

药代转运么半群 (PKTM) 公理系统

- 作者: GaoZheng
- 日期: 2025-10-22
- 版本: v1.0.0

注: “O3理论/O3元数学理论/主纤维丛版广义非交换李代数(PFB-GNLA)”相关理论参见: [作者 \(GaoZheng\) 网盘分享](#) 或 [作者 \(GaoZheng\) 开源项目](#) 或 [作者 \(GaoZheng\) 主页](#), 欢迎访问!

摘要

本文档旨在对药代转运么半群 (Pharmacokinetic Transit Monoid, PKTM) 构建一个统一且严谨的公理化系统。该系统基于“将药物在体内的分布状态抽象为高维分子空间中的可测子集, 将吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 等过程抽象为作用于该子集的非交换算子”这一核心思想, 实现了对拓扑/测度、时序动力学、观测与拟合、非线性动力学与药物相互作用等关键环节的全面重构。通过引入一套与药代动力学对应的算子分类与正规形 (normal form), 本系统不仅为描述药物的体内旅程提供了统一的数学语言, 也为构建可计算、可预测、可优化的药代动力学模型, 特别是在指导给药方案设计与评估药物相互作用 (DDI) 方面, 奠定了坚实的理论基石。

第零部分: 形式化基础与核心定义

0.1 药物分子状态空间

设 $((\mathcal{C}, d))$ 为一个带度量的高维药物分子状态流形或流形簇。空间中的一个点 $(c \in \mathcal{C})$ 完整地编码了药物分子的化学形式 (母体/代谢物)、空间位置 (如在哪一组织隔室)、结合状态 (游离/蛋白结合) 等一系列理化与生物学信息。记 $(\mathcal{B}(\mathcal{C}))$ 为其对应的 Borel (σ) -代数, (μ) 为一个参考测度, 在药代中通常指药物的摩尔数或质量。

0.2 可用状态族 (PKTM的作用空间)

PKTM 的作用空间并非 \mathcal{C} 的全幂集, 而是其一个受约束的子集, 即代表特定隔室中药物群体的可测子族 \mathcal{G} 。

$$\mathcal{G} \subseteq \mathcal{B}(\mathcal{C}) \quad \text{满足:} \quad \mu(S) < \infty.$$

- 数学释义:
 - \mathcal{G} 中的每个元素 S 代表一个宏观的、可观测的药代动力学状态, 即在某一时刻, 存在于某一特定隔室 (如血浆、肝脏、靶组织) 的所有药物分子的集合。
 - $\mu(S)$ 直接对应于该隔室中的药物总量, 除以隔室体积即为浓度。有限测度保证了体内药物总量是有限的。
- 基本应用业务逻辑:
 - 在一个 PBPK 模型中, 一个状态 $S_1 \in \mathcal{G}$ 可以是“存在于胃肠道中所有待吸收的药物分子”的集合。另一个状态 $S_2 \in \mathcal{G}$ 则是“血浆中与白蛋白结合的药物分子”的集合。PKTM 的目标就是精确描述从 S_1 演化到 S_2 的转运过程。

0.3 观测函数与药代指标

设 (Φ) 为一个观测泛函簇, 即一组从状态空间映射到非负实数的函数, $\Phi = \{\varphi : \mathcal{G} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}\}$ 。这些函数用于量化药代动力学参数。常用者包括:

- 隔室中药物总量 (Amount): $A(S) = \mu(S)$
- 隔室中药物浓度 (Concentration): $C(S) = \mu(S)/V_{\text{comp}}$
- 靶点暴露度/药时曲线下面积 (AUC): $E(S_t) = \int C(S_t) dt$
- 递送效率 (Delivery Efficiency): $F(S) \in (\text{靶组织浓度} / \text{血浆浓度的比值})$

这些观测测量将是定义给药方案、构建模型与拟合临床数据的核心。

第一部分：PKTM 的对象与态射

定义 1 (对象与算子族)

PKTM 的对象为 \mathcal{S} 中的状态集合。算子族 $\mathcal{O} \subseteq \text{End}(\mathcal{S})$ 是所有保持 \mathcal{S} 结构的内映射 $\mathcal{O} : \mathcal{S} \rightarrow \mathcal{S}$ ，代表了所有 ADME 过程。

定义 2 (PKTM 幺半群)

三元组 $((\mathcal{O}, \circ, \mathcal{I}))$ 构成一个**幺半群 (Monoid)**：(\circ) 为算子复合，(\mathcal{I}) 为单位元（无转运/稳态）。非交换性是描述非线性药代动力学和药物相互作用的关键。

第二部分：结构与可计算性公理

A1 (可测性与有限质量)

对于任意 ADME 算子 $\mathcal{O} \in \mathcal{O}$ 和状态 $S \in \mathcal{S}$ ，其作用结果 $\mathcal{O}(S)$ 仍是有限的药物分子集合。

$$\mu(\mathcal{O}(S)) < \infty$$

A2 (局域性/速率约束)

存在一个全局常数 $v_{\max} > 0$ （代表最大血流速率或膜转运速率），使得对任意小时间步 Δt 的推进算子 $\mathcal{O}_{\Delta t}$ ，其转运量受速率限制。

A3 (单调性或次模性)

- 对于“一级动力学”过程（如被动扩散），算子近似满足**单调性**：药物越多，转运出的也越多。
- 对于“酶/转运体介导”的过程，通常表现为**次模性 (Submodularity)**，这完美地刻画了米氏方程中的饱和现象。

A4 (并合/拆分相容性)

$$\mathcal{O}(S \cup T) = \mathcal{O}(S) \cup \mathcal{O}(T)$$

在“一级动力学”假设下，等号成立，代表线性叠加原理。非线性动力学则不满足等号。

A5 (观测的利普希茨连续性)

对于每个药代观测测量 $\varphi \in \Phi$ (如血药浓度)，存在常数 L_φ ，使得：

$$|\varphi(\mathcal{O}(S)) - \varphi(S)| \leq L_\varphi d_H(\mathcal{O}(S), S)$$

这确保了给药剂量的微小变化不会导致血药浓度的无限大跳变，保证了模型的稳定性。

第三部分：基本算子族（规范化命名与类型）

算子名称	符号	类型	数学释义 / 核心作用	基本应用业务逻辑
恒等/无转运	\mathcal{I}	单位元	$\mathcal{I}(S) = S$, 代表在某个时间点, 药物在隔室间无净转运。	场景: 达到稳态浓度时, 药物的流入速率等于流出速率, 宏观状态不变。
吸收/ 进入算子	$\mathcal{O}_{\text{absorb}}$	扩张- 并合型	$\mathcal{O}(S_{\text{lumen}}) = S_{\text{plasma}} \cup S_{\text{absorbed}}$ 。	场景: 口服药物后, 药物从胃肠道进入血液。 逻辑: 此算子将“胃肠道”子集中的药物转移至“血浆”子集。
分布/ 转运算子	$\mathcal{O}_{\text{distrib}}$	输运- 播散型	将 S_{plasma} 的一部分转运至 $\bigcup_i S_{\text{tissue},i}$ 。	场景: 药物从血液进入肝脏、大脑等组织。 逻辑: 这是药物实现全身分布的核心算子, 决定了药物的表观分布容积。
代谢/ 转化算子	$\mathcal{O}_{\text{metab}}$	替换型	$S_{\text{parent}} \mapsto S_{\text{metabolite}}$ 。	场景: 肝脏中的CYP450酶将药物转化为代谢物。 逻辑: 这是一种状态替换算子, 药物分子的化学结构被改变, 通常导致活性或毒性的变化。
排泄/ 清除算子	$\mathcal{O}_{\text{excrete}}$	消减型	$\mu(\mathcal{O}(S_{\text{body}})) < \mu(S_{\text{body}})$, 将药物从体内移除。	场景: 肾脏通过尿液清除药物, 或肝脏通过胆汁清除药物。 逻辑: 这是使药物总量减少的算子, 决定了药物的半衰期。
蛋白结合算子	$\mathcal{O}_{\text{bind}}$	替换型	$S_{\text{free}} \mapsto S_{\text{bound}}$ 。 这是一个通常可逆的快速平衡。	场景: 药物与血浆白蛋白结合。 逻辑: 此算子不改变药物所在隔室, 但改变其“结合状态”, 只有游离药物才能发挥药效或被清除。
酶诱导/抑制	$\mathcal{O}_{\text{induce/inh}}$	调制型	调节 $\mathcal{O}_{\text{metab}}$ 的速率, 放大或减弱代谢效果。	场景: 某种药物诱导了肝药酶, 导致另一种药物的代谢加快。 逻辑: 这是一个高阶算子, 作用于其他算子, 是药物相互作用 (DDI) 的核心。
转运体调节	$\mathcal{O}_{\text{transport}}$	调制- 输运型	调节药物跨膜转运的速率, 如P- 糖蛋白外排。	场景: 肿瘤细胞通过上调外排转运体产生耐药性。 逻辑: 这是一个可被其他药物调控的分布算子。
给药算子	$\mathcal{O}_{\text{dose}}$	扩张型	在特定时间点, $\mathcal{O}(S_{\text{body}}) = S_{\text{body}} \cup S_{\text{dose}}$ 。	场景: 静脉注射或口服给药。 逻辑: 这是向系统中引入药物的唯一来源。

第四部分：运算、动力学与药物相互作用

A6 (复合与结合律)

算子复合 ◦ 代表ADME过程在时间上的相继发生。

$$(\mathcal{O}_B \circ \mathcal{O}_A)(S) = \mathcal{O}_B(\mathcal{O}_A(S))$$

- 基本应用业务逻辑：
一个完整的口服药物“首过效应”过程可表示为：

$$S_{\text{systemic}} = (\mathcal{O}_{\text{distrib}} \circ \mathcal{O}_{\text{metab}} \circ \mathcal{O}_{\text{absorb}})(S_{\text{gut}})$$

这表示药物先从肠道吸收进入门静脉，随即在肝脏被部分代谢，剩余部分才进入体循环。

A7 (非交换性与药物相互作用)

用药顺序和时间间隔通常**不满足交换律**，这是DDI的核心。

$$\mathcal{O}_B \circ \mathcal{O}_A \neq \mathcal{O}_A \circ \mathcal{O}_B$$

定义**非交换度量** Δ_Φ 以量化DDI的强度：

$$\Delta_\Phi(\mathcal{O}_A, \mathcal{O}_B; S) := \sum_{\varphi \in \Phi} w_\varphi |\varphi((\mathcal{O}_B \circ \mathcal{O}_A)(S)) - \varphi((\mathcal{O}_A \circ \mathcal{O}_B)(S))|$$

• 基本应用业务逻辑:

- **场景**: 酶抑制剂与底物药物的给药顺序。
- **路径1 (先给抑制剂)**: $(\mathcal{O}_{\text{drug}} \circ \mathcal{O}_{\text{inhibitor}})(\text{System})$ - 酶被提前抑制，后续药物的代谢减慢，血药浓度升高。
- **路径2 (先给药物)**: $(\mathcal{O}_{\text{inhibitor}} \circ \mathcal{O}_{\text{drug}})(\text{System})$ - 药物先被部分代谢，之后酶才被抑制，血药浓度升高幅度较小。
- **结论**: 两种给药顺序导致的药物暴露量 (AUC) 完全不同。PKTM的非交换性精确捕捉了**药物相互作用 (DDI)**。

A8 (离散时间动力学与给药方案)

给定一个给药方案 $\mathcal{O} = (\mathcal{O}_{\text{dose}, t_1}, \dots, \mathcal{O}_{\text{dose}, t_n})$ ，状态的演化由算子序列决定。定义给药方案的**效能泛函**:

$$\mathcal{L}(\text{Path}) = \int w_{\text{eff}} C_{\text{target}}(t) dt - \int w_{\text{tox}} C_{\text{off-target}}(t) dt$$

优化给药方案即在剂量和频率约束下，最大化效能 \mathcal{L} 。

A9 (连续时间半群与PBPK方程)

若给药方式为持续输注，系统演化由强连续半群 $(T_t)_{t \geq 0} \subset \mathbb{D}$ 描述，其**生成元** \mathcal{G} 对应于经典PBPK模型中的常微分方程组。

第五部分：拟合、预测与系统分析

A10 (可逆性)

ADME过程本质上是热力学驱动的，通常是不可逆的（如代谢和排泄）。

A11 (正规形与等效方案)

引入重写规则以比较不同DDI场景的等效性。

- $\mathcal{O}_{\text{induce}} \circ \mathcal{O}_{\text{metab}} \Rightarrow \mathcal{O}_{\text{metab}}^\uparrow \circ \mathcal{O}_{\text{induce}}$ (酶诱导放大代谢速率)

第六部分：观测-拟合-预测闭环

A12 (探测算子与血样采集)

引入探测算子 $M: \mathcal{S} \rightarrow \mathcal{Y}$ ，它将真实的体内药物分布状态映射到可测量的血药浓度数据。

A13 (算子同定/参数拟合)

给定来自临床试验的血药浓度-时间数据 $\{M(S_{t_k})\}$ ，在参数化的算子类别 $\mathcal{O}(\Theta)$ 内，求解优化问题（如非线性最小二乘法）来拟合出最符合数据的个体化或群体药代动力学参数（如清除率CL, 分布容积Vd）。

$$\min_{\theta \in \Theta} \sum_k \|C_{\text{observed}}(t_k) - C_{\text{predicted}}(\mathcal{O}_\theta, t_k)\|_2^2$$

这个过程正是药代动力学建模的核心。

第七部分：关键推论与定量指标

T1 (首过效应的拓扑判据)

对于口服给药，若 $(\mathcal{O}_{\text{metab}} \circ \mathcal{O}_{\text{absorb}})$ 复合算子的作用显著，必然导致生物利用度 $F < 1$ 。

T2 (药物相互作用的可观测性)

若 $\Delta_\Phi(\mathcal{O}_A, \mathcal{O}_B; S_0) \neq 0$ (其中A为底物, B为调节剂)，则在临床上可观测到联用时A药物的AUC发生显著变化，这是DDI存在的直接证据。

T3 (线性/非线性动力学窗口)

存在一个剂量参数域 \mathcal{U} (低剂量/一级动力学区)，使得各种ADME过程近似满足线性叠加 ($[\mathcal{O}^{(a)}, \mathcal{O}^{(b)}] \approx 0$)。超出此“线性窗口”，则出现饱和现象，导致半衰期延长、AUC不成比例增加等强烈的非线性效应。

可计算的定量指标

- DDI 指数 (DDI Score):** $\text{NC}(\mathcal{O}_{\text{drug}}, \mathcal{O}_{\text{modifier}}; S)$
- 暴露风险 (Exposure Risk):** 与AUC和 C_{max} 相关的函数。
- 生物利用度 (Bioavailability):** $F = \frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{iv}}}$

第八部分：极简工作流（从定义到可计算）

- 构建空间与算子:** 定义隔室模型，并选择相应的ADME算子构建常微分方程组 (即生成元 \mathcal{G})。
- 数据采集:** 获取临床或临床前的血药浓度-时间数据。
- 参数拟合 (同定):** 使用A13，通过非线性回归软件（如NONMEM, Monolix）拟合数据，得到药代动力学参数 Θ 。
- 模拟与预测:** 使用拟合好的模型 $\mathcal{O}(\Theta)$ ，模拟不同给药方案下的血药浓度曲线，预测AUC, C_{max} , 半衰期等。
- DDI 评估:** 通过引入酶抑制/诱导等调制算子，并计算NC Score，预测联合用药的风险。

许可声明 (License)

Copyright (C) 2025 GaoZheng

本文档采用[知识共享-署名-非商业性使用-禁止演绎 4.0 国际许可协议 \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)进行许可。