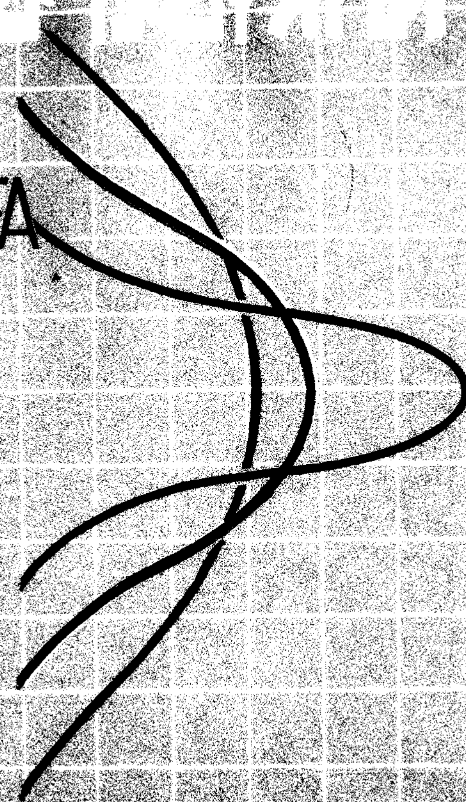
LINCHUANGYAOXUE DE SHUXUEYUANLIHEFANGFA



周怀梧 薛社绥 吴季俭 杨仁德 张馥 虞孝珍 编著

科学技术文献出版社重庆分社

内容简介

临床药学是现代药学中的一个重要分支，但要掌握它，必须具备一些高等数学及概率统计等方面的知识。可是许多医药工作者无暇系统地温习高等数学。鉴于此，本书从实用出发，扼要阐述了临床药学的基本原理与有关的高等数学及概率统计等方面的知识，并把它们紧密结合起来，自成系统，而不苛求数学本身的系统性和严谨性。

全书文字通俗易懂，数学原理的叙述简明扼要，并举有大量实例，使读者能学以致用。

本书可作为药物动力学、生物药剂学或临床药学培训班的数学基础教材，也可供广大医药工作者自学或参考。

临床药学的数学原理和方法

周怀梧　薛祉绥　吴季俭
杨仁德　张　馥　虞孝珍　编著

科学技术文献出版社重庆分社　出版
重庆市市中区胜利路132号
新华书店重庆发行所　发行
科学技术文献出版社重庆分社印刷厂　印刷

开本：787×1092毫米1/32　印张：10　字数：21万
1987年3月第一版　1987年3月第一次印刷
科技新书目：139-268　印数：4000

统一书号：14176·168　定价：1.95元

前 言

临床药学是现代药学中的一个重要分支，受到广大药学和医学工作者极大的关注。这一方面是由于它与医药工业、药品质量的评价和控制，尤其是临床合理用药有着密切的联系，并对这些实际工作能起到切实有效的指导作用；另一方面是由于现代医药技术的巨大进步和微电脑的普及，使广大医药工作者都有可能把临床药学的原理和方法应用于自己的工作实践，而且大家已经认识到这是势在必行。然而，要真正理解并掌握临床药学，必须具备一些高等数学及概率统计等知识，这是摆在许多医药工作者面前的困难；尤其中老年同志，他们业务繁忙，不可能有充裕的时间系统地温习数学。鉴此，本书将临床药学的基本原理与高等数学和概率统计等知识紧密结合起来，自成系统，力求通俗易懂，富有针对性和实用性，而不苛求数学本身的系统性和严谨性，使读者能学以致用。

本书可作为药物动力学、生物药剂学或临床药学培训班的数学基础教材，也可供广大医药工作者自学或参考。

各章的执笔者如下：第一章张馥、虞孝珍（山东医科大学），第二章杨仁德（上海中医学院），第三章薛祉绥（第二军医大学），第四章薛祉绥、杨仁德，第五、七两章周怀梧（浙江医科大学），第六章吴季俭（重庆医科大学儿科医院）。全书由周怀梧审订。

本书是在原有讲义的基础上修改、充实而成的。原讲义曾在上海、杭州等地举办的全军生物药剂训练班、临床药学培训班上试用，受到学员们的欢迎。由于编者水平有限，经验不足，书中可能存在缺点、错误，敬请读者指正。

编 者 一九八五年七月

目　　录

第一章　微积分基本知识及其应用

第一节　变量及函数　直线方程

在科学实验过程中，常常会遇到这样或那样的量，例如，用吊篮法做片剂释放度试验，会遇到时间、吊篮的转速、溶出的药量等；在药物动力学研究中，会遇到剂量、时间、血药浓度、半衰期等。显然，有些量在一个特定的研究过程中其大小是要改变的，而有些量却始终保持不变。在某一个研究过程中，其大小发生改变的量称为**变量**，如时间、溶出的药量、血药浓度等；而在某一研究过程中，始终保持不变的量称为**常量**，如吊篮的转速、给药的剂量等。至于药物消除的半衰期，则视其消除的动力学特性而定，以后我们将会看到，如果是一级消除，则半衰期是一个常量；如果是零级消除，则半衰期是一个变量。由此可见，一个量究竟是常量还是变量，不是绝对的，要根据所研究的具体问题或具体条件来分析确定。

在同一个研究过程中出现的几个变量，往往不是彼此孤立的，而是相互联系并遵循着一定的规律，这就是我们要介绍的函数关系。

例1　设一个圆的半径为r，面积为S，则

$$S=\pi r^2 \qquad (1.1.1)$$

式中π为圆周率，是一个常量；r和S可以看成是变量，并由(1.1.1)式表达两者之间的相互联系。当r取一定值后，S值也就按(1.1.1)式确定了。

例2 计算1～12岁儿童体重的经验公式为

$$y = 2x + 7 \tag{1.1.2}$$

式中2和7显然都是常量，x为年龄(岁)，y为体重(kg)，两者都是变量。(1.1.2)式表达了它们之间的相互联系，当x取一定值(需在1～12岁范围内)后，y就可以从(1.1.2)式算得相应的值。比如，取$x = 2.5$(岁)，并代入(1.1.2)式，可得相应的体重为

$$y = 2 \times 2.5 + 7 = 12(\text{kg}) \ .$$

从上面的例子可以看出，尽管所讨论的问题的具体意义各不相同，但每一个问题中的两个变量都是相互联系的，其中一个变量取一定值后，另一个变量就按某一规律有确定的值与之对应。我们把这样两个变量之间的关系称为函数关系。

一般地，设在某个变化过程中有两个变量x和y，如果在某个范围内给出x的每一个值，变量y按一定的规律必有确定的值与之对应，则称这种对应关系为**函数关系**。变量x称为**自变量**，变量y称为变量x的**函数**，也称**因变量**。我们讨论的函数y只依赖于一个自变量x，所以又称为**一元函数**。

从函数的定义中可以看出，函数有两个基本要素：一个是变量间的对应关系，即函数关系；另一个是自变量的取值范围，称为函数的**定义域**。比如在例2中，函数关系是

$$y = 2x + 7,$$

其中x是自变量，y是函数。函数的定义域为

$$1 \leqslant x \leqslant 12 \ .$$

为方便起见，定义域也可记为[1，12]，称为**闭区间**。一般地，闭区间$[a, b]$表示满足不等式

$$a \leqslant x \leqslant b$$

的全部实数。类似地，我们把满足不等式

$$a<x<b$$

的全部实数记为(a, b)，称为**开区间**；把满足不等式

$$a\leqslant x<b$$

的全部实数记为$[a, b)$，把满足不等式

$$a<x\leqslant b$$

的全部实数记为$(a, b]$，$[a, b)$和$(a, b]$都称为**半开区间**。

函数关系常用记号$y=f(x)$，$y=\varphi(x)$，$S=f(t)$等来表示，例如$y=2x+7$也可以写成$f(x)=2x+7$。在$x=a$时，按$y=f(x)$确定的y值，称为函数$f(x)$在$x=a$点的**函数值**，记作$f(a)$.例如，若$f(x)=2x+7$，则$x=2.5$时的函数值为$f(2.5)=12$，$x=5$时的函数值为$f(5)=17$等等。

为了直观和使用的方便，我们还可以用列表和作出图象的方法来表示函数的对应关系。例如，一健康人口服某药后，测得不同时间的血药浓度如下表：

时间(h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
血药浓度 (μg/ml)	0	0.5	1.0	4.0	8.0	18.0	24.0	36.0	20.0	6.0	1.0	0.5

在这个问题中，时间可以看成是自变量，血药浓度可以看成是函数，它们的对应关系不是由数学式给出的，而是由上面的表格给出的。如果把上面表中的每一对数据描在以时间为横轴，以血药浓度为纵轴的直角座标纸上，便可以得到一条表示时间和血药浓度的对应关系的曲线，称为**函数图象**。对于用数学式给出的函数，也可以用这种方法把函数图象画出来。例如，要想画出例2中函数$y=2x+7$的图象，我们可以先列出自变量与函数值的对应表；然后在以x为横轴，y为纵轴的直角坐标系上描出表中每一对数据所对应的点，再把这些点连

x	1	2	3	4	5	6	……
y	9	11	13	15	17	19	……

接起来，便得到该函数的图象(图1-1)。

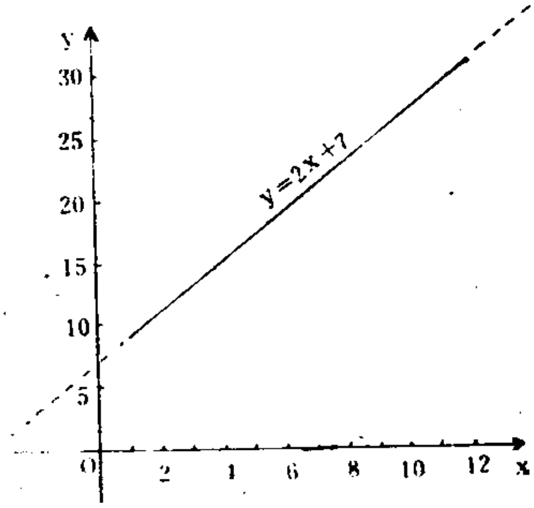


图1-1

上述函数图象是一条直线，直线可以看作是一种特殊的曲线。一般地，形如

$$y = bx + a \qquad (1.1.3)$$

的函数，其图形是一条直线，故称(1.1.3)式为**直线方程**，称y为**线性函数**。直线与y轴交点的纵坐标称为该直线的**截距**。在(1.1.3)式中，若令$x=0$，则得$y=a$，就是该直线的截距；直线与x轴正向的夹角α称为该直线的**斜角**(图1—2)。在三角形AOB中，两个直角边的边长之比$\frac{AO}{BO}$称为角α的正切，记作$tg\alpha$，即 $tg\alpha=\frac{AO}{BO}$。在数学上用斜角α的正切$tg\alpha$表示直线的倾斜程度，称为直线的**斜率**。

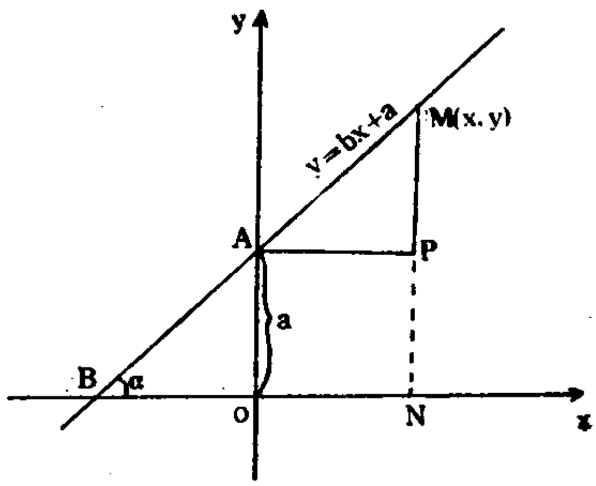


图1-2

在图 1-2 中，任取直线上一点M(x, y)，则

$$MN = y, \quad MP = y - a, \quad ON = AP = x .$$

由于角MAP等于角α，所以斜率为

$$tg\alpha = \frac{MP}{AP} = \frac{y-a}{x} .$$

若令　　$\mathrm{tg}\alpha=b$，则 $b=\dfrac{y-a}{x}$，

整理后即得(1.1.3)式。由此可见直线方程(1.1.3)中的两个参数a和b分别表示直线的截距和斜率。需要指出，直线的截距a和斜率b都是可正可负的，例如下列两个直线方程

$$y=3x-2 \quad \text{和} \quad y=-x+5,$$

它们所表示的直线的截距和斜率分别记为a_1、b_1和a_2、b_2，则

$$a_1=-2,\ b_1=3 \quad \text{和} \quad a_2=5,\ b_2=-1 .$$

如图1-3所示，在斜率b为负数的情况下，直线与x轴正向的夹角，即斜角α为钝角(大于90°)，此时

$$\mathrm{tg}\alpha=-\mathrm{tg}(180°-\alpha) .$$

在图 1-3 中，$180°-\alpha=\beta$，

且 $\mathrm{tg}\beta=\dfrac{5}{5}=1$，

所以　　$\mathrm{tg}\alpha=-\mathrm{tg}\beta=-1$.

这就是上述b_2的值。

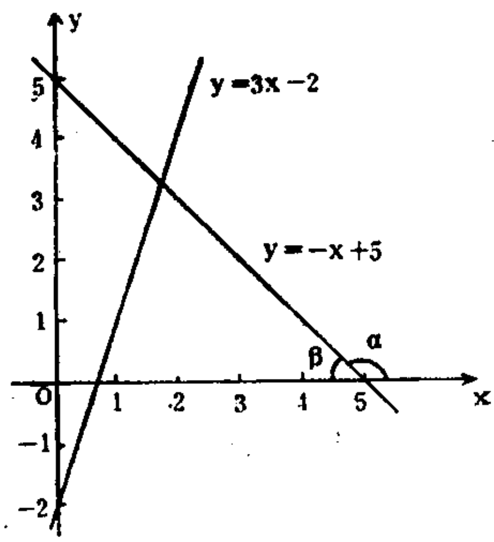


图1-3

显然，一条直线如果斜率和截距都确定了，那末它的位置就固定了；相应地，知道一条直线的斜率 b 和截距 a，直线方程便被确定了。我们把形如(1.1.3)式的直线方程称为直线的**斜截式方程。**

一直线的位置，除了由斜率和截距这两个条件可以确定外，还可以由另外的条件来确定。比如，若已知直线通过两个定点，则两个定点就可以固定直线的位置。下面我们来建立通过两定点的直线方程。

设$M_1(x_1, y_1)$、$M_2(x_2, y_2)$为直线上的两定点，由图1-4中直角三角形M_2NM_1可知

$$M_2N = y_2 - y_1, \quad M_1N = x_2 - x_1 \quad .$$

该直线的斜率

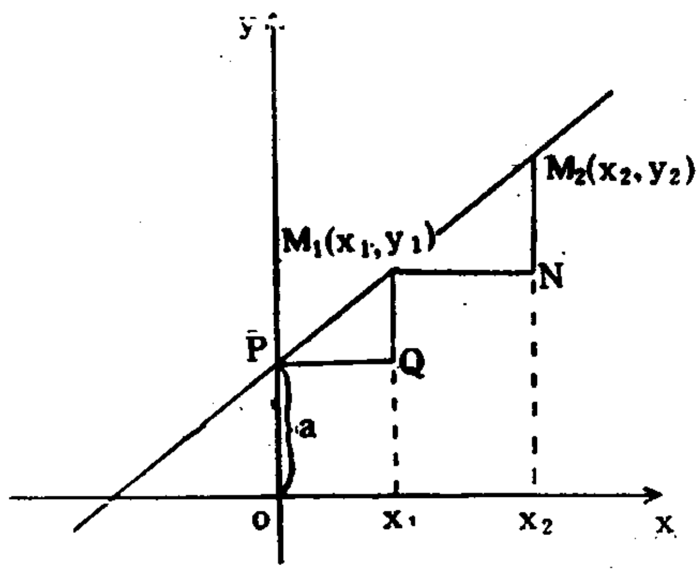


图1-4

$$b = \frac{M_2N}{M_1N} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \tag{1.1.4}$$

设直线的截距为a，由直角三角形M_1QP可知，

$$M_1Q = y_1 - a, \quad PQ = x_1 \quad .$$

该直线的斜率b也可表示为

$$b = \frac{M_1Q}{PQ} = \frac{y_1 - a}{x_1},$$

于是

$$\frac{y_1 - a}{x_1} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1},$$

整理后可得截距

$$a = y_1 - \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \cdot x_1 \tag{1.1.5}$$

将(1.1.4)、(1.1.5)两式代入方程(1.1.3)，便可得该直线方程

$$y=\frac{y_2-y_1}{x_2-x_1}\cdot x+y_1-\frac{y_2-y_1}{x_2-x_1}\cdot x_1,$$

整理后为

$$\frac{y-y_1}{x-x_1}=\frac{y_2-y_1}{x_2-x_1} \tag{1.1.6}$$

上式称为直线的**两点式方程**，如果已知直线上两定点的坐标，由方程(1.1.6)即可写出该直线的方程。

例3 求斜率为$\frac{1}{2}$，且过点(0，3)的直线方程。

解 因为点(0，3)在y轴上，所以该直线的截距应为3，由方程(1.1.3) 可直接写出该直线方程为

$$y=\frac{1}{2}x+3$$

例4 求过点A(3，2)和点B(－2，1)的直线方程。

解法1 先由方程(1.1.4)和(1.1.5)求出直线的斜率b和截距a，再由方程(1.1.3)写出该直线方程，即

$$b=\frac{1-2}{-2-3}=\frac{1}{5},\qquad a=2-\frac{1-2}{-2-3}\cdot 3=2-\frac{3}{5}$$

$$=\frac{7}{5},$$

从而该直线方程为 $y=\frac{1}{5}x+\frac{7}{5}$.

解法2 将已知点A、B的坐标直接代入直线的两点式方程(1.1.6)，得

$$\frac{y-2}{x-3}=\frac{1-2}{-2-3},$$

化简后为

$$y=\frac{1}{5}x+\frac{7}{5}\ .$$

例5 试证A(−2，2)、B$(-\frac{1}{2}$，−1)、C(1，−4)三点在一条直线上。

证 设过A、B两点和过B、C两点的二直线的斜率分别为b_1和b_2，由公式(1.1.4)可得

$$b_1=\frac{-1-2}{-\frac{1}{2}+2}=\frac{-3}{\frac{3}{2}}=-2, \quad b_2=\frac{-4+1}{1+\frac{1}{2}}$$

$$=\frac{-3}{\frac{3}{2}}=-2 。$$

因为两直线都过B点，且斜率相等，所以A、B、C三点在一条直线上。

第二节 指数函数和对数函数 半对数坐标纸

除了线性函数以外，还有两类常用的函数，这就是指数函数和对数函数。

指数函数是形如

$$y=a^x$$

的函数，其中自变量x称为**指数**；a称为指数函数的**底(数)**，它是一个大于零而不等于1的常数。在自然科学及药物动力学中，经常取e为指数函数的底，$e=2.71828\cdots\cdots$，是一个无理数，此时上式变为

$$y=e^x 。$$

指数函数的图象称为**指数曲线**。

在医药学中常见的指数函数的形式是

$$x = x_0 e^{Kt} \quad 和 \quad x = x_0 e^{-Kt} \quad .$$

这里x是函数，t是自变量(常代表时间)，x_0是$t=0$时的x值，K是一个正的常数,它们的图象(指数曲线)如图1-5所示。

例如，在一次快速静脉注射的情况下，有的药物的血浓度随时间的变化规律可用如下形式的负指数函数来表示：

$$C = C_0 e^{-Kt} \qquad (1.2.1)$$

其中C_0代表$t=0$时的血药浓度，K是一个正的常数，称为药物的消除速率常数，C是在给药后时刻t的血药浓度。函数

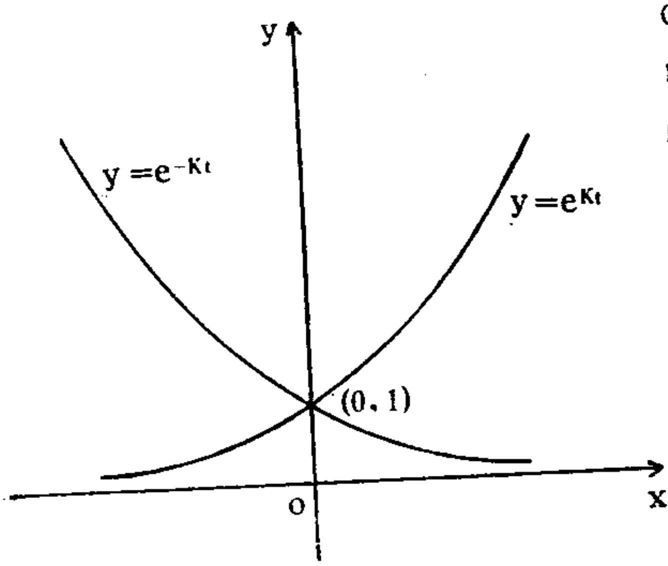


图1-5

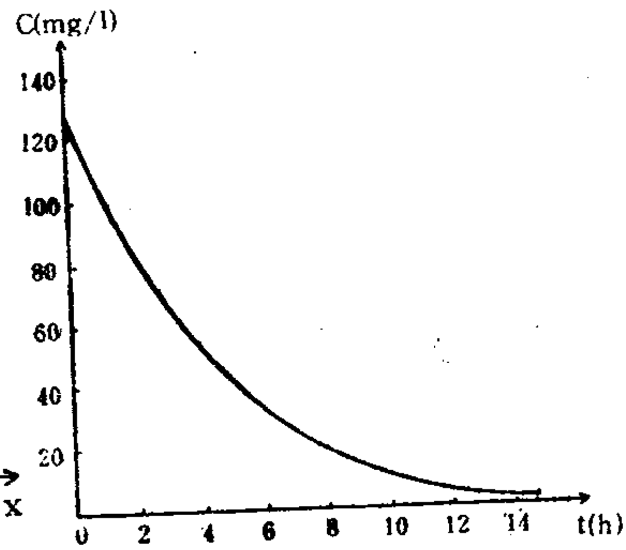


图1-6

$C = C_0 e^{-Kt}$的图象如图 1-6 所示，通常称为**血药浓度-时间曲线**，或简称**C-t曲线**。

对数函数是形如

$$y = \log_a x$$

的函数，其中自变量x称为**真数**；a是一个大于零而不等于1的常数，称为对数函数的**底(数)**。以10为底数的对数函数称为**常用对数函数**，特记作

$$y = \lg x \quad .$$

以e为底数的对数函数称为**自然对数函数**，特记作

$$y = \ln x$$

这两种对数函数的关系为

$$\ln x = \frac{\lg x}{\lg e},$$

由于$\lg e \approx 0.4343$，$\frac{1}{\lg e} \approx 2.303$，故上式又可以写成

$$\ln x = 2.303 \lg x,$$

或

$$\lg x = 0.4343 \ln x$$

对数函数的图象称为**对数曲线**，如图1-7所示。

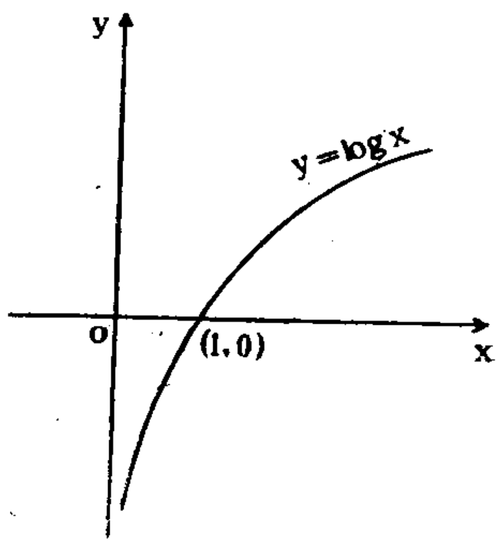


图1-7

我们知道对数是一种有力的代数变换，它能将复杂的计算变得简单，把它用到某些函数上来，则可起到“化曲为直”的作用。例如，设有某药的血药浓度-时间曲线可用（1.2.1）式描述，对该式两边取对数，得

$$\lg c = \lg c_0 - Kt\lg e \tag{1.2.2}$$

因为 $\lg e = 0.4343$，

所以(1.2.2)式又可写成

$$\lg c = \lg c_0 - 0.4343Kt \tag{1.2.3}$$

式中$\lg c_0$和$0.4343K$都是常数，若令$\lg c$为变量y，即$y = \lg c$，则(1.2.3)式又可写成

$$y = \lg c_0 - 0.4343Kt \tag{1.2.4}$$

容易看出，方程(1.2.4)是一个直线方程。在以y为纵轴、t

为横轴的直角坐标系中，(1.2.4)式的图形是一条直线，如图1-8所示。图1-6与图1-8所不同的是前者的纵轴代表c，

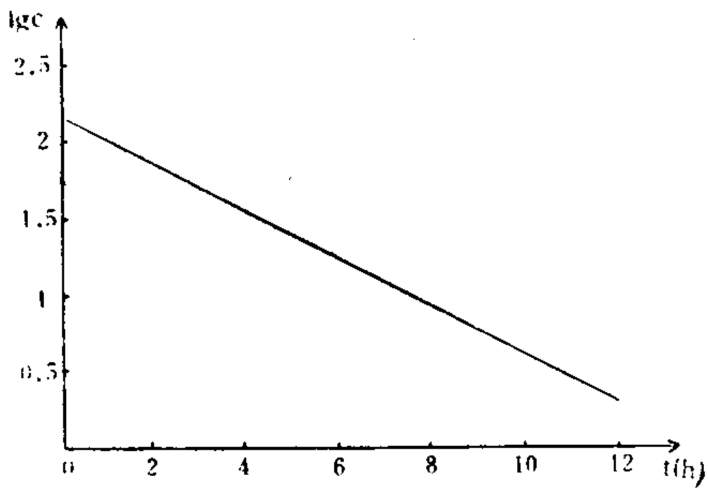


图1-8

后者的纵轴代表lgc，因此只要用lgc代替c(即取c的对数)，就可以把指数曲线转化为直线。半对数坐标纸就是根据这个道理制作的，利用它可使我们省掉取对数的过程。

半对数坐标纸如图1-9 所示， 横轴是普通的均匀刻度

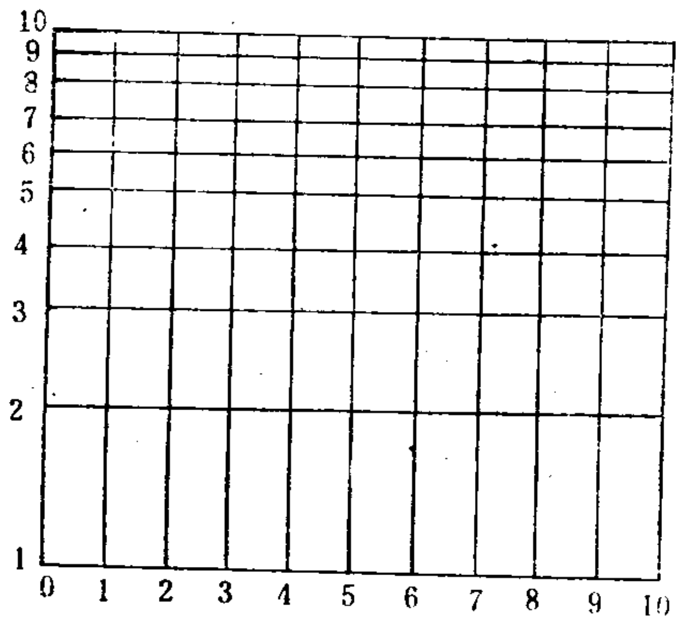


图1-9

尺，纵轴是按lgc值的大小划出的刻度尺，但标出的是c值，