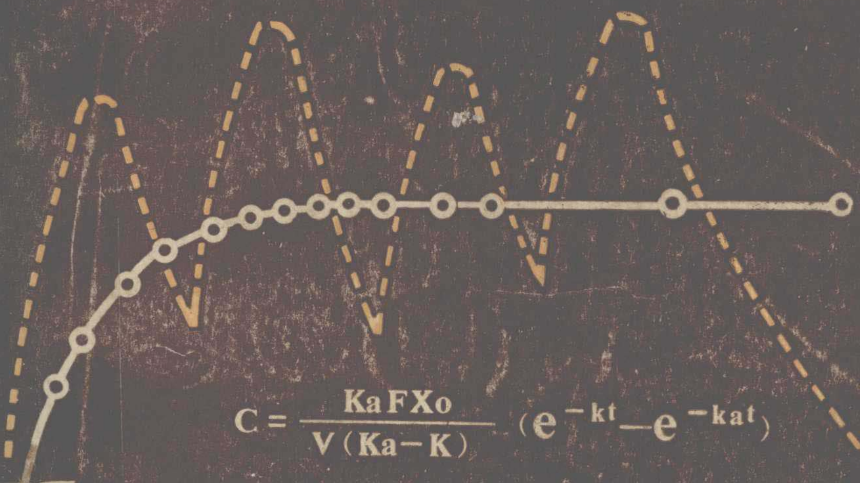
药物动力学数学入门

林一鸣 编



$$C=\frac{KaFXo}{V(Ka-K)}\left(e^{-kt}-e^{-kat}\right)$$

沈阳军区后勤部卫生部印

前　言

药物动力学（Pharmacokinetics）是近二十年来才迅速发展起来的药物学新领域，是研究药物用于生物体后在体内的量变规律的学科。这个学科在近年来的发展和应用，日益证明了它在药学中所占的特殊重要地位，在进行药物的客观评价、新药的能动设计以及指导临床合理用药，包括如何选择剂型、剂量、给药方法等等，使药物充分发挥疗效，并尽量避免或减低付作用等方面都有很大意义。目前已把一些药物动力学参数列入了药典。因此药物动力学越来越成为药理、毒理、药剂以及药物研究、生产、使用人员所必需具备的知识。

从某种意义上说来，药物动力学可以说是数学与药理学等学科之间的边缘科学，它需要用数学分析手段来处理问题，并用数学公式来阐明药物在体内的位置、数量（或浓度）与时间三者之间的关系，因而不可避免地涉及到广泛的数学基础，特别是高等数学、数理统计、以及随着药物动力学迅速发展而普遍应用起来的拉普拉斯变换等数学方法。如果不具备这些知识，要想掌握药物动力学是根本不可能的。

本书编写的目的，主要是向那些对药物动力学有浓厚兴趣且缺乏上述数学知识的读者提供一本自学参考书，帮助他们在较短的时间内奠定必要的数学基础，从而为阅读和掌握药物动力学辅平道路，因而在内容上力求简明扼要、通俗易懂、说理充分。为了加强学习效果，在每一专题后都有习题

以供练习，同时，考虑到读者的不同水平，在开始的时候还重点介绍了指数、对数、函数及其图象等内容，因而编者深信：即使对那些从未学过高等数学的读者来说，在自学本书的时候也不至于有太多的困难。

应该说明的是，为了便于读者自学和理解，本书在一些概念的阐述上尽可能采用较通俗的语言而没有引用经典概念的论述，但这样处理是否妥当，尚有待在教学实践中予以证明。

在本书编写过程中得到有关各级领导及同志们的大力支持与帮助，特别是沈阳药学院数学教研室主任黄志宏教授在百忙中为本书作了审阅，谨此表示感谢。因编者水平有限，错误之处在所难免，热忱欢迎同志们批评指正。

编者　　1983.12.5

目　录

数的导数。

四、函数四则运算的导数

函数和的导数，函数积的导数，函数商的导数

五、复合函数的导数

六、导数公式的汇集

七、增函数与减函数、函数的极值

八、高阶导数

第四章　微　　分

一、微分的概念

微分的定义，微分的几何意义

二、微分的计算

函数的四则运算的微分、复合函数的微分

第五章　不定积分

一、不定积分的概念

原函数定义，积分法的定义，积分法的多值性，不定积分的定义

二、不定积分的性质

三、不定积分的基本性质

四、两种积分法

换元积分法，分部积分法

第六章　定 积 分

一、定积分的概念

曲边梯形的面积，定积分的定义

二、定积分的性质及计算

牛顿莱布尼兹公式，定积分的性质

三、无穷区间的广义积分与Γ函数

无穷区间的广义积分，Γ函数

四、定积分的近似计算

第七章 微分方程

一、基本概念

微分方程的定义，微分方程的“阶”与“次”，微分方程的解

二、可分离变量的一阶一次微分方程的解法

三、微分方程的应用

零级反应规律，一级反应规律，二级反应规律

四、行列式

第八章 拉普拉斯变换在解微分方程中的应用

一、拉普拉斯变换的概念

二、与药学有关的拉变基本性质

三、拉普拉斯变换应用举例

第九章 数理统计基本概念

一、基本概念

在药学科学研究中，为何需要应用统计方法？名词与概念，

二、频数分布与频数分布函数

三、正态分布曲线

四、显著性测验的基本原理

第十章 方差分析

一、极差，方差，标准差和变异系数

二、单因素试验的方差分析

三、二因素全面试验的方差分析

第十一章　相关与回归

一、相关

相关的意义，散点图，相关系数的概念，相关系数的计算，相关系数的检验

二、线性回归

线性回归的意义及回归方程，确定回归直线的原则，由原始数据直接计算回归方程，拟线性回归

第十二章　药物动力学参数的提取

一、常用的实验曲线

血药浓度—时间曲线，累积尿药百分比—时间曲线，累积溶解百分比—时间曲线

二、拟合方程寻求参数

Ⅰ型曲线的双指数模型，Ⅱ型曲线的几个模型（单指数模型，对数正态分布模型，威布尔分布模型）

三、直接提取参数

特征性参数，以部分或全部实验数据作参数

附表1　常用对数表

附表2　反对数表

附表3　F值表

附表4　相关系数临界值表

附表5　$\Gamma(1+\frac{1}{m})$ 的数值表

习题答案

第一章　指数与对数

一、指　　数

（一）乘方和方根

1、乘方

在乘法的运算中，我们有时会遇到同一个数连乘几次的情况，例如：

$2\times2\times2=8$

$10\times10\times10=1000$

为了方便起见，我们常把$2\times2\times2$记作2^3，把$10\times10\times10$记作10^3等等。

一般地说，当a为任意数时，我们把几个a的连乘积记作

$$\underbrace{a\cdot a\cdot\cdots\cdots a}_{\text{几个}}=a^n$$

这里的a^n叫做a的n乘方或n次幂，a叫做底数或简称为底，n叫做指数。

习惯上，a^2又叫做a的平方，a^3又叫做a的立方。a^1就是a，指数1常省略不写。

例1　计算：

3^4，6^3，$(-2)^1$，$(-2)^2$，$(-2)^3$，$(-2)^4$，$(-2)^5$。

解：$3^4=3\times3\times3\times3=9\times9=81$

$6^3=6\times6\times6=216$

$(-2)^1=-2$

$(-2)^2=(-2)\times(-2)=4$

$(-2)^3=(-2)\times(-2)\times(-2)=-8$

$(-2)^4=(-2)\times(-2)\times(-2)\times(-2)=16$

$(-2)^5=(-2)\times(-2)\times(-2)\times(-2)\times(-2)=-32$

从上例的计算中，可以看出一个一般的法则：正数的任何次方都是正数；负数的奇次方是负数，偶次方是正数。

例2　计算：$(0.2)^4$，$(-23)^5$，0^6

解：$(0.2)^4=(0.2)\times(0.2)\times(0.2)\times(0.2)=0.0016$

$$-\left(\frac{2}{3}\right)^5=-\left(\frac{2}{3}\times\frac{2}{3}\times\frac{2}{3}\times\frac{2}{3}\times\frac{2}{3}\right)=-\frac{32}{243}$$

$0^6=0\times0\times0\times0\times0\times0=0$

在运算过程中，有时遇到0的几次幂。根据0的定义，零的任何次幂都等于零，即$0^n=0$

2、方根：

我们已经知道$3^2=9$，这是已知底数及指数求幂的运算。反之，如果已知指数是2，幂是9，其底数是多少？这可用开方的方法求得，即$\sqrt{9}=3$。读为9的平方根等于3。又如$2^3=8$，那么，8的立方根等于2，记作$\sqrt[3]{8}=2$。

一般地说，如果$x^n=a$，那么x就叫做a的n次方根，记为$\sqrt[n]{a}$。因此，如果我们写$x=\sqrt[n]{a}$，那就表示$x^n=a$，这里，a叫做被开方数，n叫做根指数。

在实际应用中，经常遇到求平方、立方及其逆运算，为了提高计算的速度，可以分别利用平方表、立方表、平方根表、立方根表。有关这些表的使用方法，请参阅《数学用表》

中的说明

〔习题1—1〕

1、把下列各式写成乘方的形式，并说出结果的符号：

(1) $(-3)(-3)$　　(2) $(-\frac{1}{2})(-\frac{1}{2})(-\frac{1}{2})$

(3) $(-1.2)(-1.2)(-1.2)(-1.2)$

2、计算：

(1) $2(-3)^3$　　(2) $(-\frac{4}{5})(-5)^2$

(3) $(-3)^2(-2)^2$　　(4) $(-\frac{1}{2})^3(-4)^2(-6)$

3、说出下列每一对数是否相等？

(1) -3^2和$(-3)^2$　　(2) $(2\times3)^2$和2×3^2

(3) $(-7\times2)^3$和-7×2^3　　(4) $|-5|^3$和$|(-5)|^3$

（二）指数的运算

1、同底数的幂的乘法：

由乘方的意义我们知道，$2\times2\times2=2^3$；同理，我们可以推得：

$$2^3\times2^5=\overbrace{(2\times2\times2)}^{3个2}\times\overbrace{(2\times2\times2\times2\times2)}^{5个2}$$

$$=\overbrace{2\times2\times\cdots\cdots\times2}^{8个2}=2^{3+5}=2^8$$

从上述例子可以看出，同底数的幂相乘，底数不变，而把指数的和作指数。简单地说，幂相乘，指数相加。

如果用字母来表示幂的乘法运算规律，可得到下列关系式：

$$a^m\cdot a^n=a^{m+n}\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots 1-1$$

其中a为一般的实数，m和n为正整数，例如，计算：

(1) $10^3\times10^5$ (2) $x^7\cdot x^3$ (3) $a^3\cdot a^5\cdot a$

(4) $a^{n-1}\cdot a^{n+1}$

解：(1) $10^3\times10^5=10^{3+5}=10^8$.

(2) $x^7\cdot x^3=x^{7+3}=x^{10}$

(3) $a^3\cdot a^5\cdot a=a^{3+5+1}=a^9$

(4) $a^{n-1}\cdot a^{n+1}=a^{(n-1)+(n+1)}=a^{2n}$

2、幂的乘方：

根据乘方的意义及同底数幂的运算法则，我们不难推得：

$(10^2)^3=10^2\times10^2\times10^2=10^{2+2+2}=10^{2\times3}=10^6$

由此可见，幂的乘方，底数不变，而把幂的指数与乘方的次数相乘所得的积作为指数。就是说，幂的乘方，底数不变，指数相乘。

同理，如用字母表示幂的乘方运算规律，可得到下列关系式：

$(a^m)^n=a^{m\cdot n}$……………………1－2

例如，计算：

(1) $(10^6)^4$； (2) $(y^n)^3$； (3) $(a^2)^4\cdot(a^3)^5$

解：

(1) $(10^6)^4=10^{6\times4}=10^{24}$

(2) $(y^n)^3=y^{n\times3}=y^{3n}$

(3) $(a^2)^4\cdot(a^3)^5=(a^{2\times4})\cdot(a^{3\times5})=(a^8)\cdot(a^{15})=a^{8+15}=a^{23}$

3、积的乘方：

运用乘法的交换律和结合律进行类似以上的计算，我们可推得积的乘方运算法则：

$(5\times3)^2=(5\times3)\times(5\times3)=(5\times5)\times(3\times3)=5^2\times3^3=225$

就是说，一个积的乘方，可先把各个因式分别乘方，然后再把所得的结果相乘。或者说，乘积的幂等于幂的乘积。如用字母表示，可得下列关系式：

$(ab)^n=a^nb^n$…………1－3

例如，计算：

(1) $(3\times10)^4$； (4) $(-5x^2y^3z)^3$

解：

(1) $(3\times10)^4=3^4\times10^4=81\times10^4$

(2) $(-5x^2y^3z)^3=(-5)^3\cdot(x^2)^3\cdot(y^3)^3\cdot z^3$

$=-125x^6y^9z^3$

4、分式的乘方

根据乘方的意义，并且应用分式的乘法法则，我们不难推得：

$$(\frac{4}{3})^2=\frac{4}{3}\times\frac{4}{3}=\frac{4^2}{3^2}=\frac{16}{9}$$

由此可见，一个分式的乘方，等于把分子、分母各自乘方再相除。如用字母表示，可得下列关系式：

$(\frac{b}{a})^n=\frac{b^n}{a^n}$（n是任意自然数）……1－4

例如，计算：

(1) $(\frac{3}{x})^3$； (2) $(\frac{3a^2}{2b})^3$； (3) $(\frac{4b^3x}{3a^2})^3$

解：

(1) $(\frac{3}{x})^3=\frac{3^3}{x^3}=\frac{27}{x^3}$

(2) $\left(\frac{3a^2}{2b}\right)^3=\frac{(3a^2)^3}{(2b)^3}=\frac{27a^6}{8b^3}$

(3) $\left(\frac{4b^3x}{3a^2}\right)^3=\frac{(4b^3x)^3}{(3a^2)^3}=\frac{64b^9x^3}{27a^6}$

5、同底数的幂的除法：

我们从具体的数字运算来研究幂的除法运算问题。例如要计算：

$2^5\div 2^2$

$10^8\div 10^3$

根据除法与分数的关系，显然可以得到：

$$2^5\div 2^2=\frac{2^5}{2^2}=\frac{2\times2\times2\times2\times2}{2\times2}=2^{5-2}=2^3$$

同样，

$$10^8\div 10^3=\frac{10^8}{10^3}=10^{8-3}=10^5$$

如果用字母代表具体的数，那么同理也可推得：

$$a^5\div a^2=\frac{a^5}{a^2}=a^{5-2}=a^3$$

$$a^8\div a^3=\frac{a^8}{a^3}=a^{8-3}=a^5$$

因此，当$m>n$及$a\neq 0$时，

$$a^m\div a^n=a^{m-n}，\text{或 }\frac{a^m}{a^n}=a^{m-n}\cdots\cdots1-5$$

公式1－5表明：同底数的幂相除，底数不变，而把被除式的指数减去除式的指数所得的差作指数。简言之，幂相除，指数相减。

例如，计算：

(1) $10^8\div 10^6$； (2) $b^{10}\div b^4\div b^3$

(3) $18a^3b^4 \div 6a^2b$

解：

(1) $10^8 \div 10^6 = 10^{8-6} = 10^2 = 100$

(2) $b^{10} \div b^4 \div b^3 = b^{10-4-3} = b^3$

(3) $18a^3b^4 \div 6a^2b = \dfrac{18a^3b^4}{6a^2b} = 3a^{3-2}b^{4-1} = 3ab^3$

因此，公式1－5是分式简化的重要工具。

6、零指数

在上面列举中的正整数幂的运算法则中：

$a^m \div a^n = a^{m-n}$，$(a \neq 0)$

当$m = n$时，就成为：

$a^m \div a^n = a^n \div a^n = a^{n-n} = a^0$

按照正整指数幂的定义来说，a^0没有意义，因为不能设想某数a自乘0次。但$m = n$时，容易得出：

$a^m \div a^n = a^n \div a^n$（如$10^2 \div 10^2$）$= 1$，$(a \neq 0)$

为了使$m = n$时，公式1－4也能适用，我们规定：任一数（零除外）的零次幂等于1。也就是：

$a^0 = 1$ $(a \neq 0)$ …………1－6

例如：

$3^0 = 1$

$(-2)^0 = 1$

$\left(\dfrac{2}{3}\right)^0 = 1$

$(-\sqrt{3})^0 = 1$

$(a + b)^0 = 1$，$(a \neq -b)$

7、负指数

在m和n是正整数（或$m=0$），并且$m<n$时，公式：$a^m\div a^n=a^{m-n}$（$a\neq 0$）里的$m-n$是一个负数。

例如，$a^3\div a^5=a^{3-5}=a^{-2}$，而a的$-2$次幂不能理解为$-2$个某数的相乘积。但在$m<n$时，$a^m\div a^n$可化简为a的正整数次幂的倒数。例如：

$$a^3\div a^5=\frac{a^3}{a^5}=\frac{1}{a^2},\quad (a\neq 0)$$

为了使$m<n$时，公式1－5也能适用，数学中规定：在幂底数不为零时，负指数幂等于把幂指数变号后所得幂的倒数。即：

（1）$10^{-1}=\frac{1}{10}=0.1$

（2）$10^{-7}=\frac{1}{10^7}=0.0000001$

（3）$(-2)^{-4}=\frac{1}{(-2)^4}=\frac{1}{16}$

（4）$$\left(-\frac{3}{4}\right)^{-3}=\frac{1}{\left(-\frac{3}{4}\right)^3}=\frac{1}{-\frac{27}{64}}=-\frac{64}{27}$$
$$=-2\frac{10}{27}$$

（5）$a^{-n}=\frac{1}{a^n}$（$a\neq 0$，$n>0$）

（6）$a^{-(n-m)}=\frac{1}{a^{n-m}}$

比较上述（1）、（2）两例，我们不难理解，幂底数相同时，如负指数的绝对值越大，则负指数幂的数值越小，有了这些规定以后，在一些自然科学和技术书籍中，为了方便起见

常将一个很小的数写成$a\times10^{-n}$的形式，其中$1<a<10$，n为任何正整数。

例如：

（1）原子的直径是0.00000001厘米，可简写为10^{-8}厘米。

（2）奴夫卡因的介离常数为0.000007，可简写为7×10^{-6}。

（3）一个氢原子的质量是1.9733×10^{-24}克，附带要说的是，对于一个很大的数，习惯上也往往采用$a\times10^{n}$形式表示。

例如：

$28765000=2.8765\times10^{7}$

$1000000=1.0\times10^{6}$

至于如何将一个数简化成$a\times10^{n}$形式，读者不难从上述例子中得到启发，这里就不再说明了。

最后需要指出的是：不仅公式1－5当$m<n$时仍然成立而且指数运算的其它公式对于负指数来说都是适用的。

例如：

（1）$a^{-2}b\ (3a^{2}b^{-3}c)=3a^{-2+2}b^{1-3}c=3b^{-2}c$

（2）$(-5a^{3}b)^{-2}=(-5)^{-2}\times(a^{3})^{-2}\times(b^{-2})^{-2}$

$$=\frac{1}{25}a^{-6}b^{4}=\frac{b^{4}}{25a^{6}}$$

8、分指数

幂的指数如果不是整数而是分数，这时就出现了分指数幂例如$a^{\frac{2}{3}}$就是一个分指数幂，但是，这里的$a^{\frac{2}{3}}$应如何理解

呢？要是把 $a^{\frac{2}{3}}$ 理解为a自乘$\frac{2}{3}$次，那是没有意义的，那么，究竟怎样来认识这个问题呢？我们知道，幂的乘方有下面的

法则：

$$(a^m)^n = a^{mn}$$

如果这个法则对分指数幂$a^{\frac{2}{3}}$也适用，则有：

$$(a^{\frac{2}{3}})^3 = a^{\frac{2}{3}\times 3} = a^2 \cdots\cdots\cdots\cdots (1)$$

另一方面，我们知道乘方和开方是相反的运算。显然，一个数如果进行开立方的同时又进行三乘方，运算结果仍然得到这个数的本身，所以我们不难得出下列结论：

$$(\sqrt[3]{a^2})^3 = a^2 \cdots\cdots\cdots\cdots (2)$$

从（1）和（2）两式的比较，得：

$$(a^{\frac{2}{3}})^3 = (\sqrt[3]{a^2})^3, \quad 即 a^{\frac{2}{3}} = \sqrt[3]{a^2}$$

这启发我们，把$a^{\frac{2}{3}} = \sqrt[3]{a^2}$ 理解为a的2次幂的3次方根是合理的。因此，我们规定：

$a^{\frac{m}{n}} = \sqrt[n]{a^m}$ （$a>0$，$n>1$；m、n都是正整数）…………1－7

其中$\frac{m}{n}$叫做分指数，$a^{\frac{m}{n}}$叫做分指数幂，m是a的乘方次数，n是a的开方次数。

根据负指数的意义，对于负分指数幂，我们同样规定：

$a^{-\frac{m}{n}} = \frac{1}{a^{\frac{m}{n}}} = \frac{1}{\sqrt[n]{a^m}}$ （$a>0$；m，n为正整数）…1－8

例1：将下列各式化为分指数幂的形式：