物动力学	148
5.3.1	引言	148
5.3.2	Michaelis-Menten 型消除的室分析	149
5.3.3	一级并行 Michaelis-Menten 型消除的室分析	154
5.3.4	非线性组织结合模型	157
5.3.5	非线性药物动力学的识别	158
5.4	药物-受体相互作用动力学基础	161
5.4.1	一种药物与一类受体的相互作用	161
5.4.2	两种药物与一类受体的相互作用	163
5.5	占领学说	165
5.5.1	原始占领学说	166
5.5.2	内在活性、效力和药理刺激的概念	169
5.6	药物作用的数学模型	171
5.6.1	基本模型	171
5.6.2	一种药物的作用	173
5.6.3	合并用药的作用	174
附录 5.1	一级并行 Michaelis-Menten 型消除时生物利用度计算 公式的推导	177
	主要参考文献	179
6.	给药方案的拟订	181
6.1	给药方案拟订原理	181
6.2	线性药物动力学给药方案的拟订	185
6.2.1	多次重复静脉注射	185
6.2.2	多次重复口服或肌肉注射	189
6.2.3	恒速静脉滴注	193
6.3	给药方案个体化	194
6.4	肾功能受损病人给药方案的调整	197
6.5	非线性药物动力学给药方案的拟订	201

主要参考文献	207
7. 临床决策分析	209
7.1 决策矩阵	209
7.2 临床检验截断点的选定	212
7.3 决策树	216
7.4 代价-效益分析	218
7.5 冠状动脉病处理的决策分析	221
7.6 对策模型	225
7.7 外科医生-疾病对策	231
7.8 处理胃、十二指肠出血的策略	234
主要参考文献	235
8. 肿瘤研究中的数学模型	236
8.1 肿瘤生长的数学模型	236
8.2 肿瘤流行病学中的 Poisson 模型	242
8.3 癌症的数理鉴别诊断	246
8.4 癌瘤外科治疗的决策分析	254
附录 8.1 Poisson 分布参数 λ 的 95% 置信区间表	259
主要参考文献	260
汉英名词索引	261

CONTENTS

Foreword

Zhu heng-bi

Preface

No.1 Introduction

- 1.1 The Mathematicalize of Sciences
- 1.2 The Contents and Procedures for Investigating the Mathematical Medicine
- 1.3 Analogous Methods and Mathematical Models
- 1.4 Classification of Mathematical Models
- 1.5 General Principles and Methods for Constructing Mathematical Model

References

No.2 Mathematical Epidemiology

- 2.1 Introduction
- 2.2 A Simple Model Haven't Removed
- 2.3 Catalytic Models
 - 2.3.1 Simple Catalytic Model
 - 2.3.2 Reversible Catalytic Model
 - 2.3.3 Two-Stage Catalytic Model
- 2.4 Reed-Frost Model
 - 2.4.1 Deterministic Model
 - 2.4.2 Stochastic Model
- 2.5 Mathematical Models for Malaria
 - 2.5.1 The Basic Reproduction Rate
 - 2.5.2 The Vectorial Capacity
 - 2.5.3 Dietz' Model
- 2.6 Prediction of Epidemic Encephalitis B
 - 2.6.1 Early Prediction
 - 2.6.2 Recent Prediction

2.7 An Epidemic Threshold Model

Appendix 2.1 e^{-x} Values

Appendix 2.2 The Method of Least Squares and the Fitting of Curves

Appendix 2.3 Newton's Method of Finding Approximate Values of Roots of Equations

References

No.3 Mathematical Diagnosis

3.1 Logical Analysis for Medical Diagnosis Process

3.2 A Diagnostic Model with Mathematical Logic

3.3 Evaluation of the Diagnostic Value in Symptoms

3.3.1 The χ^2 Method

3.3.2 Redit Analysis

3.3.3 Conditional Probability Method

3.4 Bayes' Model

3.5 Maximum Likelihood Model

3.6 Sequential Analysis Model

Appendix 3.1 To Reduce Logical Basis for the Use of Boolean Algebra

Appendix 3.2 The χ^2 Distribution

Appendix 3.3 The Useful Threshold Values in Sequential Analysis Diagnosis

References

No.4 Kinetics of Drug Action(I)

4.1 Introduction

4.2 Compartment Analysis for the Plasma Concentration Data: I. Bolus Intravenous Injection

4.2.1 One-Compartment Model

4.2.2 Two-Compartment Model

4.2.3 Three-Compartment Model

4.3 Compartment Analysis for the Plasma Concentration Data: II. Constant Intravenous Infusion

4.3.1 One-Compartment Model

4.3.2 Two-Compartment Model

4.4 Compartment Analysis for the Plasma Concentration Data:III Oral or Intramuscular Injection(First Order Absorption)

4.4.1 Bioavailability

- 4.4.2 One-Compartment Model
- 4.4.3 Two-Compartment Model
- 4.5 Compartment Analysis of the Drug Urinary Excretion Data
 - 4.5.1 Bolus Intravenous Injection
 - 4.5.2 Constant Intravenous Infusion
 - 4.5.3 Oral or Intramuscular Injection(First order Absorption)
- Appendix 4.1 Zero-and First Order Process
- Appendix 4.2 Solve Linear Differential Equation by Laplace Transform
- Appendix 4.3 Derive the Improved Wagner-Nelson Equation
- Appendix 4.4 A Simple Method for Computing Drug Absorption Rate Constant

References

No.5 Kinetics of Drug Action(II)

- 5.1 Dost's Law of Corresponding Areas
- 5.2 General Treatment of Linear Mammillary Models
- 5.3 Nonlinear Pharmacokinetics
 - 5.3.1 Introduction
 - 5.3.2 Compartment Analysis for the Michaelis-Menten Type Elimination
 - 5.3.3 Compartment Analysis for the Parallel First-Order and Michaelis-Menten Type Elimination
 - 5.3.4 Nonlinear Tissue Binding Model
 - 5.3.5 Recognition of Nonlinear Pharmacokinetics
- 5.4 The Foundation of Kinetics of Drug-Receptor Interactions
 - 5.4.1 Interaction of One Drug with One Type of Receptor
 - 5.4.2 Interaction of Two Drug with the Same Receptors
- 5.5 Occupation Theories
 - 5.5.1 Original Occupation Theory
 - 5.5.2 The Concepts of Intrinsic Activity, Efficacy, and the Pharmacologic Stimulus
- 5.6 Mathematical Models for the Action of Drugs
 - 5.6.1 Basic Models
 - 5.6.2 The Action of A Single Drug
 - 5.6.3 The Action of A Mixture of Drugs
- Appendix 5.1 To Derive the Formula of the Computing Bioavailability for Drugs Showing Simultaneous First-order and Micha-

elias-Menten Type Elimination Kinetics

References

No.6 Calculation of Dosage Regimens

- 6.1 The Principles for Calculating the Dosage Regimens
- 6.2 Calculation of Dosage Regimens in Linear Pharmacokinetics
 - 6.2.1 Intravenous Administration of Multiple Doses
 - 6.2.2 Oral or Intramuscular Administration of Multiple Doses
 - 6.2.3 Constant Intravenous Infusion
- 6.3 Individualization of Dosage Regimens
- 6.4 Modification of Dosage Regimens in Patients With Impaired Renal Function
- 6.5 Calculation of Dosage Regimens in Nonlinear Pharmacokinetics

References

No.7 Clinical Decision Analysis

- 7.1 Decision Matrix
- 7.2 Selection of the Cutoff Point for Clinical Tests
- 7.3 Decision Tree
- 7.4 Cost-Benefit Analysis
- 7.5 The Use of Decision Analysis in Coronary Artery Surgery
- 7.6 Game Models
- 7.7 Surgeon-Disease Game
- 7.8 The Strategy to Treat Gastric-Duodenum Bleeding

References

No.8 Mathematical Models in Tumor Research

- 8.1 Mathematical Models for the Tumor Growth
- 8.2 Poisson's Model in Tumor Epidemiology
- 8.3 Mathematical-Differential Diagnosis for the Cancers
- 8.4 Decision Analysis of Surgical Treatment for Cancers
- Appendix 8.1 Tolerance Limits for the Parameter λ of Poisson Distribution ($P = 0.95$)

References

Index in Chinese and English

1 概论

1.1 科学的数学化

随着人类对客观世界的认识和改造的不断深化,数学在各门科学中的应用越来越广泛和深入。大约在一百年前,恩格斯曾对当时数学在各门自然科学中的应用状况,作了这样的概括:“在固体力学中是绝对的,在气体力学中是近似的,在液体力学中已经比较困难了;在物理学中多半是尝试性的和相对的;在化学中是最简单的一次方程式;在生物学中等于零。”(恩格斯:自然辩证法,人民出版社,第249页,1971年)可是,现在不仅在力学、物理学和化学中数学的应用极其普遍和深刻,即使在过去一贯以定性描述为主的生物科学中,几乎所有的现代数学工具都用上了:概率论、数理统计、微分方程、运筹学、集合论、拓扑学、数理逻辑、信息论及控制论等,都在生物科学中找到了“用武之地”;1965年才问世的费断(Fuzzy)数学,已用于解决染色体的分类辨认等问题。生物数学(Biomathematics)已成为庞大而新颖的一门边缘科学。数学生态学、数量遗传学、数量分类学、数学生理学、数学生物物理学、生物信息论、生物控制论等新学科,如雨后春笋,茁壮成长。分子生物学和量子生物学的蓬勃发展,给数学在生物科学中的应用开辟了更广阔的前景。总之,生物学已从定性描述进入到定量研究的阶段,正大踏步地进入精密科学的行列。不仅如此,语言学、逻辑学乃至经济学也在数学化,数理语言学、数理逻辑以及数理经济学等业已举世公认。

数学是研究现实世界中的量及量的关系的科学,所以,一门科学的数学化,首先意味着从定性研究进入到定量分析,即数学化意味着数量化。客观存在的一切事物都是质和量的统一体,不仅研究事物的量必须应用数学方法,即使研究事物的质也需借助于数

学,这是因为事物的质常通过一定的量来表现,质的变化只有由于物质或运动的量的变化方能发生;只有深入地作量的考察和分析,才能更准确地把握事物的质。比如,疾病的诊断是研究质的问题,可是,医生要作出正确的诊断,往往要考虑病人年龄的大小,分析诸如体温、心率、血压、白细胞等的数量高低及变化趋势,因而,将数学方法用于某些疾病的诊断是完全可能的。

为了研究量和量的关系,必须使用一定的符号即数学语言,通过计算和逻辑推理而进行,所以,一门科学的数学化,表明解决该门科学的问题,不再只是采用观察和实验的手段,而是从观察和实验本身的设计,直至所得结果的整理和分析,都贯穿着数学语言,需要计算和推理;不仅如此,在电子计算机上进行的数学“实验”(即模拟研究),有时能代替一些技术复杂、代价高昂或难以控制、重现的实验,这时可以说实验本身也是数学化了。因此,数学化又意味着符号化、计算化,或统称为形式化。这个特点在数理流行病学中表现突出,在这个领域里,疾病的传播过程被数学方程所描述,人们通过一系列的演算和推理来寻求疾病流行过程的数量规律。尤其是一种疾病在人群中的流行现象,不能通过试验而重复,这给流行规律的研究带来极大的困难。然而,在已积累的大量资料的基础上,应用数学方法,建立关于疾病流行的重要因素及其数量关系的数学模型,便能借助于电子计算机复制出在一定条件下疾病流行的主要特征。这不仅便于教学和科研,而且便于事先对某种预防措施的效果作出预测。

众所周知,数学语言是抽象的,数学演算总是以脱离实际内容的抽象方式进行,所以,数学化还意味着抽象化。所谓科学的抽象,就是透过现象,深入里层,抽取出本质的过程。通过科学的抽象,人们才能就事物的内部联系对现象作出统一的科学的说明,才能获得种种科学概念和理论。数学的抽象程度一般比其他科学更高,正因为如此,同一种数学方法,同一个数学模型,才能被广泛地应用于各个不同的学科领域,使数学方法作为一种特殊的抽象认识的手段,才能在各门科学的理论研究中显出巨大的威力。现在,

不仅在工程技术或物理、化学领域中,广泛利用抽象的数学模型进行理论研究,在生物学和医药学中,也越来越地在分析大量实验资料的基础上,提炼出数学模型而进行分析研究,使很多复杂的问题得以深入解决,从而大大加快了整个科学技术发展的步伐。比如,要研究药物经一定途径进入人体后的整个动力学过程,如果不建立适当的数学模型,就难以揭示其定量规律。正是由于成功地采用了室模型的分析方法,才能使此项研究迅速取得进展,形成了药物作用动力学。

马克思认为,一种科学只有在成功地运用数学时,才算达到了真正完善的地步(拉法格:《忆马克思》,见:《回忆马克思恩格斯》,人民出版社,第73页,1957年)。现代科学发展中出现的数学化趋势,数学与其他科学之间种种新的边缘学科的相继问世,都在证实这一预言的正确性。

1.2 数理医药学研究的内容和程序

医药学是建立在生物科学的基础上的,随着生物科学的数学化,医药学也正在量化、精确化。总的说来,数学在医药学上的应用,可概括为两个方面:一是以概率论、数理统计为主的数学方法的应用,设计实验(包括现场调查、临床试验和实验室研究),处理实验资料,从而形成了医学统计学;二是采用各种数学方法建立医药学数学模型,通过实践检验逐步修正模型,以期愈益精确地揭示出医药学中的数量规律。诚然,这两个方面有着密切联系,不能截然分开,但后者更为重要、更为本质,医药学数学化的进展主要取决于此种研究的深化。我们把通过建立、分析和应用数学模型来研究医药学问题,探索其数量规律的科学称为数理医药学(Mathematical medicine)。

在基础医学、预防医学及临床医学中,现已提出不少数学模型,一部分经过实践检验证明是符合实际、行之有效的,对于促进医药学理论的发展以及提高防病治病的效率起了积极的作用。综观现代医药学定量研究的现状,医药学、数学以及计算机科学工作者正密切配合,致力于研究下列重要课题: