DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.1987.03.003

强心甙体存量计算法的临床意义

四川忠县人民医院　曾　麟*

提要：本文在药动学基本理论的基础上，利用几个重要的药动学参数，按线性系统分析原理建立起一套强心甙体存量计算公式。采用电子程序运算处理参数，因而具有算法简便、结果显示迅速、准确的优点。用此绘制Q-T曲线，可分析研究强心甙的药动学特点。根据曲线用定量的方法证明了地高辛较洋地黄毒甙安全、维持量疗法优于传统负荷量疗法、分次小量给药比一次大量给药的效果更好。在上述基础上提出了具有较多优点的改良负荷量疗法。

关键词：药动学、线性系统分析、一级动力学过程、程序运算。

在用强心甙类药物治疗心力衰竭的过程中，临床医师对药物体存量的计算，几乎已成为一项经常性的重要工作。利用放射免疫法测定强心甙的血药浓度计算体存量，当然是最切合实际也较准确的方法；但因测定条件要求较高，国内尚未普遍开展；因此在临床实践中，大多数医师仍继续沿用传统的强心甙体存量估算法，诸如地高辛每日排泄体存量的30～33%，洋地黄毒甙每日排泄15～20%[1][2]。这种百分率法虽然简便，但缺乏广泛的代表性。基于此原因，本文提供一套设计合理、运算简捷准确的强心甙体存量计算法。本计算法能适合各种强心甙类药物、不同给药方法的任意时间的体存量计算；并可依此绘制强心甙体存量——时间曲线（简称Q-T曲线，下同），为临床用药综合考虑与探讨最佳给药方案作参考。

本计算法是在药代动力学有关理论的基础上建立的，利用公认的强心甙的吸收率与生物半衰期等重要药动学参数，根据线性系统分析(Linear System Analysis)[3]理论经数学推导建立数学公式，并以程序式电子计算器编制程序进行程序运算，这样就能极迅速（约1min）而准确地显示结果，并可依此绘制治疗全过程的Q-T曲线。在此必要强调，此体存量数值只是代表正常肾（肝）功能患者的理论性数值，不是唯一的决定性数值，因影响血药浓度及体存量的因素较复杂，所以在临床应用时应予以注意。

一、强心甙体存量的计算原理

强心甙在体内的消除过程（包括代谢、排泄）符合一级动力学过程(First-Order Kinetic Process)[4][5]。根据药物的输入量等于体存量、消除量之和的原理，按已建立的数学模式[3]，设服用或注射强心甙后某时刻的体存量Q，随给药剂量D、吸收率f、重复给药间隔时间τ、给药次数n、生物半衰期$t_{\frac{1}{2}}$等的变化而变化，则Q是一个因变量，为以上各参数的函数。

$$Q=\varphi(D,f,\tau,n,t_{\frac{1}{2}}) \qquad (1)$$

似此包含多个变量的函数方程，最适合用程序运算求解，只需一次编写程序后对类似所有算例，均可直接输入变量值而立即显示结果。所有程序式电子计算器均可满足以上要求。（本文以“广州8031型”为例）

现将常用强心甙类药物的f、$t_{\frac{1}{2}}$值及全效量等列表如下：

---

* 我校62级校友

表 1　常用强心甙 f、$t_{\frac{1}{2}}$值及全效量范围

药物名称	给药途径	f 值(%)		$t_{\frac{1}{2}}$ 值(时)		全效量 (mg)
		范　围	常用值	范　围	常用值	
洋地黄毒甙	口服	90～100	95	120～168	120	0.8～1.2
地高辛	口服	50～85	80	33～40	36	1.25～1.5
西地兰	静注	100	100		33	1.0～1.2
毒毛旋花子甙K	静注	100	100		24	0.25～0.5

二、不同给药法的强心甙体存量计算公式与运算程序。

1. 单次给药后体存量计算

（1） 计算公式

$$Q_\tau = Df\left(\frac{1}{2}\right)^{\tau/t} \qquad (2)$$

Q_τ即为给药后间隔τ时的体存量，t为半衰期。

（2） 运算程序

范例1、口服 Digoxin　设$D=1.0$mg，$f=0.8$，$t=36$h。将以上参数代入式(2)，计算间隔τ的Q_τ值：

编写程序存储

表2　编写式(2)程序

按键程序	显示	说　明
COMP ⟶ LRN	0.	程序开关置学习模式
F CA	0.	清零
D(1) × f (.8) ÷	0.8	
2 y^x τ(□) − t (36) =	0.8	式(2)程序输入

[（ ）内数字为其前相关参数的举例数，$[x]_{\square}$为变量。]

利用存储程序运算

若依次以1,2……代表τ分次输入，即可求出相应Q_τ的数列，据此绘出相应的Q-T曲线，如图1B：

表3　利用式(2)程序运算

LRN ⟶ COMP	0.	程序开关置计算模式
COMP	[ ]	列举τ变量
COMP	1.	输入 τ = 1 (h)
COMP 2 COMP	0.78474407	τ = 1 的结果(Q_τ)
………	0.769779069	τ = 2 的Q_τ
COMP 100 COMP	……	……
	0.116652904	τ = 100 的Q_τ

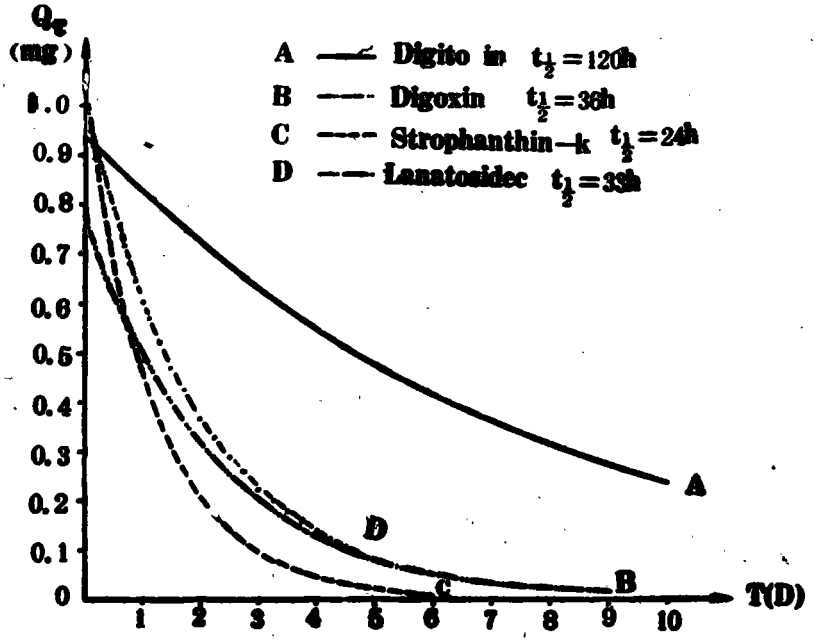


图1　强心甙类药物单剂量Q～T曲线

表4　维持量疗法程序运算

被 键 程 序	显 示	说 明
COMP → LRN	0	
CA D (.25) f (.8)	0 0.2	
t (36) 2 (99) 1 1	0.587401051	
1 1 1	0.176980129	
LOOP	0.376980129	
LRN → COMP	0.	
COMP 1 COMP COMP	L_0 0.125992105 0.325992105	n=1的Q_n值 最Q_n max
COMP 2 COMP COMP	L_0 0.205362157 0.405362157	n=2的Q_n Q_n max
.....	.....	.....
COMP 100 COMP COMP	L_0 0.340482876 0.540482876	n=100的Q_n Q_n max

2. 固定剂量D与间隔时间τ重复给药，经n次给药后体存量Q_n的计算公式与运算程序：

（1） 计算公式

$$Q_n=\frac{Df}{2^{\tau/t}-1}\left(1-\frac{1}{2^{n\tau/t}}\right) \qquad (3)$$

式(3)即维持量疗法体存量计算公式。

（2） 运算程序（见表4）

范例2 Digoxin 0.25mg q·d

将D(·25)、f(·8)、τ(24)、t(36)代入式(3)编制程序运算：

如法可求出相应Q_n数列，绘出Q-T曲线（图2.A）

3. 负荷量疗法体存量Q_{nl}计算公式与计算

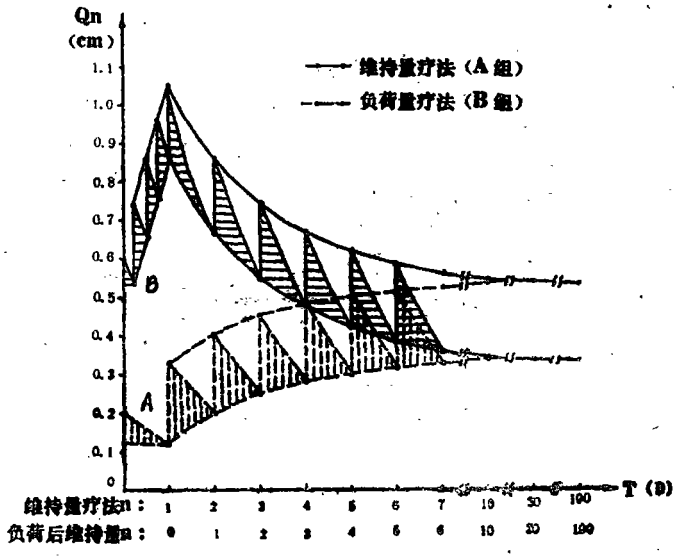


图2 Digoxin维持量疗法、负荷量疗法Q～T曲线

负荷量速给法通常是首剂给予大剂量d_1，然后每隔τ'(6～8h)给予d，于24小时之内给足全效量。当给予第一次维持量时负荷量体存Q_0，然后按维持量疗法给药。

（1） 负荷量Q_0计算（设总量分4次给予）

$$Q_o=f\left[\frac{d_1}{2^{4\tau'/t}}+\frac{d}{2^{\tau'/t}-1}\left(1-\frac{1}{2^{3\tau'/t}}\right)\right] \qquad (4)$$

（2） 负荷量Q_{nl}计算公式

$$Q_{nl}=\frac{Q_o}{2^{n\tau/t}}+\frac{Df}{2^{\tau/t}-1}$$

表5 Q_0计算

按键程序	显示	说明
LRN → COMP	Q.	
2 [yx] [÷] [(] (6) [)] [=] t(36) [STO]	.1.122462048	2 τ'/t存入寄存器
f(.8) [×] [(] d_1(0.75) [)] [=] [yx] 4 [=]	.0.472470393	
d(.25) [=] [÷] [(] [(] 1 [÷] [(]	.2.414448788	
[÷] 1 [−] 1 [)] [=] [yx] 3 [=] [STO] 6	.0.85631752	Q_0值，存入随机存储器6

$$\left(1-\frac{1}{2^{n\cdot T/t}}\right) \qquad (5)$$

范例3、*Digoxin*负荷量速给法：首剂0.75mg，后每6小时0.25mg，三次。全量1.5mg。维持量0.25mg/日。

Q_0计算（见表5）

O_{nt}运算程序（见表6）

如法可绘出相应Q-T曲线（图2、B）

表6 负荷量疗法程序运算

接续程序	显示	说明
COMP ——→ LRN	0.	
	0.	
	0.	
	1.587401052	
	0.58819102	
	0.78819102	
LRN ——→ COMP	0.	
	0.85631752	Q
	1.05631752	Qo max（最高峰值）
	0.665438339	第一次服药后 Q.t
	0.865438339	Qnt max
	0.340482876	n=100, Qnt
	0.540482876	Qnt max

——以上即为对肾功能正常者的药物体存量计算法。众所周知，心功能不全病人强心甙的药动学过程和它的反应个体差异很大，所以要特别强调剂量个体化。因此在临床计算时应针对具体情况：年龄、体重、心脏病理情况、肾功能状况、是否合并感染及电解质平衡情况等综合分析全面考虑，选取适当的f、$t_{\frac{1}{2}}$数值代入方程运算，才能收到预期的效果。

讨 论

1. 强心甙体存量计算法的可靠性问题

本法不仅有理论依据，自图3可见计算结果与放射免疫法测定结果非常接近，从而证明了计算法的可靠性程度。

图3中的二例放免法测定数值，取自中华心血管病杂志8(1)：17、1980。

2. 临床意义

（1）比较不同强心甙的特点：

图1显示了长、中、短效几种强心甙的体存量衰减情况。以Cm表示消除量，则

$$Cm=Df(1-2^{-T/t}) \qquad (6)$$

式(6)证明了单位时间内强心甙的消除量与剂量成直线关系，符合一级动力学过程。

$(1-2^{-T/t})$即为其衰减系数K_f。4种药物的Q-T曲线，按照自己的K_f呈指数型衰减。半衰期愈长曲线斜率愈低。用此可以根据量

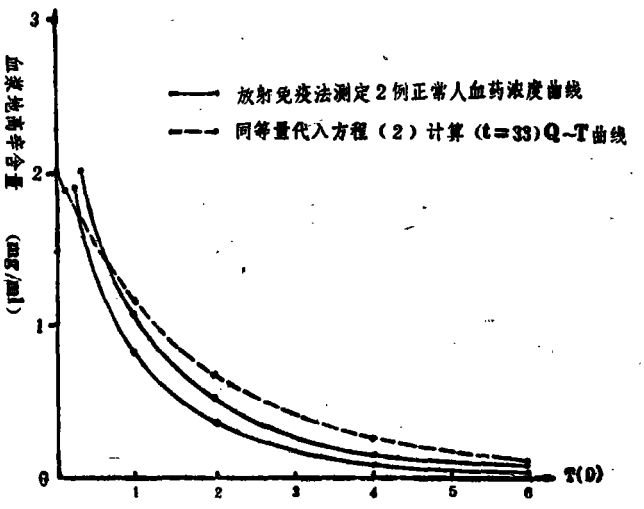


图3　放射免疫法与计算法测算地高辛衰减曲线的对比

效关系(Dose-effect relationship)来比较两种等效（毒）量的药物经τ后的药物效应[6]，如

$$Q_{d1}/Q_{d0}=2^{\tau[(td1-tdo)/td1\cdot tdo]} \quad (7)$$

Q_{d1}、Q_{do}分别代表洋地黄毒甙及地高辛的药效量，t_{d1}、t_{do}分别代表它们的半衰期。将其常用值代入方程计算，得：

$$Q_{d1}=2^{\frac{7}{15}\tau}\ Q_{do}\simeq 2^{\tau/2}Q_{do} \quad (8)$$

式(8)显示，经τ天后洋地黄毒甙的药效将是地高辛的$2^{\tau/2}$倍。这样就从定量的角度证明了前者的疗效与毒性反应持续时间比后者大得多；从而证明了地高辛较洋地黄毒甙安全。

3. 比较不同给药方案的不同特点

自图2、(A、B)可见，负荷量疗法呈尖峰型锯齿波群，维持量疗法为弯弓型锯齿波群。若以各波的谷点连线为体存量曲线、峰点连线为峰值曲线，最佳给药方案要求尽快地使体存量曲线适当提高，以便更好地发挥强心作用；同时要求峰值曲线尽量压低，以防止发生毒性反应。负荷量疗法的高耸的负荷高峰值与体存量曲线坪值相差悬殊，前者将为后者的3倍量程。若采用2.5mg的全效量给药，则峰、坪差≫1mg。很显然这时对那些耐受量较低的患者即易发生毒性反应，因而证明了它不是一种理想的给药方案。至于维持量疗法就避免了以上缺点，它的体存量稳步上升，经4～5个半衰期即接近坪值、峰、坪差0.2mg。所以目前对那些病情不很紧急的病人推荐地高辛维持量疗法是有药动学根据的。

4. 比较日剂量相同一次给药与分次给药的不同特点（图4）

自图4可见每日剂量相同，一次大剂量给药和多次小剂量给药的效果是不同的；后者可以提高体存量曲线而压低峰值曲线，是较好的给药方案。

5. 最佳给药方案的探讨

经上述曲线分析，显而易见传统的地高辛负荷量疗法与维持量疗法都不能达到理想给药方案的要求。原因是前者潜在毒性反应的危险，后者满意的强心效果出现太慢。鉴于此情况，兹提出“改良负荷量速给法”（图5）

负荷量：Digoxin 0.25mg q8h一天，首剂0.5mg，负荷量1mg。

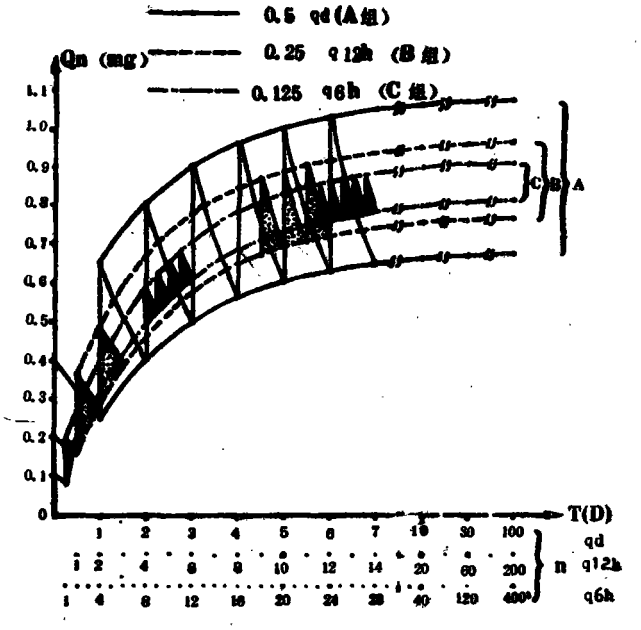


图4　相同日剂量不同给药法Q-T曲线

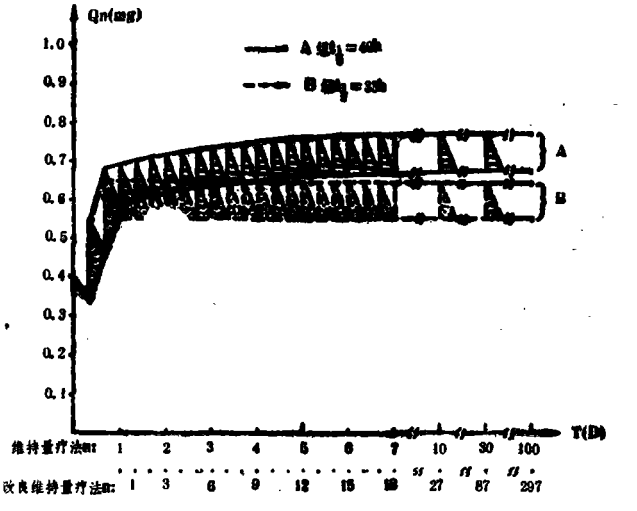


图5　改良负荷量速给法Q-T曲线

维持量：0.125mg q8h，每日0.375 mg。

图(5)显示了改良法A、B两组曲线均呈“天桥”状。第一日体存量呈阶梯状上升达预定水平约0.6mg，嗣后在维持量期间，曲线几乎呈水平状锯齿波群。无论用半衰期的上界40h(A)或下界33h(B)计算，二曲线的坪值差<0.12mg，A组高峰值0.767mg。此方案达到了维持量与衰减量平衡的要求。

参考文献

[1] 林　琦、薛春生：国外医学心血管疾病分册，1976；6：198。

[2] 吕柏铭：国外医学心血管疾病分册，1978；6：345。

[3] 周怀梧：数理医药学，上海科学技术出版社，1983；98～207。

[4] 李端：血药浓度与给药方案，上海科技出

版社，1981；42—75。
[5] 医用药理学，第2版，1982；326～327。
[6] 叶雨文等：基础药理学，浙江科学出版社。1982；4～26、141～161。

（本文在撰写过程中多次得到重庆医科大学生理教研室主任沈稗芳教授、药理教研室郑明祺教授的指导与帮助，特此致谢）

THE CLINICAL VALUE OF ESTIMATING METHOD FOR DIGITALIS CONCENTRATION IN PLASMA

The People's Hospital of Zhongxian

Zeng Lin

The report showed a group of formula in estimating digitalis concentration in plasma which depends on the mechanism of the linear system analysis by several of important pharmacokinetic parameters in the condition of primary pharmacokinetic theory. Treating the parameters by program calculation with scientific calculator, it possesses the merits in calculating simply chart and expressing results rapidly and accurately. The pharmacokinetic chart of digitalis can be analysed and studied by drawing the Q-T curve. The curve showed quantitively that digitalis might be safer than digitoxin. Maintenance method is better than traditional load method and taking a little amount of drug separately is much more effective than taking a large amount at one time. Therefore, the modified program which possessed more merits was presented

KEY WORDS: Pharmacokinetics; linear system analysis; program calculation

简　讯

猪骨形态发生蛋白的纯化及骨诱导活性研究

骨形态发生蛋白（Bone morphogenetic protein简称BMP）具有在骨骼和非骨骼部位诱导间充质细胞分化为成骨细胞并产生诱导性异位成骨的特异性生物学功能，在骨缺损部位能明显加速愈合过程，替代传统的骨移植。因此提取和纯化出BMP，不仅可应用于成骨理论和骨折愈合的研究，而且还可用于治疗骨不连和多种病因引起的大的腔洞性骨缺损。由于该蛋白在骨中含量极微，且不易与其它蛋白分离，故纯化工作十分困难。

重庆医科大学第一医院骨科吴祖尧、胡晓波医师，从9kg猪骨中提取和纯化出6.8mg的猪骨形态发生蛋白(pBMP)，其分子量为19.7千—道尔顿(K-D)，植入纯种615小鼠的肌肉和皮下10天即有新骨产生，15天已有板层骨和骨髓出现，说明pBMP具有较强的骨诱导能力。

HE染色、碱性磷酸酶染色和电镜观察，均说明植入区域有较多的成骨细胞出现，并具有活跃的蛋白合成和分泌功能。经临床20例的使用观察（主要为骨不连、骨囊肿、良性巨细胞瘤等），表明对后二者疗效显著。

从价廉易得的猪骨中提取和纯化pBMP，这在世界上还是首次。该研究的成功为我国大量生产BMP并应用于临床提供了科学的实验依据。此项研究已在省卫生厅主持下，邀请湖北、湖南、成都、重庆等地的专家、教授进行并通过鉴定，认为其设计严谨、方法先进、数据可靠、科学性强、结论有说服力，是一项技术难度大、学术水平高，在理论和应用上有广阔前景的重大科研成果，具有国际先进水平。

（科研处　周永华）