

## Michaelis-Menten 消除动力学稳态特性的模拟研究

周怀梧、景荣荣、裘祖强 (浙江医科大学教学教研室, 杭州 310027)

**提要** 用文献报告的关于苯妥英的动力学参数, 作了128例多次给药下 Michaelis-Menten 消除动力学稳态特性的模拟研究, 验证了前文<sup>(5)</sup>提出的关于平均稳态浓度及其达到的时间和生物利用度的公式, 并获得由苯妥英的最小稳态浓度估计平均稳态浓度及最大稳态浓度的经验公式。

**关键词** 米氏消除动力学; 苯妥英; 药物动力学; 口服给药; 静脉内注射

在多次给药下, 呈 Michaelis-Menten 消除动力学(下称米氏型消除)的药物, 其药-时过程因非线性而难以作出数学描述。因此, 人们试图选取某一药物, 用计算机进行模拟研究, 借以了解此类动力学的稳态特性。大量研究证实<sup>(1)</sup>, 苯妥英是米氏型消除的一种典型药物, 故常取之作为模拟研究的对象<sup>(2-4)</sup>。我们在作理论探讨取得进展<sup>(5)</sup>的基础上, 以苯妥英为例, 进行计算机模拟研究, 主要有两个目的: 一是检验前文所得公式[1]、[3]、[7]及[12]的正确性; 二是寻找将理论公式用于拟订个体化剂量方案的方法。

## 方 法

模拟静脉给药基于如下数学模型<sup>(6)</sup>:

$$v_{mt} = C_0 - C + K_m \ln(C_0/C) \quad [1]$$

这是一室模型、一次快速 iv 剂量 D 时, 呈米氏型消除的药物, 其血药浓度 C 随时间 t 变化的微分方程的隐式解, 其中  $v_m$  为药物消除的理论最大速率,  $K_m$  为米氏常数,  $C_0 = D/V$ , 其中 V 为表观分布容积。假如各个动力学参数值都已知, 每间隔一段时间  $\tau$ , 重复 iv 一个剂量 D, 那末, 第 n 次 iv 前残留的血药浓度与第 n 次 iv 所产生的浓度  $C_0$  之和便是此次 iv 的初始浓度, 进而可按方程[1]推算第 n 次 iv 后各

个时刻 t 的血药浓度 C。我们采用的计算方法是比较有效的三阶迭代函数法<sup>(7)</sup>。当先后两次(比如第 m 次和第 m+1 次) iv 算得的初始浓度差的绝对值小于 5 ng/ml 时, 便认为血药浓度在前一次(即第 m 次)已达到了稳态, 记下达到稳态所需的时间  $t_{ss}$ (用  $m\tau$  表示), 最小稳态浓度  $C_{ss}^{min}$ , 最大稳态浓度  $C_{ss}^{max}$ , 并按梯形法则算得达到稳态后一个间隔时间内药-时曲线下的面积  $AUC_{0-\tau}$ , 以及按下式算得一个间隔时间内的平均稳态浓度  $\bar{C}_{ss}$ :

$$\bar{C}_{ss} = \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau} \quad [2]$$

模拟 po 给药基于如下数学模型<sup>(8)</sup>:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{k_a F D}{V} e^{-k_a t} - \frac{v_m C}{K_m + C} \quad [3]$$

这是描述具一级吸收、米氏型消除的一室模型中药-时关系的非线性微分方程, 其中  $k_a$  为一级吸收速率常数, F 为生物利用度, 其余符号的意义同前。假如方程[3]中各个参数值都已知, 每间隔一段时间  $\tau$ , 重复 po 一个剂量 D, 那末, 第 n-1 次 po 后的一个间隔时间结束时的残留血药浓度便是第 n 次给药的初始浓度(第 1 次给药的初始浓度为零), 用变步长(取 0.01 作为精度标准)的四阶龙格-库塔(Runge-Kutta)法<sup>(8)</sup>求方程[3]的数值解, 进而与静脉给药相仿地可得  $t_{ss}$ ( $\tau$  的倍数),  $C_{ss}^{min}$ ,  $C_{ss}^{max}$ ,  $t_{ss}^{max}$ ,  $AUC_{0-\tau}$  及  $\bar{C}_{ss}$ 。

模拟都是用自编程序在 APPLE-II 型微机上进行。有关苯妥英制剂的各种参数是综合了文献报告的结果<sup>(1)</sup>而确定的, V,  $v_m$  及  $K_m$  的取值范围分别定为 20-50 L, 0.3-1.2 mg/L·h 及 1.5-25 mg/L; F 为 0.95,  $k_a$  为 0.5/h。剂量方案由 D 和  $\tau$  组成, 为便于分析稳态特性与剂量方案的关系, D 和  $\tau$  的取值范围都适当扩

Tab 1. Simulation results for po & iv. (Dose = 100 mg,  $\tau = 8$  h,  $F = 0.95$ ,  $k_a = 0.5/h$ )

V (L)	$v_m$ [mg/(L·h)]	$K_m$ (mg/L)	Oral administration							Intravenous injection					
			$C_{ss}^{min}$ (mg/L)	$C_{ss}^{max}$ (mg/L)	$t_{ss}^{max}$ (h)	$t_{ss}$ (8 h)	$AUC_{0-\tau}$ (mg·h/L)	$\bar{C}_{ss}$ (mg/L)	$(\bar{C}_{ss})_T^\dagger$ (mg/L)	$C_{ss}^{min}$ (mg/L)	$C_{ss}^{max}$ (mg/L)	$t_{ss}$ (8 h)	$AUC_{0-\tau}$ (mg·h/L)	$\bar{C}_{ss}$ (mg/L)	$(\bar{C}_{ss})_T^\dagger$ (mg/L)
20	0.8	1.5	2.85	4.78	2.69	15	32.65	4.08	4.03	3.22	8.22	21	45.05	5.63	5.36
		10	25.50	27.45	2.74	102	214.02	26.75	26.85	33.12	38.11	150	284.39	35.55	35.71
		25	65.61	67.55	2.75	256	534.88	66.86	67.11	86.41	91.40	376	710.12	88.76	89.29
	1.2	1.5	0.47	2.27	2.47	4	12.31	1.54	1.42	0.24	5.24	3	17.67	2.21	1.63
		10	8.22	10.15	2.71	23	75.59	9.45	9.45	8.54	13.54	25	87.48	10.94	10.87
		25	22.33	24.27	2.74	56	188.59	23.57	23.61	24.70	29.70	64	216.98	27.12	27.17
30	1.1	23	11.71	13.01	2.80	36	100.34	12.54	12.56						
40	1.0	24	9.23	10.19	3.10	33	78.78	9.85	9.87						
50	0.3	1.5	4.68	5.46	3.00	46	41.45	5.18	5.23	6.44	8.43	75	59.26	7.41	7.50
		10								48.17	50.17	508	392.93	49.12	50.00
	0.8	1.5	0.24	0.93	2.59	3	5.13	0.64	0.62	0.11	2.11	2	6.52	0.81	0.68
		10	3.61	4.39	2.90	17	32.85	4.11	4.11	3.61	5.60	17	36.34	4.54	4.55
		25	9.75	10.52	3.00	41	81.98	10.25	10.28	10.35	12.35	43	90.40	11.30	11.36
	1.2	1.5	0.07	0.67	2.18	2	3.06	0.38	0.36	0.01	2.01	1	4.19	0.52	0.39
		10	1.93	2.69	2.85	9	19.29	2.41	2.41	1.75	3.75	9	21.18	2.65	2.63
		25	5.52	6.29	3.00	22	48.10	6.01	6.03	5.61	7.61	23	52.44	6.56	6.58

\* Calculation with formula [4] † Calculation with formula [5]

大, 前者为 50-350 mg, 后者为 8-48 h.

## 结 果

### 稳态浓度及其与剂量和给药间隔时间的关系

多次 iv 和 po 的模拟共作 128 例, 其中 iv 61 例, po 67 例. 表 1 给出临床常用的 po 剂量方案  $D = 100$  mg,  $\tau = 8$  h 的模拟结果, 为便于比较和分析, 相应的 iv 模拟结果一并列出.

表 1 中 po 和 iv 时的  $(\bar{C}_{ss})_T$  分别是按下列公式计算的平均稳态浓度<sup>(5)</sup>:

$$(\bar{C}_{ss})_T = \bar{C}_{ss}^{po} = \frac{FD(1 - e^{-K_a\tau})K_m}{\tau V v_m - FD(1 - e^{-K_a\tau})} \quad [4]$$

$$(\bar{C}_{ss})_T = \bar{C}_{ss}^{iv} = \frac{DK_m}{\tau V v_m - D} \quad [5]$$

由表 1 可见, 不论是 po 或 iv, 模拟所得的平均稳态浓度  $\bar{C}_{ss}$  与按公式 [4] 或 [5] 算得的平均稳态浓度  $(\bar{C}_{ss})_T$  都是非常接近的, 在我们所做的每一例模拟中都如此, 这表明公式 [4] 和 [5] 是正确的.

图 1 和图 2 分别显示剂量 D 和给药间隔时间  $\tau$  对平均稳态浓度  $\bar{C}_{ss}$  的影响. 图 1 表明,  $\bar{C}_{ss}$  随 D 的加大而上升, 但两者之间呈曲线关系; 与临床研究的结果一致<sup>(9-10)</sup>.  $\bar{C}_{ss}$  随  $\tau$  的延长而下降, 两者之间也是非线性关系.

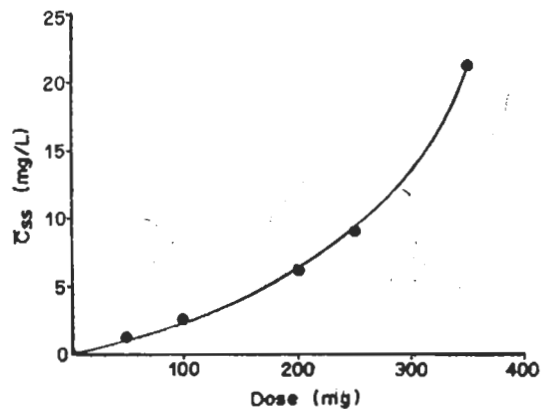


Fig 1. Relation between average plasma concentration at steady-state  $\bar{C}_{ss}$  and dose. ( $V = 50$  L,  $v_m = 1.2$  mg/L·h,  $K_m = 10$  mg/L,  $\tau = 8$  h,  $F = 0.95$ ,  $k_a = 0.5/h$ )

Tab 2. The time required to reach steady-state following oral administration: comparison of the results simulated and calculated. ( $F=0.95$ ,  $k_a=0.5/h$ ,  $V=50 L$ ,  $\tau=8 h$ )

D (mg)	$v_m$ (mg/L·h)	$K_m$ (mg/L)	$\bar{C}_{ss}$ (mg/L)	$f_{ss}$	Simulation (8 h)	$t_{ss}$ Calculation (h)
50	0.3	1.5	0.95	0.93	4	31.3
50	1.2	10	1.07	0.95	4	30.2
100	0.8	10	4.11	0.91	7	54.4
100	1.2	10	2.41	0.92	4	30.3
200	0.8	1.5	2.16	0.96	3	29.6
200	1.2	1.5	1.04	0.98	1	12.2

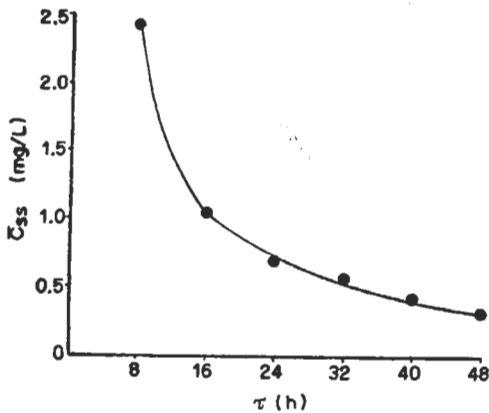


Fig 2. Relation between average plasma concentration at steady-state  $\bar{C}_{ss}$  and dosing interval. ( $V=50 L$ ,  $v_m=1.2 mg/L \cdot h$ ,  $K_m=10 mg/L$ ,  $F=0.95$ ,  $k_a=0.5/h$ ,  $D=100 mg$ )

**达到稳态的时间** 在多次 iv 和 po 给药下, 达到平均稳态浓度的一定分数  $f_{ss}$  所需要的时间  $t_{ss}^{iv}$  和  $t_{ss}^{po}$ , 我们曾推出下列公式<sup>(5)</sup>:

$$t_{ss}^{iv} = \frac{f_{ss} \bar{C}_{ss}^{iv}}{[D/(\tau V)] - v_m} - \frac{K_m v_m}{\{[D/(\tau V)] - v_m\}^2} \cdot \ln(1 - f_{ss}) \quad [6]$$

$$t_{ss}^{po} = \frac{f_{ss} \bar{C}_{ss}^{po}}{[FD(1 - e^{-k_a \tau})/(\tau V)] - v_m} - \frac{K_m v_m}{\{[FD(1 - e^{-k_a \tau})/(\tau V)] - v_m\}^2} \cdot \ln(1 - f_{ss}) \quad [7]$$

模拟试验表明, 这两个公式也是正确的。表 2 列出 po 给药的部分研究结果, 可见模拟与计算结果的差值都不超过一个给药间隔时间 (8 h)。

Tab 3. Variation of AUC ratio at steady-state with  $\tau$  ( $D=100 mg$ ,  $V=50 L$ ,  $v_m=1.2 mg/L \cdot h$ ,  $K_m=10 mg/L$ ,  $k_a=0.5/h$ )

$\tau$	$AUC_{0-\tau}^{po}$	$AUC_{0-\tau}^{iv}$	$AUC_{0-\tau}^{po} / AUC_{0-\tau}^{iv}$
8	19.29	21.18	0.91
16	17.73	19.01	0.93
32	17.15	18.41	0.93
48	17.18	18.35	0.94

**生物利用度** 在线性、一室模型的情况下, 生物利用度  $F$  可按下式计算:

$$F = AUC_{0-\tau}^{po} / AUC_{0-\tau}^{iv} \quad [8]$$

但是, 将表 1 中 po 和 iv 对应的  $AUC_{0-\tau}$  值代入 [8] 式右端, 算得的面积比在 0.70-0.92 之间, 都小于  $F$  的预定值 0.95。然而, 模拟还表明, 在同样的条件下, 随着  $\tau$  的延长, 这种面积比将愈来愈趋近于  $F$  的真值。表 3 给出了模拟的一个实例。对于这一现象, 前文曾作了理论分析<sup>(5)</sup>。

**最小稳态浓度与平均稳态浓度和最大稳态浓度的关系** 最小稳态浓度  $C_{ss}^{min}$  临床上容易测得, 为了能借它来推算平均稳态浓度  $\bar{C}_{ss}$  和最大稳态浓度  $C_{ss}^{max}$ , 我们从模拟数据的分析中发现:  $\bar{C}_{ss}$  (或  $C_{ss}^{max}$ ) 与  $C_{ss}^{min}$  之间的关系, 可用如下形式的二元线性方程来表示:

$$\bar{C}_{ss} \text{ (或 } C_{ss}^{max}) = AC_{ss}^{min} + B(D/\tau) + E \quad [9]$$

其中  $A$ 、 $B$ 、 $E$  为常数,  $D/\tau$  表示给药速率, 由

剂量方案所决定。由模拟 po 给药所得 50 对 ( $\bar{C}_{SS}$ ,  $C_{SS}^{min}$ ) 数据 (图 3), 作最小二乘拟合, 得

$$\bar{C}_{SS} = 1.012C_{SS}^{min} + 0.057(D/\tau) - 0.039 \quad [10]$$

(复相关系数  $R = 0.9969$ )

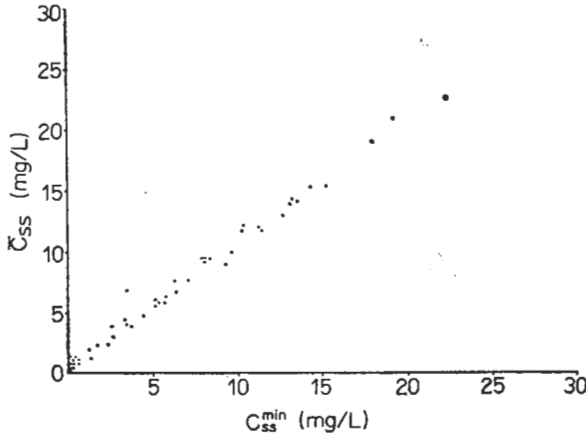


Fig 3. Relation between average plasma concentration  $\bar{C}_{SS}$  and minimal plasma concentration  $C_{SS}^{min}$  at steady-state following oral administration of phenytoin. ( $D$ : 50–350 mg,  $\tau$ : 8 or 12 h)

为了检验经验公式[10], 另作 10 个模拟试验, 结果见表 4。显然, 预测准确度是高的, 残差平方和仅 0.63。

Tab 4. The average plasma concentrations at steady-state: comparison of the results simulated and calculated.

D (mg)	$\tau$ (h)	$C_{SS}^{min}$ (mg/L)	$\bar{C}_{SS}$ (mg/L)	$(\bar{C}_{SS})_T^*$ (mg/L)
50	8	5.74	6.15	6.13
50	8	6.23	6.65	6.62
100	8	11.71	12.54	12.52
100	8	9.23	10.02	10.01
200	8	16.68	17.86	18.27
200	8	11.85	12.85	13.38
250	12	13.44	15.00	14.75
250	12	8.67	10.22	9.92
350	12	7.20	8.74	8.91
350	12	13.14	14.96	14.92
Sum of squares of residues				0.63

\*  $(\bar{C}_{SS})_T$  are calculated by eq. [10]

相仿地, 由 50 组 po 数据, 求得  $C_{SS}^{max}$  与  $C_{SS}^{min}$  之间的如下经验方程:

$$C_{SS}^{max} = 1.013 C_{SS}^{min} + 0.092(D/\tau) - 0.035$$

[11]

(复相关系数  $R = 0.9920$ )

## 讨 论

同一剂量的苯妥英在不同病人所产生的血药浓度可有几倍乃至几十倍的差异<sup>(1)</sup>。本研究也证实了这一点。从临床常用的口服剂量方案  $D = 100 \text{ mg}$ ,  $\tau = 8 \text{ h}$  的 15 个模拟结果 (表 1) 来看, 平均稳态浓度的范围为 0.38–66.86 mg/L, 上限是下限的 176 倍。如以通常所说苯妥英的安全有效治疗范围 10–20 mg/L 来分析, 那末, 这 15 个模拟病例中有 9 例不能获得有效治疗, 同时有 3 例将发生严重的毒性反应, 充分显示了实施个体化给药的必要性。

拟订个体化剂量方案的关键在于足够准确地估计药物在病人个体的动力学参数。同时, 临床上为测定参数所必需采集的血样应尽可能地少。为此, 我们在前文中提出了如下公式<sup>(5)</sup>:

$$D = \frac{\tau Q \bar{C}_{SS}}{K_m + \bar{C}_{SS}} \quad [12]$$

其中参数  $Q$  和  $K_m$  可从两个试验剂量 ( $D_1$  和  $D_2$ ) 及相应的平均稳态浓度 ( $\bar{C}_{SS1}$  和  $\bar{C}_{SS2}$ ) 算得。然而, 直接测定  $\bar{C}_{SS1}$  和  $\bar{C}_{SS2}$  值需要在一个给药间隔时间内采集多个血样, 利用本文报告的 [10] 式 (po 时), 只要准确地测定一个最小稳态浓度  $C_{SS}^{min}$  (稳态期间, 在一个给药间隔时间结束时测定) 便可足够准确地估计  $\bar{C}_{SS}$ , 于是, 对于两个试验剂量, 原则上只要测定两次便可估计  $\bar{C}_{SS1}$  和  $\bar{C}_{SS2}$ , 进而求得  $Q$  和  $K_m$  的值。最后, 将预定的有效治疗水平作为 [12] 式中的  $\bar{C}_{SS}$  值, 便可确定该病人所需的治疗剂量  $D$ 。

由最小稳态浓度  $C_{SS}^{min}$  估计最大稳态浓度  $C_{SS}^{max}$  的经验公式 [11] (po 时), 在拟订剂量方案时也是有用的, 因为据此可预计最高血药浓

度是否维持在安全范围内。

应该注意,象通常的经验公式一样, [10] 和 [11] 式仅适用于本文报告的条件下的苯妥英制剂, 如果条件明显改变 (比如  $F$  和  $k_e$  值分别与 0.95 和 0.5 相差较大), 或对于其他呈米氏型消除的药物, 可通过模拟研究建立相应的经验公式。

必须指出, 在同一给药方案下, 达到稳态的时间可有极大的差别, 由表 1 可见, 按  $D = 100 \text{ mg}$ ,  $\tau = 8 \text{ h}$  的方案给药, 有的病例在 16 h (即  $2\tau$ ) 内即可达到稳态, 有的病例则需 85 d (256  $\tau$ ) 才能达到稳态。我们在 po 模拟中遇到, 在  $V = 20 \text{ L}$ ,  $v_m = 0.3 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ ,  $K_m = 1.5 \text{ mg/L}$ ,  $D = 50 \text{ mg}$ ,  $\tau = 8 \text{ h}$  的情况下, 经过 495  $\tau$  (相当于 165 d) 仍未达到稳态, 究其原因, 似是由于在一个间隔时间内吸收的药量  $FD(1 - e^{-k_e\tau}) = 46.63 \text{ mg}$ , 相当接近于在此时间内可消除的最大药量  $\tau V v_m = 48 \text{ mg}$ 。在 iv 模拟中, 遇到同样的情况, 例如, 在  $V = 20 \text{ L}$ ,  $v_m = 0.3 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ ,  $K_m = 25 \text{ mg/L}$ ,  $D = 100 \text{ mg}$ ,  $\tau = 8 \text{ h}$  的情况下, 经过 1000  $\tau$  (相当于 333.3 d) “体内”药物仍在不断地蓄积, 此时模拟的血药浓度已高达 2692.15 mg/L。原因在于一个间隔时间内可消除的最大药量  $\tau V v_m = 48 \text{ mg}$ , 远小于 iv 药量  $D = 100 \text{ mg}$ 。由此可见, 对于最大消除能力 ( $V v_m$  值) 小的病人, 按常规剂量方案治疗, 很容易发生毒性反应。

Sawchuk 和 Rector<sup>(4)</sup> 在关于苯妥英的 po 模拟研究中采用了下列假设:

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Nov; 7 (6) : 483-488

## A simulation study on characteristics in a steady-state for Michaelis-Menten elimination kinetics

ZHOU Huai-wu, JING Rong-rong, QIU Zu-qiang

(Division of Mathematics, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310027)

**ABSTRACT** Using the pharmacokinetic parameters of phenytoin reported in litera-

$$C_{SS}^{\max} - C_{SS}^{\min} = FD/V$$

即认为稳态血药浓度的波动范围仅由  $F$ 、 $D$  及  $V$  所决定。我们的模拟表明这一假设不能成立, 根据表 1 的数据即可验证。这可能与在米氏型消除的情况下对稳态浓度作出贡献的不是全部可吸收的药量  $FD$ , 仅是在一个间隔时间内实际所吸收的药量  $FD(1 - e^{-k_e\tau})$  有关<sup>(6)</sup>。本文 [11] 式实质上就是反映这种关系的经验公式。

## 参 考 文 献

- 1 周怀梧. 苯妥英的动力学特性. 浙江药学 1986; 3(1): 31
- 2 Ludden TM, Allen JP, Schneider LW, Stavchansky SA. Rate of phenytoin accumulation in man: A simulation study. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 399
- 3 Wagner JG. Time to reach steady-state and prediction of steady-state concentrations for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics. *Ibid* 1978; 6: 209
- 4 Sawchuk RJ, Rector TS. Steady-state plasma concentrations as a function of the absorption rate and dosing interval for drugs exhibiting concentration-dependent clearance: Consequences for phenytoin therapy. *Ibid* 1979; 7: 543
- 5 周怀梧. Michaelis-Menten 型消除动力学平均稳态特性的数学研究. 中国药理学报 1986; 7: 385
- 6 周怀梧. 数理医药学. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1983; 150-3
- 7 曹志浩、张玉德、李瑞遐. 矩阵计算和方程求根. 第 1 版. 北京: 人民教育出版社, 1979; 227-9
- 8 易大义、蒋叔豪、李有法. 数值方法. 第 1 版. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1984; 350-60

ture, we have studied the characteristics in a steady-state for Michaelis-Menten

elimination kinetics following multiple doses of a drug in 128 hypothetical cases through computer simulation. We verified the formulas about average plasma concentrations at the steady-state, the time to reach steady-state, and bioavailability proposed in previous article<sup>(5)</sup>. We obtained the empirical formulas to estimate average plasma concentration or maximal plasma

concentration in a steady-state from minimal plasma steady-state concentration for the phenytoin. See eq. [10-13].

**KEY WORDS** phenytoin; Michaelis-Menten elimination kinetics; pharmacokinetics; oral administration; intravenous injection

\* \* \* \* \*