

# 药代转运幺半群 (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幺半群 (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**  $(\sigma)$ -代数,  $(\mu)$  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  $\mathcal{C}$  的全幕集, 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  $\mathfrak{S}$** 。

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

#### • 数学释义:

- $\mathfrak{S}$  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  $S_1 \in \mathfrak{S}$  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  $S_2 \in \mathfrak{S}$  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  $(\Phi)$  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,  $\Phi = \{\varphi : \mathfrak{S} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}\}$ 。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  $\mathcal{G}$  中的状态集合。算子族  $\mathbb{O} \subseteq \text{End}(\mathcal{G})$  是所有保持  $\mathcal{G}$  结构的内映射  $\mathcal{O} : \mathcal{G} \rightarrow \mathcal{G}$ , 代表了所有 ADME 过程。

### 定义 2 (PKTM 元半群)

三元组  $((\mathbb{O}, \circ, \mathcal{I}))$  构成一个**元半群 (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  $\mathcal{O} \in \mathbb{O}$  和状态  $S \in \mathcal{G}$ , 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  $\Delta t$  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)

对于每个药代观测量  $\varphi \in \Phi$  (如血药浓度), 存在常数  $L_\varphi$ , 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。	<b>场景:</b> 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	$\mathcal{O}(S_{\text{lumen}}) = S_{\text{plasma}} \cup S_{\text{absorbed}}$ 。	<b>场景:</b> 口服药物后，药物从胃肠道进入血液。 <b>逻辑:</b> 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	$\mathcal{O}_{\text{distrib}}$	运输- 播散型	将 $S_{\text{plasma}}$ 的一部分转运至 $\bigcup_i S_{\text{tissue},i}$ 。	<b>场景:</b> 药物从血液进入肝脏、大脑等组织。 <b>逻辑:</b> 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	$S_{\text{parent}} \mapsto S_{\text{metabolite}}$ 。	<b>场景:</b> 肝脏中的CYP450酶将药物转化为代谢物。 <b>逻辑:</b> 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。	<b>场景:</b> 肾脏通过尿液清除药物，或肝脏通过胆汁清除药物。 <b>逻辑:</b> 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。	<b>场景:</b> 药物与血浆白蛋白结合。 <b>逻辑:</b> 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。	<b>场景:</b> 某种药物诱导了肝药酶，导致另一种药物的代谢加快。 <b>逻辑:</b> 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。	<b>场景:</b> 肿瘤细胞通过上调外排转运体产生耐药性。 <b>逻辑:</b> 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， $\mathcal{O}(S_{\text{body}}) = S_{\text{body}} \cup S_{\text{dose}}$ 。	<b>场景:</b> 静脉注射或口服给药。 <b>逻辑:</b> 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**  $\Delta_\Phi$  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  $(T_t)_{t \geq 0} \subset \mathbb{O}$  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  $\mathbb{O}(\Theta)$  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), 则在临幊上可观测到联用时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)

1. **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  $\mathcal{G}$ )。
2. **数据采集:** 获取临幊或临幊前的血药浓度-时间数据。
3. **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  $\Theta$ 。
4. **模拟与预测:** 使用拟合好的模型  $\mathbb{O}(\Theta)$ , 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。
5. **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。