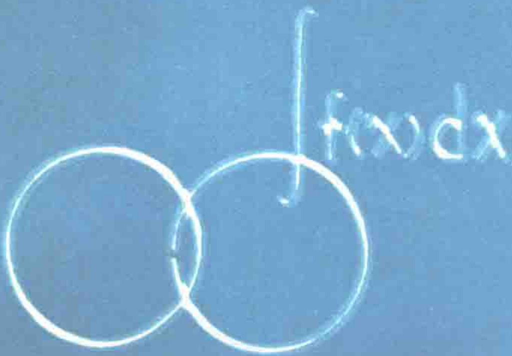
药物动力学基础



成都军区总医院

药物动力学基础

陈宜彬 编

成都军区总医院

前　言

药物动力学是近二十年得到迅速发展的一门新兴的药理学—数学的边缘学科。由于应用了动力学原理，也可认为是药理学—数学—化学动力学间的边缘学科。在国内，为医药学工作者所了解也仅仅是近几年的事情。由于这门学科的理论与方法，已广泛有效地应用在多种医药学科领域中，更常用在临床及药剂工作上，现已成为医药学工作者必须具备的知识。

掌握这门知识，除药物药理外，尚涉及到数学及动力学原理，也因此而给初学者带来了不少困难。鉴于这一情况，本书按照循序渐进，由浅入深地介绍有关数学基础，动力学原理，进而简捷地深入到药物动力学的内容，介绍了药物动力学的基础理论与方法学，并着重介绍了给药方案的拟订。在叙述中尽量避免了繁杂的运算，在基本内容方面力争做到明白准确，给人一个清晰的概念，为深入研究药物动力学提供一个基础。

《药物动力学基础》能为了解这门学科起到一点作用，也就达到了编写的目的。此书原是一讲稿，经整理印出，缺点错误一定不少，敬请指正。

本书在编写中，杨福兴、刘小宁两同志作了许多工作，在此致谢。

编者　　1985、2

目　录

药物动力学基础

药物动力学（Pharmacokinetics）是应用动力学原理研究药物在体内的量变规律的学科。它从速度论的观点，运用数学公式来阐明药物在体内的位置（房室或隔室）、数量（浓度）与时间三者的关系。在临床上用于拟定给药方案，计算给药剂量，监测治疗效果，控制药物毒副作用，减少或避免药物的相互干扰，在药学上用于新药设计，药物化学结构的改造，制剂剂型设计和改良等，具有重要的理论和实际意义。

药物动力学一词，国内译法较多，如译作“药物代谢动力学”，“药代动力学”以及“药力学”等。虽译法不尽一致，但往往是出自同一概念，指的是同一门学科。特别是采用“药物代谢动力学”以及“药代动力学”的作者，他们在该词中所指的“代谢”（metabolism）概念是广义性的，包括了药物在体内的吸收，分布，代谢（生物转化）与排泄。

由于该学科涉及到数学，动力学原理，为了能对这一学科及其应用，有一明确的了解，掌握其所涉及的基础理论及方法学，下面分作三个部分叙述。

一、药物动力学的数学基础

经典药物动力学，是引用化学动力学中关于反应速度与

反应物浓度关系的数学处理式于治疗用药后，表示药物在体内量变规律的数学模式。它以血药浓度为基础，这一学科在临床药物治疗中的应用、突破了多年来所沿用的经验判别法、为治疗用药提供了定量依据，将药物治疗学推向了更高的水平。由于系一数学模型，自然应具有一定的数学知识，才能对其基础理论及方法学有所理解和掌握。

1. 平面上点的直角坐标

在平面上选定两条互相垂直的直线，这两条直线成为两轴，第一轴取水平位置，称为横轴或x轴（横坐标），第二轴取铅直位置，称为纵轴或y轴（纵坐标）（图1）两轴的

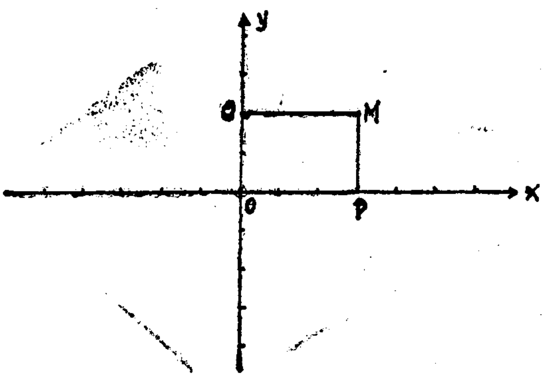


图1

交点O称为坐标原点，坐标原点将每条轴分为两部分，从原点起始向右及向上为正，相反方向为负。这一坐标系是十七世纪法国数学家笛卡儿所提出，称笛卡儿坐标系。点M在横轴上的投影P及纵轴上的投影Q，分别叫做点M的横坐标（值）及纵坐标（值），记作M（x，y），x及y分别为点M的坐标值。

由于两轴将平面坐标系分成四个部分，每一部分称一个象限，共四个象限（图 2），在平面上导入坐标系xoy后可

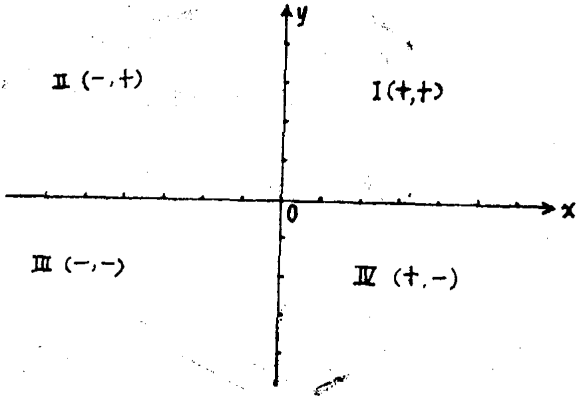


图 2

使平面上的点和一对有序的实数x，y之间建立一一对应关系；这件事有着重要意义，它是了解平面坐标图形的基础。

2． **直线的点斜式方程**

此方程谓过定点有定斜率的直线方程，其方程为：

$$y-y_0=K(x-x_0)$$

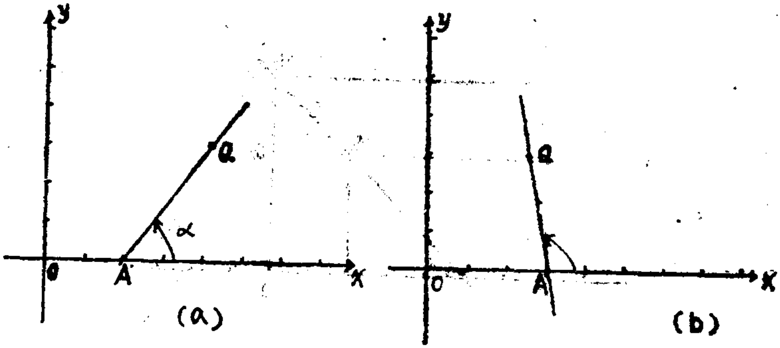


图 3

对这一方程的理解；先来说明直线的斜率概念，计算直线的斜率。此处所指的直线系坐标图的直线见（图 3 ）

上图表明一直线与x轴相交，交点为A，P是在x轴上且在A点右方的一点，而Q是在直线上且在上半平面的一点，角α—$\angle PAQ$叫做这直线对于x轴的倾角。对于任一直线都有$0 \leqslant \alpha < 180^\circ$的关系。

一直线对于x轴的倾角的正切，叫做该直线的斜率，常用K表示斜率。

$$K = tg\alpha$$

直线的斜率是药物动力学中的重要参数之一，在实际应用中将通过计算斜率而得到速率常数，进而求得药物的半衰期，切记。

与x轴成锐角的直线（图3a），其斜率>0（锐角的正切是正值）；与x轴成钝角的直线（图 3b），其斜率<0（钝角的正切是负值）。

求已知一直线通过点$M_1(x_1, y_1)$和点$M_2(x_2 y_2)$，的斜率。见(图 4)，自M_1，M_2向x轴引垂线M_1A，M_2B，

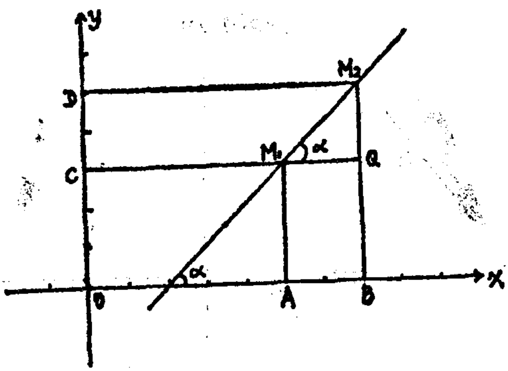


图 4

向y轴引垂线M_1C，M_2D。延长CM_1与BM_2相交于Q。

$$\text{则}\quad K=\operatorname{tg}\alpha=\frac{QM_2}{M_1Q}=\frac{CD}{AB}$$

$$\text{但}\quad CD=y_2-y_1$$

$$AB=x_2-x_1$$

$$\text{故}\quad K=\frac{y_2-y_1}{x_2-x_1}$$

在上式中y_2与y_1，x_2与x_1可同时互换而不改变斜率K的值。此式即是求斜率的两点法。

现在来讨论：设有一直线，它的斜率为K，且过定点M_0（x_0，y_0）应怎样建立这直线的方程（图5）

设M（x，y）为所设直线上M_0外的任意一点，则M点

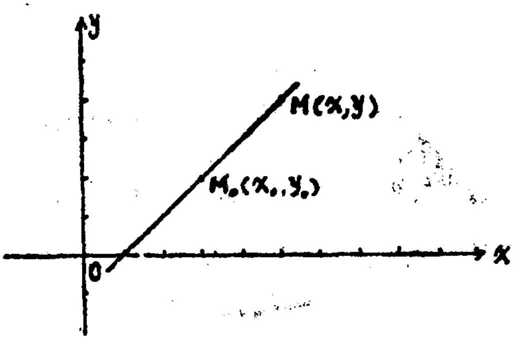


图 5

的坐标必满足下列方程：

$$\frac{y-y_0}{x-x_0}=K$$

当$x\neq x_0$时，则$y-y_0=K(x-x_0)$

与上式是一致的。这是直线的点斜式方程。

3．直线的斜截式方程

设一直线与y轴的交点为（0，b），则称数b为该直线在y轴上的截距。同样地，设一直线与x轴的交点为(a，0)，则称数a为该直线在x轴上的截距，截距可为任何实数，正的，负的和零都可能（图6）。

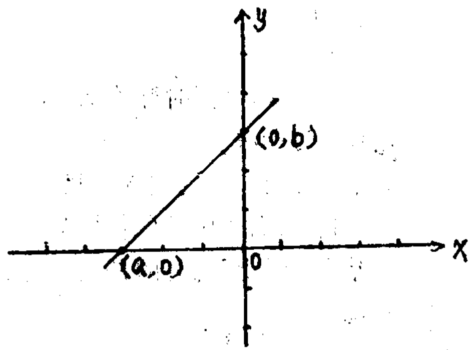


图6

设有一斜率为K的直线，它在y轴上的截距为b，建立这直线的方程。

因为这直线的斜率为K且通过定点（0，b），根据直线的点斜式方程得

$$y-b=K(x-0)$$

即 $y=Kx+b$

此方程称为直线的斜截式方程，最常用，（药物动力学中用于计算一级转运速率常数的工作方程

$\log Ct=-\dfrac{K}{2.303}t+\log C_0$即属于此类型的方程），因此，必须熟悉它。在斜截式方程中，等号左侧是只有y一项，且y的系数为1，等号右侧x的系数表示该直线的斜率，而常数项表示该直线在y轴上的截距。

函数$y=Kx+b$叫线性函数，线性函数的图形在平面坐标上是一条直线。

4． **函数的概念**

函数$y=Kx+b$（斜截式方程）叫线性函数，对K及b代之以实数后，如$y=2x+1$，可以看出y值将随x值的变化而变化，此处x叫自变量，y叫因变量，因变量因自变量的变化而变化，因变量是自变量的函数，即y是x的函数。就此，可给出函数的定义为：如对于变量x的每一个所允许的值，总有变量y的唯一确定的值和它对应，则变量y称为变量x的函数。可记为$y=f(x)$，常以$f(x)$代表函数。

函数的表示法常采用三种方法

解析法——用包含着变量的方程，就是用数学式子表示变量间的函数关系，这种方法叫做解析法，或公式法，如$y=2x+1$。

列表法——把一系列自变量值以及与之对应的函数值列成一个表格来表示它们间的函数关系。如$y=2x+1$，可用下列表格表示其函数关系。

x	1	2	3	4	5	……
y	3	5	7	9	11	……

图示法——用图形（一般是曲线）表示变量间函数关系的方法叫图示法。如（图7）。

5． **函数的极限**

由于函数的变化是由自变量变化来决定的，因此必须首先指出自变量的变化趋势，然后才能谈到在自变量的某种变化过程中，函数的变化趋势如何。因此，研究函数的极限就是研究函数变化的一种趋势，介绍二例函数的极限：A、从函数$f(x)=x^2$的图形(图8)看，显然可见，当$x\to 2$（趋近

于２）时，函数f(x)趋近于４，也就是x距离２足够近时，f(x)与４的差的绝对值能小于任意小的正数ε，即 $|f(x)-4|<\varepsilon$，则称４是f(x)在x→２时的极限，记为 $\lim_{x\to 2} f(x)=4$

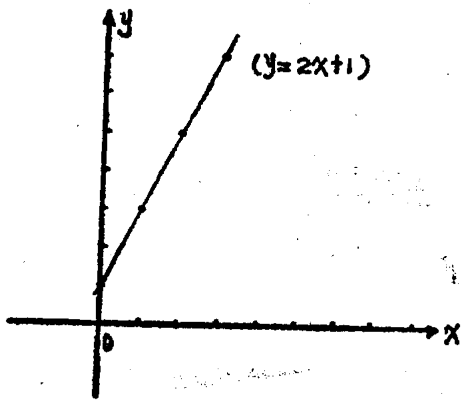


图７

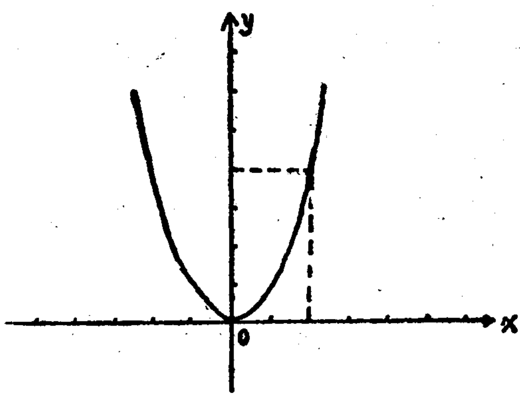


图８

B，$\lim_{x\to 0}\frac{\sin x}{x}=1$，　$\frac{\sin x}{x}$是个商式，在x→０时，分子分

母都趋近0，先算出下表：

X(度)	10°	1°	0.1°	……
X(弧度)	0.1745	0.0174533	0.0017453292	……
SinX	0.1736	0.0174524	0.0017453283	……
$\frac{\text{SinX}}{\text{X}}$	0.995	0.99995	0.9999995	……

从上表可以看出

$$\lim_{x\to 0}\frac{\sin x}{x}=1$$

从上述可给予函数的极限的定义为：对于函数f(x)，当x以任何方式趋近于点x_0时，得到对应的函数值f(x)，其与数A之差的绝对值可以小于事先指定的任意小的正数ε，则A叫做函数f(x)当$x\to x_0$时的极限，记为

$$\lim_{x\to x_0}f(x)=A$$

6. **函数的增量**

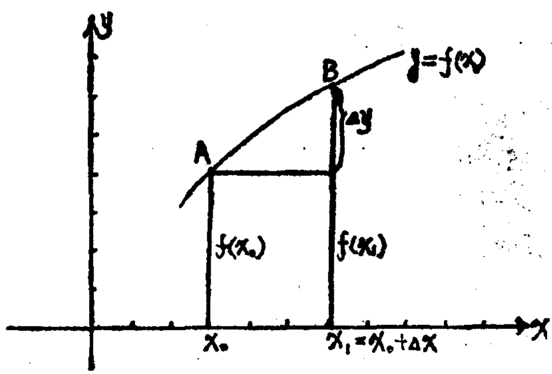


图 9

函数$y=f(x)$，当自变量x从x_0变到x_1（见图9，从A到B点的x值变化），函数y就从$f(x_0)$变到$f(x_1)$，这时把x_1-x_0称为自变量x的增量（可正，可负），记作$\Delta x=x_1-x_0$；把$f(x_1)-f(x_0)$称为函数y在$x=x_0$处的增量，记作

$$\Delta y=f(x_1)-f(x_0)$$

或 $$\Delta y=f(x_0+\Delta x)-f(x_0)$$

例：$y=f(x)=2x+1$

在$x=\frac{1}{2}$处函数的增量是

$$\Delta y=f(\tfrac{1}{2}+\Delta x)-f(\tfrac{1}{2})=[2(\tfrac{1}{2}+\Delta x)+1]-[2\times\tfrac{1}{2}+1]=2\Delta x$$

7. **函数的连续与间断**

所谓函数连续，从图形上来说，表示函数的曲线是连续而不间断的。一般有如下定义：设函数$y=f(x)$在点x_0及其附近有定义〔取x_0值及x_0附近的值都得出有意义的函数值$f(x)$〕，当x_0有一增量Δx时，相应地函数有一增量：

$$\Delta y=f(x_0+\Delta x)-f(x_0)$$

如果当自变量的增量$\Delta x\to 0$时，函数的增量Δy也趋近于零，即

$$\lim_{\Delta x\to 0}\Delta y=\lim_{\Delta x\to 0}[f(x_0+\Delta x)-f(x_0)]=0$$

则称函数$y=f(x)$在点x_0是连续的。

由上述可见，$y=f(x)$在点x_0连续必须满足以下三个条件：

1. $f(x)$必须在点x_0及其附近有意义；
2. 当$x\to x_0$时，$f(x)$必须有确定的极限；
3. 这个极限必须等于点x_0处的函数值。

不满足以上三个条件之一的点，就叫做函数$f(x)$的间断

点。

例：考察函数$f(x)=\dfrac{x^2-9}{x-3}$的间断点。

解：这个函数当$x\to 3$时，极限存在，它的极限是

$$\lim_{x\to 3}\frac{x^2-9}{x-3}=\lim_{x\to 3}\frac{(x+3)(x-3)}{(x-3)}$$
$$=\lim_{x\to 3}(x+3)=6$$

但是，$f(x)$在点3没有定义，所以点3是一个间断点，它是一条挖去了点A(3，6)的直线，见图10

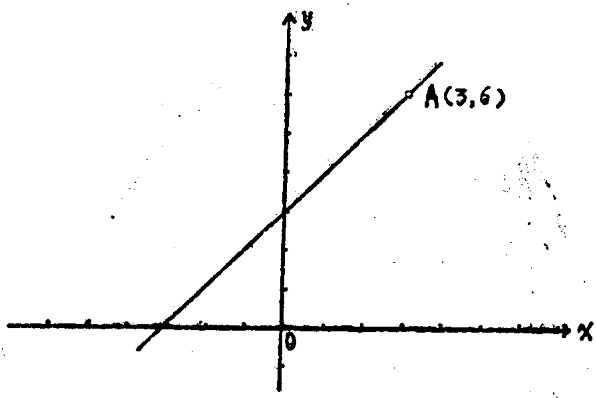


图10

8. **直线运动的速度**

考察一点M在直线AB上运动。设S＝OM是动点M在时间t内所经过的距离。显然对于每一个数值t都对应着点M的

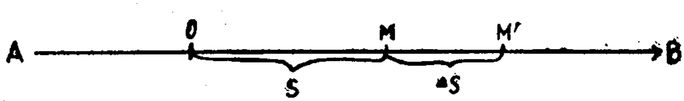


图11

一个位置，因此对应了一个距离S，所以S是时间t的函数，我们可以把它写为$S=f(t)$。

设时间t得到一个增量Δt，而距离S得到一个对应增量ΔS，ΔS是在时间Δt内点M所走的距离，则比值

$$\overline{v}=\frac{\Delta S}{\Delta t}$$

表示点M在时间间隔$(t, t+\Delta t)$内的平均速度。当Δt很小时，平均速度$\overline{v}$是速度v的一个近似值，Δt愈小，则近似程度愈好。为了精确地表达瞬时的速度，求出当Δt趋于零时平均速度$\overline{v}$的极限，并定义这极限为点M在时刻t的速度v：

$$v=\lim_{\Delta t\to 0}\overline{v}=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{\Delta S}{\Delta t}$$

例：自由落体的运动方程为$S=\frac{1}{2}gt^2$则

$$S+\Delta S=\frac{1}{2}g(t+\Delta t)^2$$

由此 $\Delta S=\frac{1}{2}g(t+\Delta t)^2-\frac{1}{2}gt^2=\frac{1}{2}g(2t+\Delta t)\cdot\Delta t$

除以Δt，得平均速度

$$\frac{\Delta S}{\Delta t}=\frac{1}{2}g(2t+\Delta t)$$

令$\Delta t\to 0$而取极限，即得在已给时刻t的落体速度为：

$$v=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{\Delta S}{\Delta t}=gt$$

9．**切线的斜率**

在曲线上任取一点M，如图12，当M沿着曲线趋近于M_0时，我们把割线M_0M的极限位置M_0T叫做曲线在M_0点的切线。

求曲线在$M_0(x_0, y_0)$点的切线，需求出切线的斜率K。如图12所示，记割线M_0M与横轴的夹角为φ，切线M_0T