

中国药理学学会 编

药理学进展 (1982)

数学药理分册

人民卫生出版社

药理学进展(1982)

——数学药理分册

中国药理学学会
数学药理专业委员会 编

主 编
周 廷 冲

编 委
金 正 均 孙 瑞 元
孙 祖 基 曾 衍 霖

人 民 卫 生 出 版 社

药理学进展(1982)

——数学药理分册

中国药理学学会 编
数学药理专业委员会

人民卫生出版社出版
(北京市东黄城根大街53号)

人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 32开本, 74印张 1插页 152千字

1983年10月第1版 1983年10月第1版第1次印刷

印数: 00,001—8,070

统一书号: 14048·4487 定价: 1.10元

【科技新书目 54 — 76】

前 言

金 正 均

(上海第二医学院)

近代科学莫不以数学为基础，而医学是以生命为研究对象的，它的规律极为复杂，因而只能从定性描述开始。生物统计学经过近半世纪的努力，终于在医学界尤其是药理学方面站住了脚，现在，数据分析整理，药效的比较皆以统计为依据。电子学自晶体管发明后进展神速真可谓一日千里。第一架电子计算机ENIAC在60年代诞生时，所用的电子管超过万只，重达数十吨，高达三层楼房。而今天，一个能放在衣袋里的微型“手持计算机”(HHC, Hand Held Computer)，就能取代它的全部功能。电子计算机的出现，使人类生活、工作、学习、研究等方面发生了巨大变化。过去需用数十小时的数学运算，今天仅数分钟即可解决。因而，原先可望不可及的事情，目下可实现了。例如计算各种复杂的参数，本来用数学模型来研究自然界复杂现象似乎只是数学家的事，有了计算机，模型的公式变得具体化和通俗化了。药代动力学就是这样，试看首届全国数学药理会的论文中，有这么多的题目都是有关这方面的，这是自然的，也是令人可喜的。然而，数学模型绝不应限于药代动力学。在药理学的一切分科中均可运用：如心脏的工作、肾脏的工作均可用公式来表达，找出有意义的参数。在这方面应该向“数学生理”(Mathematical Physiology)学习才对。

另外，精度的提高是普遍意义的事。目下运动会上差别

以0.01或0.02秒计,这在以前是办不到的。只有在普遍采用电子技术后,才能使精度得以提高。原来说是一样的,现在可以讲有差别了。要使数学药理这棵幼苗得到发展,必须在工具、方法上来一个大提高。普及电算机和电子技术,才能使数学药理开出美丽的花朵,结出丰硕的果实。例如只有普及高效液相分析技术后,药代动力学才能为病者服务。

这本小册子虽然篇幅不大,却集合了全国各单位许多同志的辛勤劳动。孙瑞元、张文贵诸同志辛勤研究出来的程序,是非常有用的,为本书增添了不少特色。相信下一期《药理学进展》——数学药理将会汇集更高质量的成果,为我们伟大祖国的现代化发挥更大、更显著的作用。

目 录

- 定量药理学的近况和前景·····孙瑞元 (1)
- 药物代谢动力学的近年进展·····曾衍霖 (7)
- 间歇滴注的负荷剂量算法·····黄圣凯 (28)
- 等概率和曲线与等效线 (Isobole) 的比较·····
·····张效文、金正均 (44)
- 给药方案计算: 计算静脉滴注给药方案的一类方
法·····张文贵 (57)
- 计算药代动力学参数的一种非线性算法和程序·
·····杨友春、陈刚、袁力 (64)
- 用改良等效法估计药物-受体解离常数·徐端正 (71)
- 用 Loo-Riegelman 方程计算药物吸收速率常数的
一种简便方法·····李端 (81)
- 正常人地戈辛药代动力学及其临床意义·····
·····孔江、黄大显、王思让、汤仲明 (90)
- 正常人庆大霉素二次负荷静脉给药的药代动力学
研究·····宋建国、孙瑞元 (102)
- 水飞蓟素中主要成分西利宾的药代动力学研究
(一报)·····仇世杰、赵月英、黄德才
戴富宝、胡敏燕、朱秀英 (110)
- 山豆根碱药代动力学的研究·····
·····代宗顺、侯淑贤、郭丽英、郭莲军
李健、王凤娟、胡崇家 (115)
- [³H]-红古豆醇在实验动物体内的药代动力学研

- 究·····方治平、王浴生、雷幼导
徐克意、孔古娅、仪明光 (125)
- 二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐的肌松作用动力学·····黄圣凯、王月娥、唐希灿 (133)
- 血浆中马兜铃酸的紫外分光光度测定及其药代动力学分析·····相正心、何兴全
周桂芬、李翠红 (142)
- 控制理论在药效分析中的应用——肾上腺素作用的系统分析·····蒋学鹤、周冠怀、金正均 (149)
- 新设计的一节药代动力学教学实验——同时静注磺溴酞钠 (BSP) 和酚磺酞钠 (PSP) 测定肝肾功能·····杨景福、蒋志文、李高潮、朱明 (160)
- 变频式生物电积分器·····王载礼、张志雄
陈明、王汝洁、郑淑华、金正均 (167)
- 我国数学药理的动态·····刘锡玖、王尔民 (173)
- 分组 t 测验的一种简便算法程序——用于 Sharp-5002 型、广州-8031 型、大连 DS-5 型计算器·····王尔民 (177)
- 药物动力学的计算程序——用于 TI-59 型计算器·····张文贵、孙瑞元 (179)
- 拉丁方设计资料的方差分析程序 LD₅₀ Bliss 氏正规机率单位法程序——用于 TI-59 型计算器·····王尔民、金正均 (187)
- 药理学中常用计算的 BASIC 程序——用于 702P 袖珍计算机·····孙瑞元 (197)

定量药理学的近况和前景

孙 瑞 元

(皖南医学院)

卡尔·马克思指出，“一种科学只有当它达到了能够运用数学的时候，才算是真正发展了的科学”。这句话既概括了数学在科学中的重要地位，也说明了药理学发展的必然趋势。当前，药理学已处于由“定性”向“定量”发展的阶段。药理中已越来越多地运用着数学，为了适应这一新情况，药理学工作者不得不重视数学药理或定量药理的动态。

数学向来是促进自然科学发展的动力之一。运用数学可以定量地分析各种客观数据和实验信息，从中总结出带有普遍意义的规律，并用严密的数学方式加以表达。尽管是开始阶段，有些数学公式还比较粗糙，还只能概括较少的因素，但随着研究的深入和信息的积累，这些数学表达也日趋精密。当客观事实与数理推断出现矛盾的时候，往往正意味着新问题的提出和新规律的发现。这时，数学手段在自然科学中将会起着预测新事物、提示新方向的重要作用，数学也就成为这门科学中的重要组成部分了。物理学中，力学公式的建立和发展，不仅解释了当时比萨斜塔的落体加速现象，而且为以后的射程计算、宇宙航行、核能利用奠定了基础，更对海王星的发现、 3°K 空间和黑洞等问题起了预测和推动工作。数学在化学中的运用，理论上促进了原子结构、热力学和化学动力学的研究，实践上使化学摆脱了“炼金术”的桎

桔，合成了许多崭新的物质，它是自然界原来所没有的，而性能上又远远胜过天然品。

药理学的发展和一切自然科学相同，开始时主要是一门描述性科学。“神农尝百草而知药性”，通过品尝和试用来自认识药物的性质。随着实验药理学的开展，积累的资料日益丰富。药物作用性质的研究已经深入到细胞水平、亚细胞水平、分子水平，也就越加需要说明药物与机体相互作用的规律，分析各种因素对药物作用的定量影响。统计学首先在实验设计、生物检定和药效评价等方面为实验药理学提供了重要手段。酶动力学、热力学以及药物与受体间相互作用的研究促进了分子药理学的发展。药物代谢动力学着重研究药物在机体内的经时过程，更为临床药理学、用药方案、用药监测提供了理论基础。当前，药理学文献中数学形式的定量研究日益增多。定量药理学或数学药理学也正在发展中逐步丰富和成熟起来，成为当前药理学中非常活跃的一个分支学科。

定量药理学的定义为“运用数学手段，定量地研究药物作用中规律性问题的科学”，也可以称为“数学药理学”。其主要任务是发现、阐述和运用这些能以数学方式表达的定量规律，为临床上更合理安全的用药，为药理研究上更深入地探索作用原理，为医药上更好地寻找新药和评价新药做出贡献。

定量药理学的发展近况可概括为以下几个方面：

(一) 药效统计分析

药理学的研究对象是生物机体，机体对药物的反应常有很大的个体差异，因此要确切地评价药效强度，比较药物的优劣，就必须采用统计学的手段。药理研究常在合理的实

验设计和严格控制实验条件的情况下进行，这就使药效统计分析具有了不同于一般生物统计和卫生统计的特点。例如药效强度分析中已经定型的4点法和6点法就已成为生物检定的常规方法，国外有些药理学教科书已增辟了药理统计分析的专门章节，在药理研究中方差分析、序贯分析和非参数统计的应用已相当普遍，拉丁方设计和正交设计等高效率的实验设计也受到药理学界的重视。另一方面在遗传药理学中也发现机体对有些药物(如阿托品，异菸肼等)的敏感性并不符合常态分布，由于常染色体单基因的遗传特性，使机体的某些酶系统有了遗传学的差异，结果敏感性分布呈现双峰曲线，相当于两种常态曲线的组合。这些药理学的发现和半数有效量的研究也丰富了统计学的内容。近年来统计学发展很快，其中的多元逐步回归、判别分析、聚类分析等方法在药理学中的应用，尚有待推广和发展。

(二) 量-效关系分析

药理研究不仅要说明作用的“有无”，还希望能说明作用的“强弱”，能计算出反映药效或毒效的定量指标，了解药效随剂量而变化的规律。也就是要分析量-效关系。近年来，半数致死量 (LD_{50})、半数有效量 (ED_{50})、最低有效浓度、安全系数、化疗指数、效价强度等定量数据已成为评价药物的重要指标。通过量-效关系研究，还可以分析各种因素对量-效曲线的影响，从中可以获得有关药物作用原理的信息。对于药物联合应用时进行对比性的量-效关系分析，不仅在探讨协同与拮抗方面具有重要的理论意义，而且对于研究祖国医学中方剂组合也是一种值得重视的途径。过去在属性资料(质反应资料)方面对量-效关系的研究较多，近来已重视了量反应资料方面的研究，这两种情况下的量-效曲线虽然都呈

S型曲线，外形很相似，但从数学理论上可以证明两者并不相同，统一用“半数有效量”的名称并不合宜。建议将引起50%动物死亡(或呈效)的剂量称为半数致死量(LD₅₀)或半数有效量(ED₅₀)，而对于量反应中能引起最大反应半值的剂量，称为半值剂量(D_{1/2})或半值浓度(C_{1/2})。后两种指标的定量研究很值得重视。

(三) 构-效关系分析

药物的化学结构是决定药效的物质基础。寻找结构与药效间的定量关系，根据数学模式由化学结构来预测药效的强弱，从而有的放矢地合成强效低毒的药物，这是药化工作者多年的愿望。近年来，构-效关系的研究已进入定量阶段，利用“定量构-效数学方程(QSAR)”及量子药理学已可以预期某系列化合物中最佳结构应是怎样的？其药效将是多少？是否有合成的价值？为定向合成新药提供了线索，也受到药化工作者的普遍重视。

(四) 时-效关系分析

时-效关系曲线反映了药效兴衰起落的动态变化，涉及药效潜伏期、持续期以及使药效保持稳定水平等问题。过去由于生物整体的瞬时药效强度难以定量地测定，整体情况下干扰药效的因素又太多，研究者多转而研究“时-量关系”。近几年来，由于无伤性检查和生物电效应的发展，时-效关系的研究又逐渐活跃起来，在抗凝药、心血管系统、肌肉松弛剂以及神经系统药物方面已取得不少进展。

(五) 时-量关系分析

时-量关系分析是药代动力学中的主要组成部分，着重研究体内药量及药物浓度的经时变化的动态过程。药代动力学则还有药物跨膜转运规律，药物代谢途径和方式，各种给药

方式的特点，影响药物吸收、分布、代谢和排泄的各种因素等内容。所以严格地说，两者并非同义语。近年来，根据用药后不同时间测定血液(或尿液、唾液)中药物浓度的变化，可以计算出药物的半衰期 ($t_{1/2}$)，吸收分值 (F)，分布容积 (V) 以及各种药代动力学的速率常数和有关参数，并发展了各种房室数学模型。这些研究对于临床用药方案的制定和监测有重要的实际价值，已成为定量药理学中受到普遍重视的一个分支。现在，许多药物的药代动力学参数已作为药物的定量指标列入了药理学教科书。时-量关系的分析除了进行多房室模型和非线性关系的研究以外，还注意到病人体质、年龄、肝肾功能、用药情况等因素对药代动力学参数的影响。效应器官及靶组织附近药物浓度的动态变化以及药代动力学与药效动力学的统一模型问题也已开始受到重视。

(六) 药-靶关系分析

药物与受体(或受点)、载体、膜、酶、蛋白质等机体大分子物质的关系可概括为药-靶关系，其间的吸附、结合、反应、解离等一系列过程与化学动力学的关系极为密切。药-靶关系的研究不仅可阐明药物与受体等之间的定量规律，分析结构相近的药物间的拟似、协同或拮抗现象，而且对于探索药物作用原理也有很大的帮助。过去在药物-受体关系上研究工作开展得颇为活跃，近年也开始对于药物与生物活性较小或无生物活性的某些组织，如脂肪组织、血浆蛋白、骨齿组织等之间的关系进行了定量研究。

(七) 药理学中运筹学及控制论分析

运筹学包括规划论、博弈论、搜索论、对策论、库存论、可靠性论、决定性论、最优化论等内容，对于药理研究和临床用药方案的决策具有重要意义，应予重视。控制论则包括

信息论、系统论、耗散平衡论等内容，近年已发展为医学控制论、医学系统工程学等边缘学科，这些理论可用以揭示药物作用中的信息传递、处理、利用和控制的规律，说明反馈稳定和自激脉动震荡与药物作用的关系，为定量药理功能联系的研究提供新的手段。此外，新兴起的模糊集理论、网络系统，自适应体系等新理论也应受到重视，使之与药理学相结合，为药理学所利用。

应当指出，在肯定定量药理学具有重要价值的同时，也应承认目前它还处于幼年阶段，还只是一门发展中的科学。例如，有些数学模型只概括了有限的几种因素，还不够全面；有些药效指标的误差波动较大，亟待改进；有些药物的用药方案还不能符合所有病人；有些数学公式过于繁琐，不便临床使用。这些不足之处不免会受到一些“求全责备”者的非难。可以说，目前的定量药理学正如当年的经典力学，虽已考虑于引力、仰角和风速等因素，可以算出炮弹落点，但还远远不足以应付洲际导弹和宇宙航行。所以我们一方面应认识定量药理潜力和前景，呼吁大家重视数学定量规律的作用，一方面也不讳言它现时的幼稚性。非难可以化为鞭策，督促这门科学更快的发展。

为了使药理学更好地为人类服务，希望药理学家和数学家加强协作，药理学家学习一些数学，数学家了解一些药理知识，既要进行严谨深入的数理探讨，又要密切联系临床用药实践。使定量药理学在双方共同接近的努力下，迅速成长壮大起来，为临床医疗和发展新药做出贡献。

药物代谢动力学的近年进展

曹 衍 霖

(中国科学院 上海药物研究所)

药物代谢动力学还处在她的生命力旺盛时期，近年来继续取得了许多进展。实际应用的研究在广度上继续扩展到各类药物，在深度上也出现了系统化的趋势。在国际药学会联合召开的1981年年会上，有人提出了免疫药代动力学(Immunopharmacokinetics)的报告，系统地总结了在免疫调控剂方面的研究；虽然对这样的命名法，当时曾有人提出异议，但专题报告的出现，毕竟反映了资料的积累已达到一定程度，容许进行归纳整理。在基础研究方面，新的数学模型的开拓，正吸引着许多学者。不少人继续尝试把数学的一些分支引入药代动力学，如概率论、控制论、排队论等，其中比较成功的例子是统计矩的应用。新的计算机程序陆续有所报道，最值得注意的适用于微型计算机的专用程序。本文重点介绍：(1)生理模型；(2)药代动力学与药效动力学的统一模型及(3)矩量法的应用。

生 理 模 型

建立数学模型是定量地描述与预测药物体内过程的重要环节。

线性房室模型，已有数十年的研究历史，目前仍为广泛应用。然而线性房室模型尚有不足之处，主要有两方面：

1. 组成模型的基本单位“房室”只不过是数学上的抽象概念，缺乏真正的解剖生理学上的意义。

2. 模型的识别并不是唯一的。如果全面地考虑了药物消除途径与房室的关系，则二室模型可以有3种亚型，三室模型可以有13种亚型^[1]。仅根据从一个房室中采样分析的数据，利用通常曲线拟合的方法，难以判别究竟是哪一种亚型，才是真正反映实验结果的数学模型。

生理模型 (Physiological Pharmacokinetic Model)^[2] 则采取另一种完全不同的研究方法。决定药物体内过程的因素，除了药物本身的理化性质之外，机体的生理与生化状态也起着非常重要的作用。生理模型就是希望把药物体内过程，同某些生理生化参数，建立一定的数学联系。生理模型也是由若干房室组成的，但这些房室大都一一对应于解剖组织学上的实体；房室之间，则按血液循环途径，互相联结在一起。由于物质不灭定律，进入每个房室的药量，必相等于输出该房室的药量，据此可为每一房室列出一微分方程，描述该房室内药物的瞬时变化情况。有多少房室，就可写出多少微分方程，这一套微分方程组，就是这种药物的生理模型的数学表达式。

在考虑列出每个房室的进出药量时，必须要区别两类限速因素，即血流速率与生物膜通透性。如果药物通过生物膜的速率比输送药物的血流速率快得多，这时药物被组织摄取的速率，主要取决于血流速率。反之，通过生物膜的速率比之血流速率低得多，则生物膜的通透性成为限速因素。限速因素随药物及组织的不同而不同，两种限速因素可并存于同一生理模型之中。

许多药物在药物代谢动力学方面的种属差异，常与解剖

及生理生化因素有关。只要按动物种属，更换有关参数，同一生理模型常可适用于不同种属的动物。若在新药研究的临床前药理阶段，就能建立起生理模型，则在为早期临床药理试验设计给药方案时，生理模型有助于将动物资料外推到人。这是生理模型的突出优点之一。

已知许多病理过程可以改变药物的体内过程，其机制常与某些生理生化参数的改变有关；更换这些参数，生理模型也可以有助于研究病理过程对药物体内过程的影响。

尽管生理模型具有上述一些优点，目前在建立与应用生理模型时，还存在不少困难。首先，有关参数不易全部获得，例如在书写每一房室中药物浓度的瞬时变化率时，每一房室都需要组织与血浆药物浓度的比值。人体内的有关资料显然不易获得，目前主要依靠动物实验，但要取得足够资料，实验工作量就比较大。

其次，生理模型所包含的微分方程组较大，多者可达 10 多个方程，在模拟与求近似数值解时，需用大型计算机。在临床研究工作中，生理模型的常规应用，即使在国外某些医院中，也还受到设备的限制。

然而，仔细分析这些困难，都是受到当前科技发展水平的限制。随着生物样本中药物浓度分析的自动化，以及小型计算机计算速度与存储容量的提高，在不久的将来，这些技术方面的困难，可望迎刃而解。总之，从发展的观点来看，生理模型还是优点多于缺点。

1966 年 Bischoff 与 Brown 提出用常微分方程组来描述生理模型，利用电子计算机可以求得模型的近似数值解。现在生理模型已应用于十多种药物，其中抗肿瘤药物占很大比例。以下首先介绍氨甲蝶呤 (MTX) 的一种生理模型，着

重介绍模型的建立与考核。随后介绍 MTX 的两个扩充生理模型，说明近年在联系临床治疗方面的一些探索。

MTX 的一种生理模型^[3]

模型的框图见图 1。

这个模型相当独特的地方是设置了多个室来描述肝肠循环过程。根据动物实验结果，不宜将胃肠道视作充分混合的均匀房室，故作者把肠道划分为 4 个区段，模拟结果更符合粪便中药物排泄和药物被肠壁重吸收的实际过程。先前的模型^[4]，不能很好地模拟药物经胆汁排入肠腔，作者参考了化学工程中用过的一种方法，特地为胆汁排泄过程设置了三个

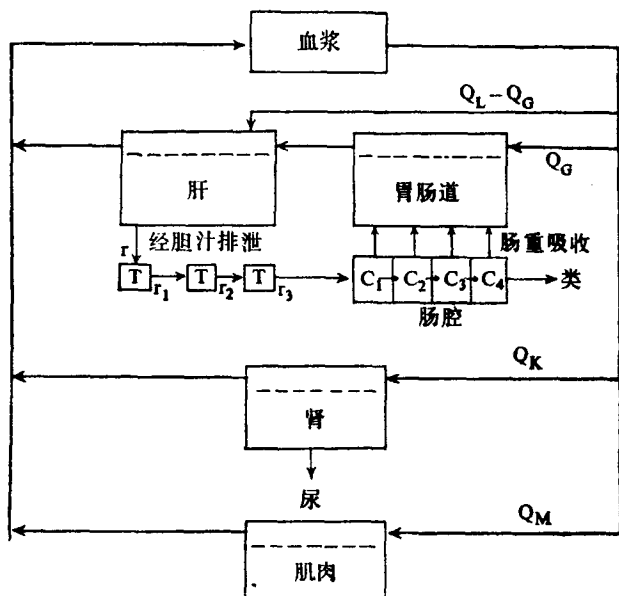


图 1 MTX 的一种生理模型