



关于第五章医药数学模型



*I know that it will happen, Because
I believe in the certainty of
chance.*

药物动力学的房室模型

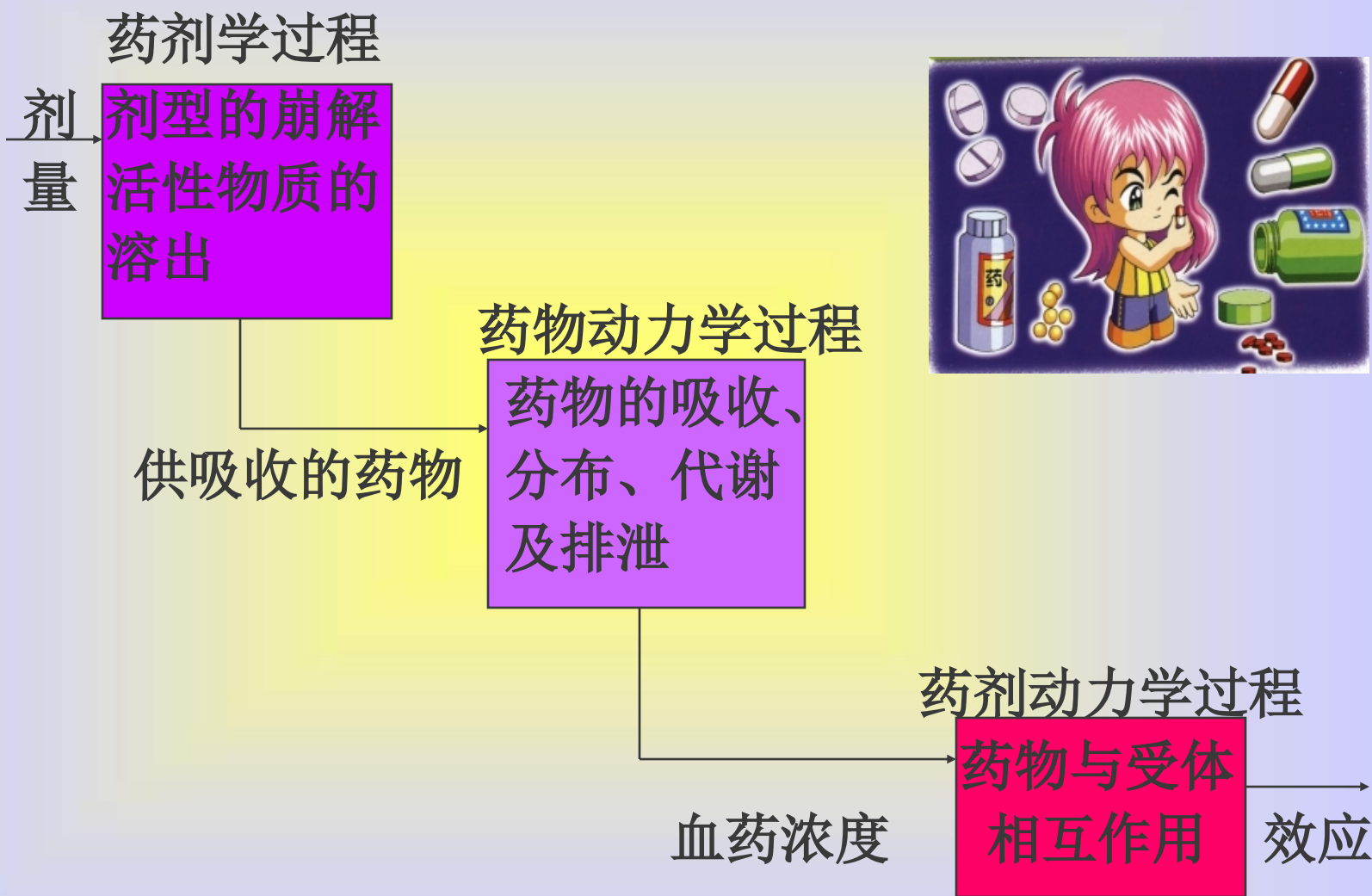




一、问题的背景与提出

- ◆ 在医学中有关药物的作用过程一般认为，从给药到产生药效，须经历三个主要过程:药剂学过程、药物动力学过程和药效动力学过程。(如下图所示)
- ◆ 通过药剂学过程，药物转化为可吸收的状态。接着，经历药物动力学过程，药物被吸收进入体循环，并在体内分布、代谢和排泄，使血液中有一定的药物浓度。当药物依度达到一定水平时，药物就可能产生效应。

图1 药物作用的过程图





药物动力学

- ◆ 药物动力学：研究药物、毒物及其代谢物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的动态过程及这些过程与药理反应间的定量规律的学科分支。
- ◆ 对于新药研制、剂量确定、给药方案设计等药理学和临床医学的发展都具有重要的指导意义和实用价值。



房室模型(Compartment model)

- ◆ 房室模型是药物动力学研究上述动态过程的基本步骤之一。
- ◆ 药物在人体的分布过程中，可近似地把人体看成由有限个部分组成，每个部分称为一个房室。
- ◆ 房室具有以下特点：
 - (1)每个房室有固定的容量，并且每一时刻的药物浓度都是均匀分布的。
 - (2)各房室间及各房室与外部环境间均可按照一定的规律进行药物交换。



房室说明

- ◆ 将一个机体分为几个房室，要看不同药物的吸收、分布、排泄过程的具体情况以及研究对象所要求的精度而定。
- ◆ 为了讨论方便，这里以**二房室模型**为例。
- ◆ 即将机体分为
 - 血液较丰富的中心室 (包括心、肺、肾等器官)
 - 血液较贫乏的周边室 (如肌肉组织等)。



二、模型假设

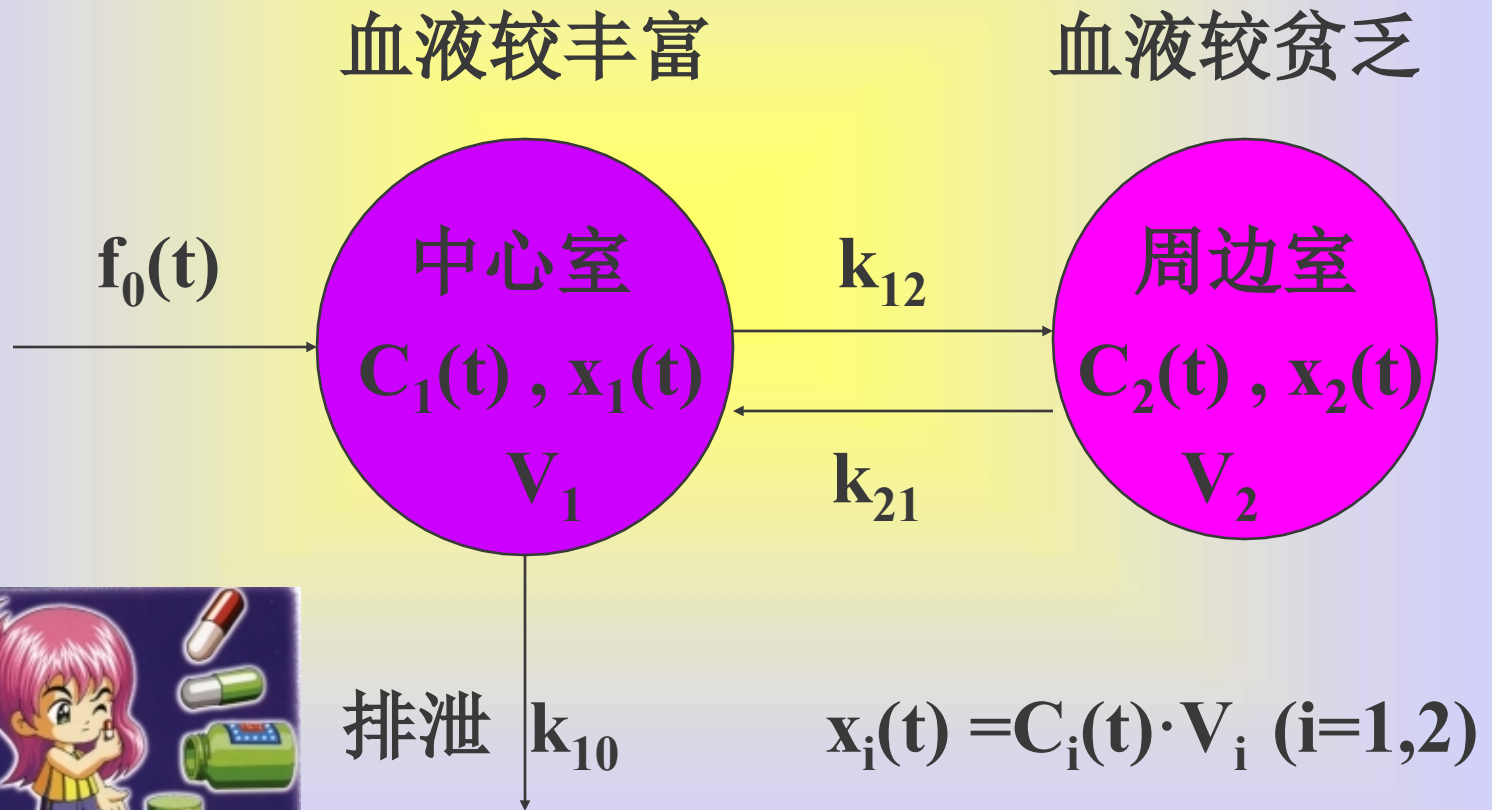
- ◆ (1) 机体分为中心室和周边室，两室容积(即血液体积或药物分布容积)在过程中保持不变。
- ◆ (2) 药物从一室向另一室的转移速率及向体外的排泄速率与该室的血药浓度成正比。
- ◆ (3) 只有中心室与体外有药物交换，即药物从体外进入中心室，最后又从中心室排出体外。
- ◆ (4) 相对于转移和排泄的数量来说，忽略掉药物的吸收数量。



三、建模与分析

- ◆ 对于二房室系统来说，中心室用1标记，周边室用2标记，周围环境用0标记，
 - $x_i(t)$: 第*i*室的药量
 - $C_i(t)$: 第*i*室的血药浓度
 - V_i : 第*i*室的容积 ($i=1, 2$),
 - k_{12} 和 k_{21} : 两室之间的药物转移速率系数,
 - k_{10} : 1室向体外排泄的速率系数,
 - $f_0(t)$: 体外给药速率

图2 二房室系统模型示意图



药物二房室系统数学模型

- ◆ 根据物质平衡法则，从t到t+ Δt 时刻，第i房室的药量增加量

$$\Delta x_i = x_i(t + \Delta t) - x_i(t)$$

应等于其余各室和环境流入i房室的药量之和再减去从第i房室流向环境和其余各室的药量之和。因此，我们有

$$\begin{cases} x_1(t + \Delta t) - x_1(t) = \Delta t [k_{21}x_2(t) + f_0(t) - k_{12}x_1(t) - k_{10}x_1(t)] \\ x_2(t + \Delta t) - x_2(t) = \Delta t [k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t)] \end{cases}$$

- ◆ 两边除以 Δt ，再令 $\Delta t \rightarrow 0$ 可得

$$\begin{cases} dx_1/dt = -k_{12}x_1 - k_{10}x_1 + k_{21}x_2 + f_0 \\ dx_2/dt = k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \end{cases}$$



◆ 由于 $x_i(t) = C_i(t)V_i, i=1,2$, 整理可得到

$$\begin{cases} dC_1/dt = -(k_{12} + k_{10})C_1 + (V_2/V_1)k_{21}C_2 + f_0/V_1 \\ dC_2/dt = (V_1/V_2)k_{12}C_1 - k_{21}C_2 \end{cases} \quad (1)$$

这是线性常系数的非齐次微分方程组,

◆ 它对应的齐次方程的通解

$$\begin{cases} C_1(t) = A_1 e^{-at} + B_1 e^{-bt}, \\ C_2(t) = A_2 e^{-at} + B_2 e^{-bt} \end{cases}$$

◆ 其中 a, b 满足

$$\begin{cases} a+b = k_{12} + k_{10} + k_{21}, \\ ab = k_{21}k_{10} \end{cases}$$





不同给药方式的讨论

- ◆ 下面，针对几种常见的给药方式和初始条件，具体给出方程(1)的解。

1.快速静脉注射模型

- ◆ 这种注射可理解为在初始时刻快速将剂量D的药物注入中央室，于是初始条件为：

$$f_0(t)=0, C_1(0)=D/V_1, C_2(0)=0,$$

- ◆ 公式(1)的解为

$$\begin{cases} C_1(t)=[D(a-k_{21})/V_1(a-b)]e^{-at} \\ \quad + [D(b-k_{21})/V_1(b-a)]e^{-bt}, \\ C_2(t)= [Dk_{12}/V_2(b-a)](e^{-at}-e^{-bt}) \end{cases}$$



2.恒速静脉注射(点滴)模型

- ◆ 某些药物因溶解度低、刺激性过大，不宜快速注射。则采用恒速静脉注射(点滴)。

- ◆ 初始条件为:

$$f_0(t)=k_0, \quad C_1(0)=0, \quad C_2(0)=0,$$

- ◆ 那么(1)的解为

$$\begin{cases} C_1(t) = A_1 e^{-at} + B_1 e^{-bt} + k_0/k_{10} V_1, \\ C_2(t) = A_2 e^{-at} + B_2 e^{-bt} + k_{12} k_0 / k_{21} k_{10} V_2 \end{cases}$$



◆ 其中

$$A_1 = - [k_0(k_{10} - b) / V_1 k_{10}(a - b)],$$

$$B_1 = - [k_0(a - k_{10}) / V_1 k_{10}(a - b)]$$

$$A_2 = [V_1(k_{12} + k_{10} - a) / k_{21} V_2] A_1,$$

$$B_2 = [V_1(k_{12} + k_{10} - b) / k_{21} V_2] B_1$$

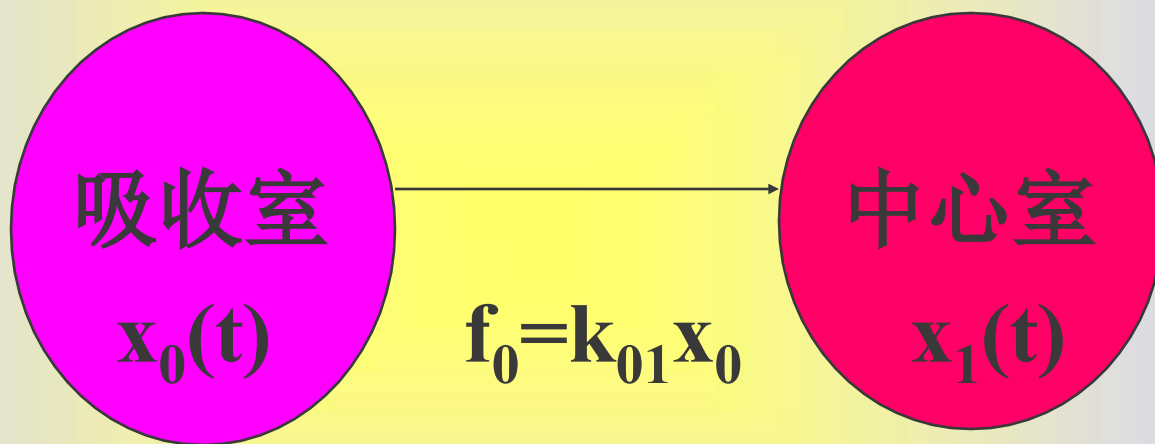
◆ 一旦在 $t = T$ 时停止滴注, 那么 $C_1(t)$ 、 $C_2(t)$ 在 $t > T$ 后将按指数规律衰减并趋于零。

3.口服或肌肉注射模型

- ◆ 口服或肌肉注射与静脉注射的重要区别之一，就表现在药物的吸收过程，即在给药部位和药物进入中心室之间有一个将药物吸收入血液的过程。这就相当于有一个吸收室，如图3所示。



图3 口服或肌肉注射时 药物的吸收模式





药物进入中心室的速率

- ◆ 记 $x_0(t)$ 为吸收室的药量， k_{01} 为药物由吸收室进入中心室的转移速率系数，
- ◆ 于是有：

$$\begin{cases} dx_0/dt = -k_{01}x_0 \\ x_0(0) = D \end{cases}$$

其中D是给药量。

- ◆ 此时药物进入中心室的速率

$$f_0(t) = Dk_{01}\exp(-k_{01}t)$$



◆ 那么(1)的解为如下形式:

$$\begin{cases} C_1(t) = Ae^{-at} + Be^{-bt} + E \cdot \exp(-k_{01}t) \\ C_2(t) = Fe^{-at} + Ge^{-bt} + H \cdot \exp(-k_{01}t) \end{cases}$$

借助待定系数法和初始条件

$$C_1(0) = C_2(0) = 0,$$

可得系数A、B、E、F、G、H的值。

四、参数估计

- ◆ 从上可知，中心室的血药浓度 $C_1(t)$ 与转移速率系数 k_{12} 、 k_{21} ，排除速率系数 k_{10} 、房室容积 V_1 、 V_2 以及输入参数 D 、 k_0 等因素有关
- ◆ 而房室模型恰恰是通过通过对 $C_1(t)$ 的测量来确定一些对药理学及临床医学最为重要的参数，如转移速率系数 k_{ij} ，特别是以中心室向体外排除的速率系数 k_{10} ，显然这是微分方程的反问题，或称为系统辩识的问题。
- ◆ 下面以快速静脉注射给药方式为例来介绍估计诸参数的方法。



参数估计过程

- ◆ 从中心室采取血样，并获得血药浓度

$$C_1(t_1), C_1(t_2), C_1(t_3), \dots, C_1(t_n)$$

- ◆ 我们将参数估计过程分成两步：

(1) 先计算 a 、 b 、 A 、 B ，其中：

$$A = [D(a - k_{21}) / V_1(a - b)],$$

$$B = [D(b - k_{21}) / V_1(b - a)]$$

(2) 再确定 k_{12} 、 k_{21} 、 k_{10} 。

1. 计算 a 、 b 、 A 、 B

- ◆ 因为 $C_1(t) = Ae^{-at} + Be^{-bt}$ ，不妨设 $a < b$ 。
- ◆ 则当 t 充分大时， $C_1(t)$ 可近似为 Ae^{-at} ，即

$$\ln C_1(t) = \ln A - at,$$

对于适当大的 t_i 和相应的 $C_1(t_i)$ ，运用最小二乘法不难估计出 a 、 A ，然后计算

$$C_1^*(t) = C_1(t) - Ae^{-at},$$

于是 $\ln C_1^*(t) = \ln B - bt,$

对较小的 t_i ，仍用最小二乘法来求得 b 、 B 。

2. 确定 k_{12} 、 k_{21} 、 k_{10}

- ◆ 因为当 $t \rightarrow \infty$, $C_1(t)$ 和 $C_2(t)$ 均趋于零, 即进入中心室的药物全部被排除, 所以

$$D = k_{10} \int_0^{\infty} C_1(t) V_1 dt = k_{10} V_1 (A/a + B/b)$$

- ◆ 又 $C_1(0) = D/V_1 = A + B$, 所以

$$k_{10} = ab(A+B)/(aB+bA)$$

代入

$$\begin{cases} a+b = k_{12} + k_{10} + k_{21}, \\ ab = k_{21} k_{10} \end{cases}$$

可得

$$k_{21} = ab / k_{10} = (aB + bA) / (A + B)$$

$$k_{12} = a + b - k_{10} - k_{21}。$$



模型的应用

- ◆ 还有许多方面的问题，如污染问题、传染病的传播问题、生态问题等都可以化为这种由有限个具有房室特点的部分组成的系统，称为房室系统。
- ◆ 如果系统由n个房室组成，称为n室系统。
其物质的质量分布规律为：

$$\begin{cases} dx_i/dt = \sum_{j \neq i} [k_{ji}x_j(t) - k_{ij}x_i(t)] + k_{i0}x_i(t) + f_0(t) \\ i=1, \dots, n \end{cases}$$

评注

- ◆ 房室系统的建模过程是将机理分析与数据处理相结合的一种有效方法。它在药物动力学、代谢系统分析和化学反应动力学方面都得到了成功的应用。但是，针对房室个数的选择问题，目前还没有统一的方法。
- ◆ 当转移速率系数 k_{ij} 明显依赖于 x_i 时，这时系统就变成非线性房室模型。对于非线性系统的辨识问题，至今尚无完整的理论方法。
- ◆ 另外，目前也有将随机性引入到房室模型中来，从而建立有随机房室模型的趋势。



药物服用模型





问题的背景

- ◆ 医生给病人开处方时，必须注明两点：
 - 服药的剂量
 - 服药的时间间隔。
- ◆ 超剂量的药品会对身体产生严重不良的后果，甚至死亡。
- ◆ 剂量不足，则不能达到治病的目的。
- ◆ 为采用适当剂量，就要研究药品在体内分布。



模型假设

- ◆ (1) 患者服药量为一常数 y_0 ,
- ◆ (2) 相邻两次服药时间间隔为 T , T 为一常量,
- ◆ (3) 令 $y(t)$ 表示 t 时刻药品在患者体内的浓度,
- ◆ (4) $y(0)$ 表示 $t=0$ 时患者服药量 y_0 。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/147045110162010003>