# 第一章
# 药物动力学

## 1.1 药物动力学的发展概况

1913 年，Michaelis 和 Menten 提出动力学方程，1924 年，Widmark 和 Tandberg 提出开放式一室动力学模型。1937 年，Teorell 提出房室药物动力学模型[1,2]的假设，到现在已有 60 多年的历史，但由于当时的科学发展和认识所限，这个设想并未引起研究者的重视。直到 20 世纪 60 年代，由于药理学、临床治疗学和生物科学的发展提出药物研究课题才引起了研究者对药物动力学发展的关注，1953 年，Dost 博士的第一本药物动力学教科书[3]的问世，Kruger－Themer 博士的药物动力学论文[4,5]的发表，以及 Nelson 的第一篇有关药物动力学综述[6]的发表，才使这一新兴学科的发展有了希望。可以说 Teorell 是药物动力学的创始者，但药物动力学成为独立学科仅是 20 世纪 70 年代的事情，从此以后对几乎所有的临床药物都进行过药物动力学研究，所以药物动力学的真正发展仅仅是在近 30 年。除了 Teorell、Dost、Kruger－Themer、Nelson，Wagner、Levy、Gibaldi[7~9] 等都为这一学科的创建和发展作出了巨大的贡献。

药物动力学（pharmacokinetics）是动力学（kinetics）原理用于药物（pharmakon，希腊文）的一门边缘学科和交叉学科，它致力于研究药物及其他外源性物质（xenobiotics）在体内动态行为的量变规律，即药物的吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）、消除和排泄（elimination，excretion）等的处置（disposition），数量（浓度）与时间的关系。即用数学表达式阐明药物在不同部位（方位）、浓度（量）和时间三者之间关系。它的学科边缘性和交叉性是药物动力学，既源于药物学、药理学、毒理学、药剂学、生物学、生物化学和临床医学，它的发展又与药物治疗学、药理学、药剂学、药物化学与药物设计以及数学有着密切关系，对药物研究开发、临床合理用药和药品质量控制具有重大的理论和实用价值。药物动力学这门较年轻的学科，由于它具有理论和使用价值，则在近 30 年间获得了巨大的发展。它的基本理论和基本方法现已渗透到临床治疗学、临床药理学、实验药理学、分子药理学、生物学、生物化学和毒理学等多个医学领域，也渗透到药物设计、药物制剂、药品质量控制等药物研究开发的各个环节中。它的发展与以上多学科的相互渗透分不开，也与现代分析测试技术的发展和应用有着密切关系。它的发展将有益于药物评价、创新药物研究和现有药物的临床合理用药。

药物动力学在我国的发展是近二十几年的事情，它兴起于 20 世纪 80 年代。1980 年，湖南科学技术出版社出版了刘昌孝于 1973～1974 年完成的《药物代谢动力学》专著，该书是中国第一本介绍这一新兴学科的著作[10]，第一次使“pharmacokinetics”这一专业术语出现在我国的著作中，可以说该书在中国起了开拓性作用。1981 年，科学出版社出版了

需要全本请访问 www.ertongbook.com

朱家璧翻译的 Gibaldi 的第一版《药物动力学》（Pharmacokinetics）[11]，1984 年该出版社又出版了朱家璧翻译的 Gibaldi 的第二版《药物动力学》（Pharmacokinetics）[12]，这两本译著将经典的药物动力学概念系统地介绍给了中国的读者。同年湖南科学技术出版社再次出版了刘昌孝完成的《药物代谢动力学》[13]，还是在这一年，中国学术出版社出版了刘昌孝和刘定远《药物动力学概论》[14]，系统叙述了数学在经典药物动力学模型分析中的应用和药物动力学理论和方法在相关学科中的应用。这些中文著作的出版对我国开展药物动力学研究和从事这方面工作的人才培养产生了影响。随着以上国内外药物动力学著作的发行和应用，其概念、原理、方法和应用在我国医学和药学工作者中引起广泛地重视，使其得到迅速发展。

## 1.2 药物动力学研究范畴

药物动力学（pharmacokinetics），也称药代动力学或药物代谢动力学，它研究药物在体内的量变过程的规律，采用数学方法定量地研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄消除的量变特征，特别是研究药物在体内房室中的量变规律。

现在药物动力学已是新药开发的必须研究项目，国内外的新药研究指导原则都明确了新药的药物动力学研究的技术要求，它的目的和意义归结起来有以下三方面：

（1）对于新药的动物药物动力学和人体药物动力学研究，弄清药物吸收、分布、代谢和消除的特征，发现药物在体内的转运规律，弄清药物疗效和毒性与药物浓度的关系，药物在体内积蓄部位和积蓄程度，为临床安全用药和合理用药提供依据和参考。

（2）研究药物动力学和生物利用度是药物新制剂的必要项目，通过药物动力学和生物利用度的研究，弄清新制剂的吸收规律，肯定通过制剂手段达到提高生物利用度或特定吸收速率的目的，及是否达药物控释的目的，并可应用这些研究结果来指导新制剂的设计或改造。

（3）药物动力学和生物利用度也是新药设计（新化合物设计）的重要组成部分，通过某一结构化合物的代谢研究，发现结构与活性的关系，结构与代谢消除速率的关系，既可指导药物结构改造，也可能为新的先导化合物的设计提供重要的理论依据。

## 1.3 药物动力学的基础概念

### 1.3.1 药物体内过程

1. 吸 收（absorption）

药物由给药部位进入体内静脉血液循环的过程为药物吸收。当静脉给药时，由于药物直接进入血液循环，所以无需吸收过程。通过肌肉注射、皮下注射、腹腔注射等途径给药时，药物需经历在给药部位扩散、进入周围毛细血管或淋巴管，再进入血液循环的吸收过程。而口服给药时，药物的吸收要经历经过胃肠道吸收部位进入肝 – 门静脉系统的吸收过程。处于吸收过程中的药物称为处在“吸收”相，吸收过程完成后，进入“吸收后相”

或“分布相”。

2. 分布（distribution）

药物吸收并进入体循环后向体内各个组织器官或体液转运的过程为分布。药物在血浆与机体的组织器官或体液间分布达到动态平衡后，就认为分布过程已经完成，药物从“分布相”进入“分布后相”或“消除相”。

3. 代谢（metabolism）

药物在体内，受酶系统或消化道菌丛的作用发生结构的生物转化，这一过程为药物代谢过程。药物代谢后的产物——代谢物大多会失去药理活性，但也有些代谢物具有更强的药理活性。前者为代谢失活，后者为代谢活化。药物代谢物可从体内消除，也可进一步代谢大多数代谢在肝中进行，也有在其他部位代谢的。

4. 排泄（excretion）

进入机体的药物或在体内形成的代谢物排除到体外的过程为排泄。主要经肾由尿排泄，也有主要经胆汁由粪便排泄的，或由呼吸排泄、皮肤腺体排泄。

5. 消除（elimination）

原形药物在体内的消失过程为消除，它包括代谢消除与排泄消除，是两者消除的总和。

6 药物处置（disposition）

药物处置是根据药物的结构特点、剂型特点、用药途径以及机体因素而引起药物的吸收、分布与消除的状态和特征的总称。

### 1.3.2 速率论

药物通过生物膜的运动，即它们的吸收、扩散和消除，主要是由它们以及它们相互反应的生物环境的物理化学性质来决定的。动力学即速率论，药物动力学就是药物体内过程的速率论。此运动可颇为方便地描述和用数学的速率过程来表示。在研究化学反应动力学过程时，从考虑反应速度与反应物的量变之间的关系出发，分为零级、一级或多级反应等。这些与人体的药物动力学相应的速率过程（rate processes）如下：一级速率过程（first order rate process）、零级速率过程（zero order rate process）和受酶活力限制的速率过程（capacity limited rate process）。一级速率过程为药物的消除速率与药物量的一次方成正比，零级速率过程为消除速率与药物量的零次方成正比，而受酶活力限制的速率过程是药物消除速率为非线性的过程。

1. 一级速率过程

当药物从膜的 A 侧向 B 侧或从房室 1 转运到房室 2 的转运速率（$dC/dT$）与 A 侧或房室 1 的药物浓度（$C$）成正比（$K$ 为一比例常数），则称之为一级速率过程。此处，$K$ 称之为一级速率常数。一些生理过程，如药物的吸收、扩散、代谢及消除都是一级速率的动力学过程。由静脉给药后药物的血液消除速率可按一级动力学的数学式表示：

$$dC/dT = -K_e \cdot C \qquad (1-1)$$

将式（1-1）积分，得

$$C = C_0 e^{-Ket} \qquad (1-2)$$

式中，$C_0$ 为药物起始浓度，决定于给药的剂量。此式的一个特点是当改变给药剂量 D 时，一级速率常数（$K_e$）保持不变。在此情况下，为了简化图像分析，可将式（1－2）方便地转换成直线方程式：

$$\ln C = \ln C_0 - K_e t \qquad (1-3)$$

一级速率消除的药物具有以下药物动力学特征：①生物半衰期与剂量无关；②排泄的药物代谢物的成分与剂量无关；③ 血药浓度－时间曲线下的面积与所给予的单个剂量成正比；④尿中药物的量与单剂量的总量成正比； ⑤ 服用单剂量药物后，从 $t=0$ 到 $t=\infty$，经尿排泄的药物量随血药浓度曲线下面积的改变而改变； ⑥在剂量较宽的范围内，平均血药浓度与所给的剂量成正比： ⑦ 在两次剂量间隔内，当有稳态存在和服药间隔相等时，在尿中能得到未改变药物的量随剂量和平均稳态血药浓度的改变而改变； ⑧如果以相同时间间隔规则地给予相同剂量的药物，达到最后的稳态的某一百分数所需的给药次数，取决于药物的半衰期以及排泄和吸收速率之间的相互关系； ⑨血药浓度在较大的分布容积时，分布容积与体重成正比，平均稳态浓度与药物的半衰期成正比，与体重成反比； ⑩用相同的时间间隔给药但未用负荷剂量的给药方案，与使用负荷剂量加维持剂量所达到的平均稳态血药浓度是相同的。

2. 零级速率过程

当药物从房室 1 到房室 2 或进入某一房室的转运（$dC/dT$）在任何时候为恒定且与药物的浓度无关时，称之为零级速率过程。以恒定的速度静脉滴注给药是此过程的典型例子。考虑到静脉给药后药物从血液中消失服从零级动力学过程，其数学表达式为：

$$dC/dT = -K_0 \qquad (1-4)$$

将其积分，得

$$C = C_0 e^{-K_e t} \qquad (1-5)$$

很明显，式（1－5）是一直线方程。如前所述，如果考虑从一个较高的和一较低的剂量所产生的两个不同的浓度 $C_0$，并将此两式作图，结果是半衰期随剂量增加而增加。在此情况下，体内清除率也决定于剂量，但在一定剂量范围内表观分布容积与剂量无关。

3. 受酶活力限制的速率过程

当药物浓度较高而出现饱和现象时，这种速度过程称之为酶活力限制的速率过程，或称 Michaelis－Menten 型过程。此过程通常在高浓度时是零级速率过程，而在低浓度时是一级速率过程。有两种水平的饱和情况，其一是药物降解的酶被饱和，其二是与主动运转有关的药物通过选择膜（即肾小管的排泄以及间或在肠吸收）的载体机制被饱和。

静脉给予一定剂量，药物的消除率表示为：

$$dC/dT = -V_m C/(K_m + C) \qquad (1-6)$$

式中，$V_m$ 为此过程中的最大理论速率，$K_m$ 为速度相当于最大理论值的一半时的药物浓度。将式（1－6）积分，得

$$t \cdot V_m = C_0 - C + K_m \cdot \ln(C_0/C) \qquad (1-7)$$

受酶限制速率过程的药物动力学特征如下：①体内药物浓度的下降不呈指数关系；②排除剂量的 50％所用的时间随剂量的增加而增加；③血药浓度－时间曲线下的面积与药物吸收的量不成正比关系；④排泄物的组成受剂量及剂型的影响； ⑤ 可能存在着其他

药物对酶活力限制速率过程的竞争性抑制作用；⑥在维持治疗过程中，维持剂量稍有增加即能引起稳态浓度的几倍增加。

### 1.3.3 药物动力学模型

药物动力学是研究各种药物的吸收、分布、代谢和排泄消除的量变过程，为此产生了各种数学模型以及动力学性质模拟的一切生物学过程。为了描述一个复杂的体内过程，需要对药物的体内动态变化进行模拟假设，赋予一定模型，并以数学形式来表示，以简单的数学方程式反映出浓度与时间的关系，即用数学模型来拟合药物的吸收、分布和消除过程。

1. 房室模型

对于“房室”（compartment）可视为是描述药物在其中或多或少是均匀分布的身体体腔这样一个理论体积，而不是解剖上或生理上那样一个器官或一组器官那样有明显区分的体积。一室和二室模型在药物动力学中最为常用。而如何认识药物动力学模型，对理解各种药物动力学参数很重要。

（1）房室模型中的房室划分　这是一种相对的概念。它可以根据实验条件和必要性，根据药物的分布状态，将机体分为一个或几个房室。在文献报道中经常发现一个相同的药物用不同的房室来处理，得到不同的药物动力学参数。要理解这种相对性，从理论上来说，药物动力学研究可以用多房室模型系统来处理，但实际上，房室数不宜分割得太复杂，以免给应用带来理解上的困难。

（2）房室模型的客观性　房室模型的划分是相对的，但却不是随意的。一种药物的体内过程是按一定的规律分布和消除的，它将依照一定的规律进行浓度－时间数据处理，以一种最佳的房室数和参数来表征其体内过程。因此在这种意义上说房室模型是客观存在的。

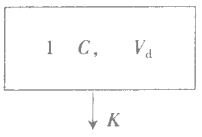
（3）房室模型的时间性　无论药物在某一时段分布到各个不同的组织脏器或不同房室，但经过一定时间后，药物的分布已达到平衡，从此时间以后，就可将机体视为一个房室，就可以按照一室模型来处理药物动力学问题。因此，在这意义上来说，其房室模型的划分是有时间性的。

（4）房室模型的抽象性　房室模型是从速度论引出的概念，而不是从生理学和解剖学概念划分的。它不具有真正的生理学和解剖学意义。如生理学和解剖学上作用不同的组织脏器可以划分在同一个房室模型中。

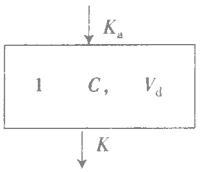
（5）开放式和封闭式房室模型　开放式房室模型，可理解为药物既有“来”，又有“去”的房室模型。封闭式房室模型，可理解为药物有“来”，而无“去”的房室模型。在药物动力学研究中，认为封闭式房室模型是一种特殊情况，处于无足轻重的地位，一般讨论的房室模型多为开放式房室模型，如常研究的有药物动力学一室模型、二室模型、多室模型或乳突模型。在多室模型中，一般有一个房室处于特殊地位，它与其他房室有药物转运关系，进行药物的交换联系，而其他房室则无此作用，这个特殊的房室被称作为中心室，其他室则称为周边室。

简单的开放式房室模型可用图 1－1 表示。

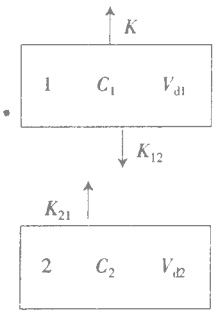
需要全本请访问 www.ertongbook.com



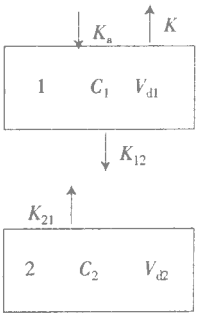

模型 1　静脉给药的一室开放式房室模型




模型 2　具有一级吸收的一室开放式房室模型




模型 3　静脉给药的二室开放式房室模型




**模型 4　具有一级吸收的二室开放式房室模型**

**图 1－1　简单的房室模型**

**2. 生理模型**

**房室模型对模拟药物在房室中浓度变化的经时的描述提供了表达，为经典药物动力学的研究奠定了基础，但房室模型与机体的生理解剖状态还有相当大的距离，用这种简单的数学模型来表征地描述药物的体内过程显得粗糙简单。随着现代生物分析技术的发展，生理动力学模型应运而生。在此模型中生理室代替了经典模型中的房室。这种生理室代表着与药物分布有关的单个或多个脏器、组织或体液。药物以血液流动为转运动力，透过不同的生物膜转运到相应的生理室中。以药物在该生理室的各种清除（如代谢消除、排泄消**

除等）为指标来研究药物动力学变化。这种模型对研究药物的靶分布和靶作用很有价值。

由于药物在体内的变化与时间为函数的形式被连续地消除，所以给药后的浓度变化受两个参数的支配：一是房室的体积（$V$，也称容积），二是单位时间内药物消除。在药物动力学研究中，假设这些参数为常数，就可以应用一定动力学模型来求得某药物分布容积和消除速度或消除速率常数。

描述药物动力学模型所需参数的数目与所用模型的复杂性和给药途径有关。药物动力学模型在研究和应用中一般可归纳成以下用途：①预测药物浓度的变化，估算药物在血液（血清、血浆或全血）、组织和排泄物（如尿）中的药物浓度；②估算药物或代谢物在体内的急需程度和积蓄速度；③描述药物在不同生理、病理状态下的变化特征，研究其吸收、分布和消除规律；④为临床治疗方案个体化提供药物动力学依据，设计出最佳治疗给药方案；⑤研究药物或代谢物浓度与药理和毒性的关系，指导新药研究开发进程，为设计新药提供新思路；⑥解释药物的相互作用，为临床合理用药、发挥药物疗效、减少药物副作用提供依据；⑦评价药物制剂，分析药品的生物利用度和生物等效性，确保药品的质量，保证临床安全有效合理用药。

### 1.3.4 动力学参数

**1．生物半衰期（$t_{1/2}$）**

生物半衰期（biological half－life，$t_{1/2}$）通常是指某一药物浓度减少一半所需要的时间。这个参数只是由测定血浆或血清浓度的衰变来求出，更确切地称为表观血浆（或血清）半衰期。表观血浆半衰期可用消除速率常数（$K_e$）来计算：

$$t_{1/2}=0.693/K_e \qquad (1-8)$$

**2 表观分布容积（$V_d$）**

表观分布容积（apparent volume of distribution，$V_d$）是给药剂量或体内药量与血浆药物浓度间相互关系的一个比例常数，不具有直接的生理意义，在许多情况下也不涉及真正的体积。$V_d$ 可定义为药物分布在相等于其在血浆中的药物浓度时所占体液的体积。根据这个定义可以假设，对药物而言，人体是“单一的均匀的小室”。在二室开放模型中，此概念只适用于分布后相的药物浓度。分布容积这一概念是假定药物与各组织成分与体液的相对结合程度和药物浓度无关。在此情况下，体液与组织中药物浓度之比是一常数。因此，药物血浆浓度（$C$）与体内药量存在以下关系：

$$A=V_d \cdot C \qquad (1-9)$$

$V_d$ 也可以用以下方法之一来计算：

$$V_d=A_{iv}/C_0 \qquad (1-10)$$

或

$$V_d=A/(AUC \cdot K_e) \qquad (1-11)$$

利用面积来计算 $V_d$ 的优点在于其不需考虑模型问题。这个参数的数值是药物的一个特性参数。

**3 体内总清除率（TBCL，Cl）**

体内总清除率（total body clearance，TBCL）是一个重要的参数，其定义为单位时间

内从体内清除的表观分布容积（$V_d$）部分。它比表观血浆半衰期更有意义，因其是由整体清除率或消除机制推导出的。体内总清除率（TBCL）等于代谢清除率加肾清除率。TBCL是能够对药物清除率得出正确的估算的唯一参数，此值的另一个好处是与模型无关，因为可用下式求得：

$$TBCL = A/AUC \qquad (1-12)$$

4 血药浓度 -时间曲线下的面积（AUC）

血药浓度 -时间曲线下的面积（area under concentration - time curve，AUC）是指血药浓度数据对时间作图所得的曲线下面积。它可由积分求得，最简便的计算方法是用梯形法求得，也可用样条函数法求得。它对计算药物动力学参数很有用处，从给药开始到给药 $t$ 时间的面积用 $AUC_{0-t}$ 表示，从给药开始到 $t=\infty$ 时间的面积用 $AUC_{0\to\infty}$ 表示。它是计算药物绝对生物利用度和相对生物利用度的基础数值。

5. 生物利用度（$F$）

生物利用度（bioavailability，$F$）此名词可解释为某一药物的吸收程度。它可通过比较静脉和口服给药后血药浓度或尿药浓度的数值来计算。对于同一个体可假设其 $K_e$ 值与 $V_d$ 值保持不变，并假设静脉给药后全部药物可被利用（100%），则上述比较是可行的。因为药量（$A$）为：

$$A = K_e \times V_d \times AUC \qquad (1-13)$$

在静脉和口服给药剂量相同时，

$$F = (A_{oral}/A_{iv}) \times 100\% \qquad (1-14)$$

用式（1-13）中的 AUC 代替式（1-14）中的 $A$，则

$$F = (AUC_{oral}/AUC_{iv}) \times 100\% \qquad (1-15)$$

对尿药（$A_u$）数据：

$$F = [A_{u(oral)}/A_{u(iv)}] \times 100\% \qquad (1-16)$$

在静脉和口服剂量不同时，

$$F = (D_{iv} \times AUC_{oral}/D_{oral} \times AUC_{iv}) \times 100\% \qquad (1-17)$$

在用一标准制剂与一试验制剂进行生物利用度检验时，可用下式计算试验制剂的相对生物利用度（$F_r$）.

$$F_r = (D_{standard} \times AUC_{test}/D_{test} \times AUC_{standard}) \times 100\% \qquad (1-18)$$

6. 平均稳态血药浓度

在恒定给药间隔重复给药时，产生一个“篱笆”型的血药浓度曲线，在恒定的时间间隔内，规则地给予固定的药物剂量，血药浓度水平（或体内药物浓度水平）达到稳定状态，此时任一剂量间隔内浓度 -时间曲线都相同。在此情况下，摄入体内的药量等于消除的药量。从理论上说，假设药物完全吸收或全部被利用，在给药的时间间隔等于生物半衰期时，则经过相当于 4 个半衰期的时间后药物浓度水平趋于稳态，6 个半衰期的时间后达到稳态。在此情况下，不会发生积蓄现象，但服药时间间隔小于半衰期时就容易产生积蓄作用。平均稳态血药浓度（average steady stateconcentration，$C_{av(ss)}$）为达到稳态时的平均药物浓度，Wagner 等提出下式作为评价任何给药途径给药在稳态时的平均稳态药物浓度：

$$C_{av(ss)} = AUC/\tau \qquad (1-19)$$

或

$$C_{av(ss)} = F \cdot D / (K_e \times V_d \times \tau) \quad (1-20)$$

式中，$\tau$ 为两次给药的时间间隔，AUC 为血药浓度 - 时间曲线下的面积，$F$ 为剂量吸收的分数（生物利用度），$D$ 为给药的剂量。

当药物被全部吸收时，如果给药时间间隔低于半衰期的 1.4 倍时，则药物将在体内积蓄，积蓄比（Ra）如下式：

$$Ra = (1.4t_{1/2}) / \tau \quad (1-21)$$

积蓄比可定义为在稳态条件下体内药物的平均量超过以单剂量给药时体内平均药量的倍数。

对某一药物来说，用式（1-19）可确定为使获得一理想的近似平均血药浓度所需的时间间隔值，因为：

$$\tau = AUC / C_{av(ss)} \quad (1-22)$$

7. 首过效应

在口服给药时，药物到达体内循环前，必须通过肝脏。因而在首次通过肝脏的过程中，有相当大的一部分药物可被肝脏代谢或被肝组织蛋白结合。这样，进入体循环的药量将少于吸收的量。因此，口服药物后的 AUC 比静脉的要小，在此情况下，未改变药物进入体循环中的程度可视为系统生物利用度。首过效应的幅度（$R$）可根据 Gibaldi 公式来计算：

$$R = 1 - D_{iv} / (AUC_{iv} Q) \quad (1-23)$$

或

$$R = Q / [Q + (D_{oral} / AUC_{oral})] \quad (1-24)$$

式中，$R$ 为口服的 AUC 与静脉的 AUC 之比，$Q$ 为血流通过肝脏的流速。因为不需用静脉给药的 AUC，则只有证明口服被完全吸收的药物，才能用此式。

### 1.3.5 非房室模型的统计矩分析

非房室模型的统计矩计算不需要对药物体内处置设定专门的房室，只要药物体内过程符合线性动力学，不论其属于何种模型，均可用本法进行数据处理。

血药浓度 - 时间过程可以认为是一随机的分布曲线，不论给药途径如何，均可定义三个统计矩：

1. 零阶矩

血药浓度从 $0 \rightarrow \infty$ 时间的积分

$$AUC = \int c dt \quad (1-25)$$

2. 一阶矩

$$MRT = \int tc dt / \int c dt = AUMC / AUC \quad (1-26)$$

3. 二阶矩

$$VRT = \int t^2 c dt / \int c dt = \int (t - MRT)^2 c dt / AUC \quad (1-27)$$

式中，MRT 为体内平均驻留时间，VRT 为平均驻留时间方差。

应用零阶矩可以计算生物利用度和清除率，应用一阶矩可计算半衰期和消除速率常数：

$$t_{1/2} = 0.693\mathrm{MRT}_{iv} \quad (1-28)$$

$$K_e = 1/\mathrm{MRT}_{iv} \quad (1-29)$$

还可以应用血管外给药（如肌注，im）和静脉注射（iv）给药的 MRT 的差 MAT 计算吸收速率常数和半衰期：

$$\mathrm{MAT} = \mathrm{MRT}_{im} - \mathrm{MRT}_{iv} \quad (1-30)$$

$$K_a = 1/\mathrm{MAT} \quad (1-31)$$

$$t_{1/2} = 0.693\mathrm{MAT} \quad (1-32)$$

## 1.4 药物动力学计算中的数学方法问题

数学模型的价值已在许多学科中得到认识，它常用于各种试验数据的定量分析，帮助研究者解释试验假设和预测试验结果。在数学上常用“线性”模型和“非线性”模型来阐述自变量和因变量之间的关系，而非线性模型常可用线性化的方法处理，使计算简化。

在药物动力学研究中，经典的线性房室模型是大量“非线性”模型中特殊模型系统。这种动力学模型系统能用一个指数函数或多个指数函数之和的形式写出，在计算中将实验数据按非线性最小二乘法进行回归处理，获得不同形式的“最佳拟合”的浓度－时间方程，并由此方程计算出各种动力学参数。因此，用什么方法能获得“最优拟合”的浓度－时间曲线，以及如何评价它是最优拟合，在药物动力学参数计算中是十分重要的。

这部分将讨论药物动力学计算中的一些数学方法问题，用以解释实际计算中常见的曲线拟合及其评价、模型选择、权重考虑以及对数转换等。

### 1.4.1 常用的曲线拟合方法

在药物动力学研究中，估算线性药物动力学参数，常用三种非线性最小二乘法——Marquardt 法、Hartley 法和 Simplex 法；估算非线性药物动力学参数时，用求常微分方程初值问题数值的变步长 Morson 法和加权非线性最小二乘法，用这些非线性最小二乘法拟合曲线。采用简单的对数回归法或残数法虽然可以手工计算，但误差往往很大，而且计算费时费力，上述几种曲线拟合能计算出较精确的、合理的药物动力学参数，但不易用手工方法计算完成，必须应用电子计算机，目前这些算法都已编制成计算机程序，可供用户选择使用，如中国药理学会数学药理委员会的实用药物动力学计算程序在国内已普遍应用于药物动力学计算，它采用了上述几种曲线拟合方法。

在药物动力学研究中，估算房室模型药物动力学参数，在数学上就是求目标函数－加权残差平方和的极小值，通常有两类方法：一类是根据极值原理化为求解非线性方程组，经典的方法有 Gauss－Newton 法，改良的有 Marquardt 法和 Hartley 法，前者采用阻尼因子的方法，后者采用最优步长因子的方法，在很大程度上，克服 Gauss－Newton 法计算速度慢、收敛性差的缺点；另一类方法是搜索法（直接法），即不用极值原理而直接求函数的极值，Simplex 法就是这类方法的代表，在一些情况下，较上述方法简便有效，但在参数数目较多时，计算速度较慢。在 3p87 程序中，采用这三种拟合法，可供用户选择，而且以上

三种算法的收敛精度也可由用户选择。在估算非线性药代动力学参数时，需要求常微分方程初值问题的数值解，该程序用 5 阶的变步长的 Morson 方法，要比 4 阶变步长的 Runge－Kutta 方法更优，在用加权非线性最小二乘法进行曲线拟合时，参数初值的选择往往对收敛性的影响较大，在该程序中，给出了加权残数法自动计算参数初值的算法，较好地解决了选取初值的问题。

以下介绍几种常用的曲线拟合方法，首先说明最小二乘法的一般原理，然后介绍残数法、Gauss－Newton 法、Hartley 法、Simplex 法和变步长 Runge－Kutta 法。

1. 最小二乘法一般原理

在药物动力学研究中，拟合血药浓度－时间曲线最基本最简单的算法是最小二乘法。

最简单的直线方程为：

$$y = a + bx \tag{1-33}$$

建立这一方程，就是要用实验数据来确立上述方程中的参数 $a$ 和 $b$，由代数可知，要确定两个未知数，可用 $n$ 个方程：

$$\left.\begin{aligned} y_1 &= a + bx_1 \\ y_2 &= a + bx_2 \\ &\cdots \\ y_n &= a + bx_n \end{aligned}\right\} \tag{1-34}$$

求这 $n$ 个方程中 $a$ 和 $b$ 的合理方法是：将求得的 $a$ 和 $b$ 代入方程中，应该使方程组中每个方程两端之差 $y_i - (a + bx_i)$ 均很小。为解决其差值有正负的矛盾，可把残差平方和相加，使残差平方和最小，$\mathrm{Re} = \sum [y_i - (a + bx_i)]^2$ 最小，这种由残差平方和最小的条件来确定方程中未知数的方法称之为最小二乘法。

最小二乘法用以下通式来描述，设 $y$ 是变量 $x$ 的函数，含有 $m$ 个待定参数 $a_1, a_2, a_3, \cdots\cdots a_m$ 即

$$y = f(x; a_1, a_2, a_3, \cdots\cdots a_m) \tag{1-35}$$

在曲线拟合中，要求一最佳拟合，使得 $y$ 的观察值 $y_i$ 的理论估算值 $y = f(x_i; a_1, a_2, \cdots\cdots a_m)$ 的残差平方和最小（式 1－36），或加权残差平方和最小（式 1－37）。

$$\mathrm{Re} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - Y_i)^2 \tag{1-36}$$

$$\mathrm{Re} = \sum_{i=1}^{n} W_i [y_i - f(x_i, a_1, a_2, \cdots\cdots a_m)]^2 \tag{1-37}$$

根据极值原理，待定参数 $a_1, a_2, \cdots\cdots a_m$，应满足以下方程组：

$$\frac{\partial\, \mathrm{Re}}{\partial\, a_j} = 0 \quad (j = 1, 2, \cdots\cdots m) \tag{1-38}$$

这是含有 $m$ 个未知数的 $m$ 个方程，解这一方程组可求得 $a_1, a_2, \cdots\cdots a_m$，因此来确定拟合函数。

当 $f$ 是参数的线性函数时，上述正规方程为参数的代数方程组，在这种情况下求解称之为线性最小二乘法。当 $f$ 是参数的非线性函数时，上述正规方程则为参数的非线性方程

需要全本请访问 www.ertongbook.com

组，这种情况称之为非线性最小二乘法。

在线性药物动力学中，血药浓度时间($C-t$) 曲线是一指数函数，如静脉给药一室模型：

$$C = C_0 e^{-Kt} \qquad (1-39)$$

两边取对数，即可转化为直线方程

$$\lg C = \lg C_0 - 0.4343Kt \qquad (1-40)$$

此时，$y = \lg C$，$x = t$，$a = \lg C_0$，$b = -0.4343K$ ，因此只要将 $x_i$ 换成 $t_i$，$y_i$ 换成 $\lg C_i$，便可求得 $a$ 和 $b$，将 $b$ 除以 $-0.4343$ ，即可求得消除速率常数 $K$，将 $a$ 取对数，即可求得 $C_0$，有了 $K$ 和 $C_0$，即可建立 $C-t$ 曲线方程。

如某药静脉给药后，采血 5 次，测定血药浓度得如下数据：

| $t$（h） | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|
| $C$（μg/ml） | 4.7 | 3.2 | 2.3 | 1.9 | 1.1 |

用最小二乘法对 $C-t$ 数据进行 $C-t$ 曲线拟合，求得 $C-t$ 方程：

| $t_i$（$x$） | $C_i$ | $t_i^2$ | $\lg C_i$（$y$） | $t_i \cdot \lg C_i$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4.7 | 1 | 0.6721 | 0.6721 |
| 3 | 3.2 | 9 | 0.5051 | 1.5153 |
| 5 | 2.3 | 25 | 0.3617 | 1.8085 |
| 7 | 1.9 | 49 | 0.2788 | 1.9516 |
| 10 | 1.1 | 100 | 0.0414 | 0.4140 |
| Σ 26 | | 184 | 1.8591 | 6.3615 |

$$K = 0.156\text{h}^{-1} \qquad C_0 = 5.30\mu\text{g/ml}$$

于是 $C-t$ 曲线方程为：

$$C = 5.30\text{e}^{-0.156t}$$

2. 非线性最小二乘法

设非线性药物动力学模型为：

$$\text{d}c/\text{d}t = f(t_j, C_j; a_1, a_2, \cdots a_m) \qquad (1-41)$$

$t=0$ 时，$C=a_0$，这是含有 $m+1$ 个待定参数 $a_0$，$a_1$，$a_2$，……$a_m$ 的非线性常微分方程的初值问题。如果测得 $n$ 组数值（$t_1$，$C_1$），（$t_2$，$C_2$），…… ……（$t_n$，$C_n$），当 $a_0$，$a_1$，$a_2$，…… …… $a_m$ 已知时，将上式在 $t=t_i$ 处的解记为 $C_i$。根据最小二乘法原理，求参数 $a_0$，$a_1$，$a_2$，…$a_m$… 的问题，化为求解下列非线性方程组

$$\frac{\partial\ \text{Re}}{\partial\ a_j} = 0 \quad (j = 1, 2, \cdots\cdots m) \qquad (1-42)$$

式中，Re 为残差平方和：

$$\text{Re} = \sum_{i=1}^{n} (C_i - C_i)^2 \qquad (1-43)$$

或加权残差平方和：

$$\text{Re} = \sum_{i=1}^{n} W_i (C_i - C_i)^2 \qquad (1-44)$$

用参数 $a_0$，$a_1$ $a_2$，……$a_m$ 的初值和各次迭代所得近似值代入上述方程（1－42），再用 Runge－Kutta 法求出常微分方程初值问题，在 $t=t_1$，$t_2$，……$t_n$ 处的近似解，即理论估算值 $C_t$。再用 Hartley 法解非线性方程（10）的数值解。如此多次迭代，重复上述计算，直到前后二次迭代的结果满足收敛条件为止。

3. 残数法

残数法（Residual method），也是曲线拟合的一种基本方法，在其他精确计算中，确定初值时为常用的方法，它的基本思想是将多指数函数的曲线拟合问题通过线性化为对数回归问题。这里以一简单静脉注射给药的二室模型来说明残数法的应用。

静脉注射给药后血药浓度－时间曲线可用如下二项指数方程表示：

$$C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t} \qquad (1-45)$$

式中，$\alpha$，$\beta$ 为一级表观速率常数（分布相和消除相），$A$ 和 $B$ 为相应的零时间的截距，定义 $\alpha>\beta$，$Ae^{-\alpha t}$ 项比 $Be^{-\beta t}$ 相更快地趋于 0，此时式（1－45）可简化为：

$$C=Be^{-\beta t} \qquad (1-46)$$

取对数，即为

$$\lg C=\lg B-\beta t/2.303 \qquad (1-47)$$

式（1－47）给出了血药浓度的对数对时间作图所得曲线尾端的直线段（消除相），其斜率为 $-\beta/2.303$，外推至 $t=0$ 时的截距为 $\lg B$，用实测浓度值减去外推直线上的相应浓度，得到一组残数浓度时间值，这时残数浓度 $C_r$ 可按下式表示：

$$C_r=Ae^{-\alpha t} \qquad (1-48)$$

再取对数，即为

$$\lg C_r=\lg A-\alpha t/2.303 \qquad (1-49)$$

同样，$\lg C_r$ 对 $t$ 作图得到一条直线，其斜率为 $-\alpha/2.303$，$t=0$ 时的截距为 $\lg A$。

通过分解这二个指数型曲线，就能求出所有的药物动力学参数。如表 1－1 的数据求得某药静脉给药二室模型的药物动力学参数。

表 1－1　残数法应用例子

| 时间(h) | 血药浓度(μg/ml) | 外推浓度(μg/ml) | 残数浓度(μg/ml) |
|---|---|---|---|
| 0.165 | 65.03 | 4.65 | 60.38 |
| 0.5 | 28.69 | 4.26 | 24.43 |
| 1.0 | 10.04 | 3.73 | 6.31 |
| 1.5 | 4.93 | 3.30 | 1.63 |
| 3.0 | 2.29 | | |
| 5.0 | 1.36 | | |
| 7.5 | 0.71 | | |
| 10.0 | 0.38 | | |
| $A=94.94\mu g/ml$， | $B=4.92\mu g/ml$， | $\alpha=2.7271h^{-1}$， | |
| $\beta=0.2574h^{-1}$， | $V_c=10.01L$， | $K_{10}=1.8513h^{-1}$， | |
| $K_{21}=0.3796h^{-1}$， | $K_{12}=0.7540h^{-1}$ | | |

4. Gauss－Newton 迭代法

假设测得不同时间 $t_i$ 的血药浓度为 $C_i$ $(i=1, 2, \cdots\cdots n)$，又设拟合函数形式为：

$$C=f(t_i, x_1, x_2, \cdots\cdots x_m) \tag{1-50}$$

它含有 $m$ 个待定参数 $x_1, x_2, \cdots\cdots x_m$，而且 $f$ 为非线性函数。

首先给出待定参数 $x_j$ $(j=1, 2, \cdots\cdots m)$ 的初始近似值，记为 $x_{j0}$，初值与真值 $x_j$ 的差记为 $e_j$，

$$x_j=x_{j0}+e_j \quad (j=1, 2, \cdots\cdots m) \tag{1-51}$$

为了确定 $e_j$ 得将非线性函数 $f$ 在 $x_{j0}$ $(j=1, 2, \cdots\cdots m)$ 附近展开成 Taylor 级数，略去 $e_j$ 的二次以上的项，得到 $f$ 的近似表达式

$$\begin{aligned} f(x_j, x_1, x_2, \cdots\cdots x_m) \approx & f_{io}+\partial f_{io}/\partial x_1+\partial f_{io}/\partial x_2 \\ & +\cdots\cdots+\partial f_{io}/\partial x_m)\, e_m \end{aligned} \tag{1-52}$$

根据最小二乘法原理，并应用 $f$ 的近似表达式，得到

$$\begin{aligned} \mathrm{Re} &= \sum_{i=1}^{n}[C_i-f(t_i; x_1, x_2, \cdots\cdots x_m)]^2 \\ &\approx \sum_{i=1}^{n}[C_i-(f_{io}+\partial f_{io}/\partial x_1)\, e_1+\partial f_{io}/\partial x_2)\, e_2 \\ &\quad +\cdots\cdots+\partial f_{io}/\partial x_m)\, e_m]^2 \end{aligned} \tag{1-53}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathrm{Re}}{\partial x_j}=\frac{\partial \mathrm{Re}}{\partial e_j} &\approx 2\sum_{i=1}^{n}[C_i-(f_{io}+\partial f_{io}/\partial x_1)\, e_1+\partial f_{io}/\partial x_2)\, e_2 \\ &\quad +\cdots\cdots+\partial f_{io}/\partial x_m)\, e_m]\,(\partial f_{io}/\partial x_i) \\ &=2\Big[e_1\Big(\sum_{i=1}^{n}\frac{\partial f_{io}}{\partial x_1}\times\frac{\partial f_{io}}{\partial x_j}\Big)+ \\ &=e_2\Big(\sum_{i=1}^{n}\frac{\partial f_{io}}{\partial x_2}\times\frac{\partial f_{io}}{\partial x_j}\Big)+\cdots\cdots+ \\ &=e_m\Big(\sum_{i=1}^{n}\frac{\partial f_{io}}{\partial x_m}\times\frac{\partial f_{io}}{\partial x_j}\Big)-\sum_{i=1}^{n}\frac{\partial f_{io}}{\partial x_1}(C_i-f_{io})\Big]\,(j=1, 2, \cdots\cdots m) \end{aligned} \tag{1-54}$$

在此即为：

$$a_{ij}=\sum_{k=1}^{n}\frac{\partial f_{k0}}{\partial x_i}\times\frac{\partial f_{k0}}{\partial x_j} \quad (i=1, 2, \cdots\cdots m) \tag{1-55}$$

$$b_i=\sum_{k=1}^{n}\frac{\partial f_{k0}}{\partial x_i}(C_k-f_{k0}) \quad (i=1, 2, \cdots\cdots m) \tag{1-56}$$

于是得到正规方程式

$$\left.\begin{aligned} a_{11}e_1+a_{12}e_2+\cdots\cdots+a_1e_m &= b_1 \\ a_{21}e_2+a_{22}e_2+\cdots\cdots+a_2e_m &= b_2 \\ \cdot & \\ \cdot & \\ \cdot & \\ a_{m1}e_m+a_{m2}e_m+\cdots\cdots+a_me_m &= b_m \end{aligned}\right\} \tag{1-57}$$

已知实验值 $(t_i, C_i)$，并给出近似值 $x_{j0}$ 以后，上式的系数 $a_{ij}$及常数 $b_i$ 都可以算出。此时，这一正规方程就是修正项 $e_1, e_2, \cdots\cdots e_m$ 的线性代数方程组，采用 Gauss 消元法，求解 $e_1, e_2, \cdots\cdots e_m$，进而求得 $x_j$：

$$x_j = x_{j0} + e_j \qquad (j = 1, 2, \cdots\cdots m) \qquad (1-58)$$

如事先设定迭代精度（也称收敛精度） $\varepsilon$，当 $\max|e_j| < \varepsilon$ 时，则 $x_j = x_{j0} + e_j$，即为所求的拟合函数 $f$ 中的待定参数的近似解。当 $\max|e_j| \geqslant \varepsilon$ 时，就以此时算得的 $x_j$ 代替原来的近似制 $x_{j0}$，并作为新的近似值，重复上述过程，求达新的修正值 $e_j$，进而求得新数 $x_j$，如此反复多次迭代，直到 $\max|e_j| < \varepsilon$ 为止，此时 $x_j = x_{j0} + e_j$，即为所求的待定参数。以上运算过程即为 Gauss－Newton 迭代法的简要计算过程。这一运算需要电子计算机来完成。

5. **Hartley 法**

Hartley 法为改进的 Gauss－Newton 法。在 Gauss－Newton 法中，每次迭代求得修正值 $e_j$ 后，如果收敛条件不能满足，则要以新值代替原来的初值。但每一步迭代时，未必都是最佳的，有时由于发散的原因，迭代还会越来越不理想。Hartley 对此作了改进。

$$X_{(r)} = (X_{(r)1}, X_{(r)2}, \cdots\cdots X_{(r)m}) \qquad (1-59)$$

$$e_{(r)} = (e_{(r)1}, e_{(r)2}, \cdots\cdots e_{(r)m}) \qquad (1-60)$$

在求出 $X_{(r)}$ 的修正值 $e_{(r)}$后，将 $e_{(r)}$作为下一步近似的搜索方向，首先求出 $v_{(r)}$，使目标函数 $\mathrm{Re}[X_{(r)} + ve_{(r)}]$ 在 $v = v_{(r)}$ 时有极小值。然后取迭代序列 $X_{(r+1)} = X_{(r)} + v_{(r)} e_{(r)}$，以 $X_{(r)}$为 $r+1$ 次近似值，并作为新的初值，重复上述过程，直到收敛条件 $\max|v_{(r)} e_{(r)}| < \varepsilon$ 满足为止。此时，$X_{(r+1)} = X_{(r)} + v_{(r)} e_{(r)}$，即为所求的待定参数，$v_{(r)}$ 为第 r 步的最优步长因子。

为求出 $\mathrm{Re}[X_{(r)} + ve_{(r)}]$ 的极小值点 $v_{(r)}$ 及极小值，可采用如下方法：

首先，计算 $v = 0, 0.5, 1$，$\mathrm{Re}[X_{(r)} + ve_{(r)}]$ 值，分别记为 $R_0$，$R_1$ 和 $R_2$，然后通过三点（0，$R_0$）、（0.5，$R_1$）和（1，$R_2$）作一二次函数。

$$g(0) = av_2 + bv + c \qquad (1-61)$$

式中

$$a = 2(R_0 - 2R_1 + R_2) \qquad (1-62)$$

$$b = 4R_1 - R_2 - 3R_0 \qquad (1-63)$$

$$c = R_0 \qquad (1-64)$$

随后，求 $g$ 的极小值，由于 $g$是二次函数，所以当 $a > 0$ 时，函数 $g$ 有极小值。其极小值点为：

$$v = b/2a = [3R_0 - 4R_1 - R_2] / [4(R_0 - 2R_1 + R_2)] \qquad (1-65)$$

这时，如 $\mathrm{Re}[X_{(r)} + ve_{(r)}]$，$\mathrm{Re}[X_{(r)} + 0.5e_{(r)}]$ 和 $\mathrm{Re}[X_{(r)} + e_{(r)}]$ 均比 $\mathrm{Re}[X_{(r)}]$ 大时而且或 $a < 0$，$g$ 无极小值。否则可以此值 $v$ 作为第 r 步的最优步长因子，$X_{(r+1)} = X_{(r)} + v_{(r)}$就可以作为第 $r+1$ 次迭代的近似值。在无极小值的情况下，就将修正值 $e_{(r)}$缩小一半，作为新的修正值，即 $0.5e_{j(r)} \rightarrow e_{j(r)}$ $(j = 1, 2, \cdots\cdots m)$。重复上述过程，求最优步长因子。如经过 5 步分半缩小以后，还求不出最优步长因子，则认为 Re 在 $X_{(r)}$时已达极小值，从而 $X_{(r)}$即为所求解。

在初值和目标函数设定条件下，Hartley 法的收敛速度比 Gauss－Newton 法快，在 3p87

和 3p97 药物动力学计算程序中采用了这种算法作为曲线拟合算法之一。

**6. Simplex 法**

单纯型法 （Simplex method）是一种不用计算目标函数的导数，而只需计算目标函数值本身来求解极值问题的方法。

在该法中，首先给出一个初值，向量形式记为 $X_0$，构成初始单纯形。初始单纯形是由不在同一个超平面上 $m+1$ 个点构成的 $m$ 维空间上的多面体，$m+1$ 个点就是多面体的顶点，它们可记为：

$$X_0 = (x_{1(0)}, x_{2(0)}, \cdots\cdots x_{m(0)})$$

$$X_1 = ((1+h)\, x_{1(0)}, x_{2(0)}, \cdots\cdots x_{m(0)})$$

$$\cdots\cdots$$

$$X_i = (x_{1(0)}, x_{2(0)}, \cdots\cdots, x_{i-1(0)}, (1+h)\, x_{i(0)}, x_{i+1(0)}, \cdots\cdots x_{m(0)})$$

$$\cdots\cdots$$

$$X_m = (x_{1(0)}, x_{2(0)}, \cdots\cdots (1+h)\, x_{m(0)}) \qquad (1-67)$$

式中，$h$ 为初始步长因子，一般取 $h=0.5$。

然后，计算目标函数 $f(x)$，在单纯形顶点 $X_i$ $(i=0, 1, 2, \cdots\cdots m)$ 处的值，即为

$$y_i = f(X_i)\ (i=0, 1, 2, \cdots\cdots m) \qquad (1-68)$$

经过比较，求出 $m+1$ 个函数值中的最大值 $y_H$ 和最大值点 $X_H$，次大值 $y_G$ 和次大点 $X_G$ 以及最小值 $y_L$ 和最小值点 $X_L$：

$$y_H = f_{(XH)} = \max y_i \qquad (1-69)$$

$$y_G = f(X_G) = \max y_i \qquad i \neq H \qquad (1-70)$$

$$y_L = f(X_L) = \min y_i \qquad (1-71)$$

对给定的收敛精度 $\varepsilon$，如果能满足收敛条件：

$$|y_H - y_i| / y_L < \varepsilon \qquad (1-72)$$

则序列 $X_L$ 和 $y_L$，即为所求的目标函数的极小点和极小值。 如不能满足收敛条件，

$$\sum_{i=0} [f(X_i) - f(X_l)]^2 < \varepsilon \qquad (1-73)$$

则去算出 $m$ 个顶点的中心点：

$$X_c = 1/m \left(\sum_{i=0} [f(X_i) - X_H\right) \qquad (1-74)$$

再算出点 $X_H$ 对中心点的反射点：

$$X_R = 2X_. - X_H \qquad (1-75)$$

如果 $y_R = f(X_R) \geqslant y_G$，则进行压缩，并令

$$X_s = (1-\lambda)\, X_H + \lambda X_R \quad (0<\lambda<1) \qquad (1-76)$$

$$y_s = f(X_s) \qquad (1-77)$$

如果 $y_s < y_G$，则把 $X_H$ 换成 $X_S$，$y_H$ 换成 $y_s$，构成一个新的单纯形，重新确定 $X_L$、$X_H$ 和 $X_G$，否则进行收缩，令

$$X_i = 0.5\ (X_i + X_L)\ (i=0, 1, 2, \cdots\cdots m) \qquad (1-78)$$

再去计算目标函数 $f(x)$。

如果，$y_R < y_G$，则去进行扩张，令

$$X_e = (1-\mu)X_H + \mu X_R \qquad (\mu > 1) \qquad (1-79)$$

扩张条件为 $y_R < y_L$，或$(1-\mu)\ y_H + \mu y_R < y_L$，如果扩张条件满足，并且

$$y_e = f(X_e) > y_R \qquad (1-80)$$

则令 $y_s = y_e$，$X_s = X_e$，否则，令 $X_s = X_R$，$y_s = y_R$。如果 $y_s < y_e$，则把 $X_H$ 换成 $X_s$，$y_H$ 换成 $y_s$，构成新的单纯形，重新确定 $X_L$、$X_H$ 和 $X_G$，再对给定的收敛精度 $\varepsilon$ 去求目标函数的极小点和极小值。

单纯形法简单易行，道理直观，在计算机程序计算时，给出初值（$X_0$）、步长因子（h）、压缩因子($\lambda$）、扩张因子（$\mu$）和收敛精度（$\varepsilon$）以后，进行数次运算后，即可得到满意的结果。本法收敛性较好，速度较快，在 3p87 计算程序中应用了它，也体现了它的优点。

7. 变步长 Runge – Kutta 法

在非线性药物动力学研究中，必须解决非线性常微分方程的初值问题。一般来说，这种问题无解析解，需要用数值方法求出近似解。 Euler 法是计算常微分方程初值问题近似解的最早方法，改进的 Euler 法，四阶 Runge – Kutta 法也是解决这类问题的适用方法。

在使用四阶 Runge – Kutta 法时，保证计算精度和计算量大是一矛盾，为了克服这一矛盾，采用变步长 Runge – Kutta 法较为理想。变步长 Runge – Kutta 法的计算步骤简介如下：

假设已知初始点（$x_0$，$y_0$），要计算 $x$（$x > x_0$）处 $y$（$x$）的近似值。取初始尝试步长 $h$（$x - x_0$）。以（$x_0$，$y_0$）为初值，步长为 $h$，应用 Runge – Kutta 公式：

$$y_i + 1 = y_i + 1/6\ (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)\ (i = 0,\ 1,\ 2\cdots\cdots) \qquad (1-81)$$

式中

$$k_1 = hf(x_i,\ y_i) \qquad (1-82)$$

$$k_2 = hf(y_i,\ h/2y_i + k_1/2) \qquad (1-83)$$

$$k_3 = hf(y_i + h/2,\ y_i + k_2/2) \qquad (1-84)$$

$$k_4 = hf(x_i + h,\ y_i + k_3) \qquad (1-85)$$

或 Gill 公式：

$$y_i + 1 = y_i + 1/6[k_1 + (2 - 20.5)\ k_2 + (2 + 20.5)\ k_3 + k_4]\ (i = 0,\ 1,\ 2\cdots\cdots) \qquad (1-86)$$

式中

$$k_1 = hf(x_i,\ y_i) \qquad (1-87)$$

$$k_2 = hf(x_i + 1/2h,\ y_i + 1/2k_1) \qquad (1-88)$$

$$k_3 = hf[x_i + 1/2h,\ y_i + (20.5 - 1)/2k_1 + (1 - 20.5/2)\ k_3] \qquad (1-89)$$

$$k_4 = hf[x_i + h,\ y_i - 20.5/2k_2 + (1 + 20.5/2k_3] \qquad (1-90)$$

计算出 $x_0 + h$ 处 $y$ 的近似值，记为 $y_2$。

以（$x_0$，$y_0$）为初值，步长为 $1/2h$，应用 Runge – Kutta 公式或 Gill 公式计算出 $x_0 + h/2$ 处 $y$ 的近似值记为 $y_3$。再以（$x_0 + h/2$，$y_3$）为初值，步长为 $1/2h$，计算出 $x_0 + h$ 处的近似值，记为 $y_4$。

比较 $y_2$ 与 $y_4$ 的相对误差 $D$ 是否满足精度要求：

需要全本请访问 www.ertongbook.com