

疫系的同志帮助。本文英文摘要经重庆医科大学药理教研室郑明祺教授、本所罗泽渊、齐尚斌副研究员审阅。

REFERENCES

- 1 Sera SC, Shibuye CZ. Esculetin dimethyl, a constituent of the fruit of *Artemisia capillaris*. *J Agr Chem Soc Jpn* 1930; 6 : 600
- 2 Wan YD, He GX, Zang QZ, Liu HM. Studies on radioprotective action of 6,7-dimethoxycoumarin. *Chin J Radiol Med Prot* 1988; 8 : 94
- 3 Wan YD, Liu JZ, Xu JH. Studies on preventive effect of 6,7-dimethoxycoumarin for rats subjected to whole-body single γ -irradiation. *Nucl Tech* 1989; 12 : 121
- 4 Wan YD, Xu JH. The detoxication of mechlorethamine hydrochloride by 6,7-dimethoxycoumarin. *Chin J Cancer* 1988; 7 : 91
- 5 Wan YD, He GX, Hu JY. Antipyretic action of 6,7-dimethoxycoumarin, a constituent of *Artemisia capillaris*. *Chin Pharm Bull* 1987; 22 : 590
- 6 万尧德、何光星. 茵陈素的中心抑制作用. *中成药研究* 1987; (9) : 45
- 7 山原健二、松田久司、沢田德之助、藤村 一、壬生寛之. 茵陈蒿および coumarin 誘導体の生理活性, 特に镇痛および 抗炎症作用について. *漢方研究* 1980; 107 : 411
- 8 Finney DJ. *Probit analysis*. 2nd ed. London: Cambridge Univ Press, 1952 : 236-45
- 9 Hsu B, Chang SY, Cheng JT, et al. Studies on the sensitivity of several tumour models in screen of anticancer agents. *Kexue Tongbao* 1975; 20 : 242
- 10 Camerone EHD, Scarisbrick JJ. The determination of corticosterone concentration in rat plasma by competitive protein binding analysis. *J Steroid Biochem* 1973; 4 : 577
- 11 Schneider WC. Phosphorus compounds in animal tissues III. A comparison of methods for the estimation of nucleic acids. *J Biol Chem* 1964; 164 : 747
- 12 Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; 14 : 213

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan, 11 (1) : 85-88

米氏消除型总体药物动力学程序

吕 明、周怀梧、宋继芬 (浙江医科大学医学生物数学教研室, 杭州 310006, 中国)

Population kinetic program for Michaelis-Menten elimination

LÜ Ming, ZHOU Huai-Wu, SONG Ji-Feng¹
(Division of Biomathematics, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT The microcomputer program, PKPME (population kinetic program for Michaelis-Menten elimination), is presented to estimating population pharmacokinetic parameters of drug obeying Michaelis-Menten kinetics and predicting individual pharmacokinetic parameters. A data set consisting of 69 steady-state phenytoin concentration-dosage pairs from 44 out-patients was analyzed with the present program. Five population

kinetic parameters and their standard deviations were given by PKPME. The capability predicting individual phenytoin dosage was assessed by the retrospective analysis of data of 44 patients and the prospective analysis of 15 patients. A good correlation existed between predicting dose and actual dose. Population correlation coefficient was equal to 0.99 at $P=0.05$.

KEY WORDS pharmacokinetics, software, phenytoin

摘要 PKPME是米氏消除型总体药物动力学微机程序。可用于估计总体药动学参数和预测个体药动学参数。分析了44位门诊癫痫病人69对苯妥英稳态浓度-剂量数据, 得出苯妥英总体药动学参数及其估计的标准差。对PKPME预测个体苯妥英剂量的能力分别作了44位病人的回顾性检验和15位新病人的前瞻性检验, 取得满意结果, 总体 $r=0.99$ 。

Received 1988 Oct 10 Accepted 1989 Apr 5

¹ The Second Affiliated Hospital, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310009, China

关键词 药物动力学; 软件; 苯妥英

总体药物动力学 (population pharmacokinetics) 是国际上近年发展起来的药物动力学新分支, 它主要研究药动学过程中存在的个体差异及其分布特征。自 Sheiner 等首次提出 NONMEM 模型 (NONlinear Mixed-Effect Model)⁽¹⁾ 并研制成功 NONMEM 程序后, 总体药动学被成功地应用于许多药物的临床常规检测数据的回顾性分析, 显示了良好的发展前景。本文根据总体药动学思想^(1,2), 编制出米氏消除型总体药动学微机程序 (PKPME, population kinetic program for Michaelis-Menten elimination), 将它应用于门诊癫痫病人苯妥英的总体药物动力学参数估计和个体药物动力学参数预测。

METHODS

数学模型 总体药动学研究首先要求估计药动学参数在所研究总体中的分布特征:

1) 总体平均动力学参数, 表示参数的中心趋向; 2) 随机的个体间变异性参数, 衡量参数的个体间差异大小; 3) 随机的个体内变异性参数, 衡量模型预测值和观测值之间的剩余误差, 是由药动学参数在个体内的时间变异性, 血浓度分析误差, 剂量标示误差, 以及模型不精确等因素所引起的总误差。

我们假定研究的总体由 M 个服用苯妥英的癫痫病人组成, 第 J 位病人共有 N_j 对剂量 R -稳态浓度 $C_{p,ss}$ 数据, 那么, 对第 J 位病人服用第 I 个剂量, 经足够长的时间后达到稳态水平, 根据 Michaelis-Menten 消除动力学, 有

$$R_{ij} = V_{mj} C_{p,ss,ij} / (K_{mj} + C_{p,ss,ij}) \quad [1]$$

式中 R_{ij} 为第 J 位病人第 I 个按体重校正的剂量 (mg/(kg·d)), V_{mj} 为第 J 位病人的最大消除速率常数 (mg/(kg·d)), $C_{p,ss,ij}$ 是相应的稳态苯妥英血浓度 ($\mu\text{g/ml}$), K_{mj} 为第 J 位病人的 Michaelis 常数 ($\mu\text{g/ml}$)。假定 K_{mj} 和 V_{mj} 在个体时是不变的, 且苯妥英的生物利用

度为 1。

考虑到观测值和模型预测值之间的剩余误差, 即随机的个体内变异性, 则有

$$R_{ij} = R_{ij}^* + \varepsilon_{ij} \quad [2]$$

式中 R_{ij}^* 为剂量的观测值, R_{ij} 是按模型 [1] 的计算值, ε_{ij} 为两者的剩余误差。

设剂量观测值 R_{ij}^* 服从期望为 $E_j(\theta, \Omega, \Sigma)$, 协方差为 $C_j(\theta, \Omega, \Sigma)$ 的多元正态分布, 由多元正态分布密度函数可得出估计总体药动学参数的目标函数

$$O(\theta, \Omega, \Sigma) = \sum_{j=1}^M [\text{Ln det}[C_j(\theta, \Omega, \Sigma)] + [R_{ij}^* - E_j(\theta, \Omega, \Sigma)] [C_j(\theta, \Omega, \Sigma)]^{-1} [R_{ij}^* - E_j(\theta, \Omega, \Sigma)]] \quad [3]$$

式中 “det”, “/” 和 “ -1 ” 分别表示矩阵的行列式、转置和逆矩阵, θ 为总体平均动力学参数 V_m, K_m ; Ω 为个体间变异性参数 $\sigma_{V_m}^2, \sigma_{K_m}^2$; Σ 为个体内变异性参数 σ_ε^2 。

[3] 式与 Sheiner 提出的 NONMEM 模型等价。使 $O(\theta, \Omega, \Sigma)$ 达到极小值, 便得总体参数的极大似然估计。

计算出苯妥英总体参数后, 就可用 Bayes 反馈法⁽³⁾ 估计其个体参数: 此法系基于 Bayes 原理, 综合参数的先验分布 (总体药动学参数) 和样本信息 (剂量-稳态浓度数据), 得出个体的药动学参数估计。Bayes 反馈法的目标函数为

$$O(\hat{V}_m, \hat{K}_m) = [W_1(\hat{V}_m - V_m)]^2 + [W_2(\hat{K}_m - K_m)]^2 + \sum_{i=1}^N [W_3(\hat{R}_i - R_i)]^2 \quad [4]$$

式中 V_m, K_m 代表总体平均动力学参数; \hat{V}_m, \hat{K}_m 是个体参数估计值; R_i 为个体第 I 个剂量的观测值; N 是剂量-稳态浓度对的数目; \hat{R}_i 为当前估计 \hat{V}_m, \hat{K}_m 下的剂量计算值; 权重系数 W_1, W_2, W_3 分别是 $\sigma_{V_m}, \sigma_{K_m}, \sigma_\varepsilon$ 的倒数。

程序简介 PKPME 以 BASIC 语言编写, 并已在 IBM-PC 和 APPLE-II 微机上通过。该程序包括总体参数子程序和 Bayes 反馈子程序。

当用总体参数子程序时，首先在 DATA 语句中读入稳态浓度($\mu\text{g/ml}$) - 剂量($\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)数据，由两步法(two-stage method)计算出迭代初值，或由键盘输入初值，在总体参数不小于 0 的线性约束下，用线性化牛顿方法迭代至[3]式达到极小值，从而得出总体参数估计值 V_m 、 K_m 、 σ_{vm} 、 σ_{km} 、 σ_c 及其标准误差。

关于 Bayes 反馈法的目标函数 $O(\hat{V}_m, \hat{K}_m)$ 的最优解，我们采用了组合变尺度方法。当用 Bayes 反馈子程序时，只要输入总体参数估计值和个体的稳态浓度-剂量数据，即可在几秒至几十秒内输出个体参数估计 \hat{V}_m 、 \hat{K}_m 。

RESULTS

苯妥英总体参数估计 本文收集了浙江医科大学附属二院神经内科门诊癫痫病人在 1987-1988 年的一批苯妥英血浓度常规检测数据，共 44 人，69 对剂量-稳态浓度数据 (参见 Fig 1)。

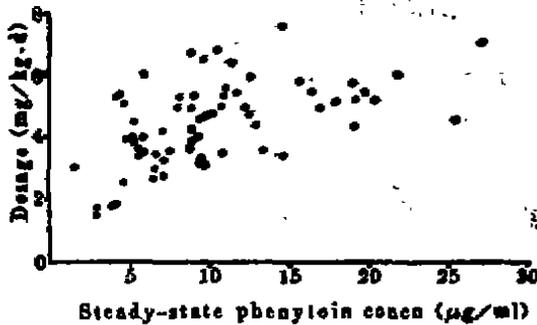


Fig 1. Data of 69 steady-state phenytoin concentration-dosage pairs from 44 patients.

将以上数据输入 PKPME 程序，其运算结果列于 Tab 1 第一列。

个体参数预测 估得总体药动学参数后，利用 Bayes 反馈子程序，只需一个数据点就可得出病人的苯妥英药动学参数值，供苯妥英个体化给药方案的拟订。为了衡量 Bayes 反馈子程序的预测能力，本文比较了根据参数估计值计算的预测剂量和实际服用剂量，分别用回顾性检验(即回代)和前瞻性检验两种方法评价。

Tab 1. Phenytoin population pharmacokinetic parameters from 2 populations.

| | Population of this article (By PKPME) | Population of Sheiner's (By NONMEM) |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Constitution of population ($\bar{x} \pm \text{SD}$) | | |
| Patients(male) | 44(29) | 32(19) |
| Age (yr) | 26 \pm 9(10-58) | 44 \pm 16(22-78) |
| Weight (kg) | 57 \pm 9(25-77) | 70 \pm 8(55-86) |
| Steady-state concn dose pairs | 69 | 75 |
| Estimate (SD) of parameter | | |
| $V_m(\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}))$ | 7.64 (2.32) | 7.22 (1.41) |
| $K_m(\mu\text{g/ml})$ | 6.53 (5.44) | 4.44 (2.26) |
| $\delta_{vm}(\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}))$ | 0.80 (1.92) | 1.72 (1.24) |
| $\delta_{km}(\mu\text{g/ml})$ | 3.14 (3.32) | 2.40 (2.15) |
| $\delta_c(\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}))$ | 0.312(0.35) | 0.250(0.19) |

1 回顾性检验 将以上 44 位病人的数据输入 Bayes 反馈子程序，得出各自个体参数，比较预测剂量和观测值。结果见 Fig 2(A)。

作总体相关系数检验：

解消假设 $H_0: \rho = 0.99$,

可以算得统计量为 $Z' = 1.36$,

它小于临界值 $Z'_{0.05} = 1.96$ ，所以不能拒绝解消假设，可认为总体相关系数 $\rho = 0.99$ ，预测值与实测值相关性良好。

2 前瞻性检验 本文对 15 位病人数据作了前瞻性检验，其中 6 名是未进入总体参数估

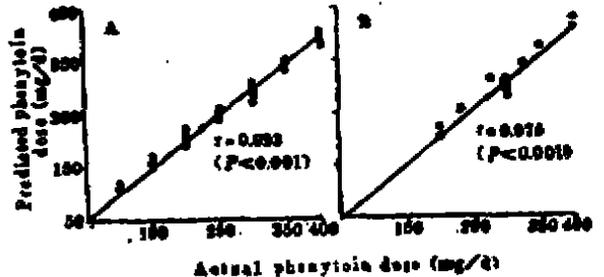


Fig 2. (A) Retrospective analysis of data of 44 patients. Mean predicted error = -2 mg/d, Root square predicted error = 10 mg/d. (B) prospective analysis of data of 15 patients. Mean predicted error = -4 mg/d, Root square predicted error = 15 mg/d. The lines of identity are shown.

计的浙医二院病人, 另9名为文献报道病人⁽⁴⁾。除有两名浙医二院病人有两个数据点用于 Bayes 反馈子程序估计个体参数外, 其余均只有一个数据点。用[1]式预测下一次剂量, 预测结果见 Fig 2(B)。

作总体相关系数检验:

解消假设 $H_0: \rho = 0.99$

可以算得统计量为 $Z = 1.72$

故可接受 $\rho = 0.99$ 的假设, 即与上述结论一致。

DISCUSSION

总体参数比较 Tab 1 列出了本文研究的结果和 Sheiner 等报道的结果⁽²⁾。应该强调, 两者的数据来源不同, 因而得出的估计值自然会有差异。

从 Tab 1 可以看出, 除 K_m 外, 其余的参数值均比较接近, 虽然两总体的平均体重的差别较大, 分别为 57 和 70 kg, 但经体重校正的最大消除速率常数 V_m 比较接近, 从一个侧面反映了体重和 V_m 关系较大。而对 K_m 值来说, 本文研究的总体大于 Sheiner 研究的总体, 一个可能的原因是本文研究的总体多数病人合并其它抗癫痫药如卡马西平(carbamazepine)、氯硝西泮(clonazepam)等, 而且多数病人已服用苯妥英多年, 诱导了肝药酶活性, 代谢能力提高; 另一个可能的原因是 K_m 值存在种族差异, 有报道日本人的 K_m 值低于德国人和英国人⁽⁶⁾。

个体间变异性参数 研究表明, 个体间变异性参数值的降低, 有利于提高总体参数估计的线性化近似程度和个体参数的预测精度, Sheiner 等^(6,7) 在其研究中引入了固定效应参数(fixed-effect parameter), 如年龄、身高、体重等, 以降低个体间变异性参数的量值。但从目前的研究情况看, 降低幅度不大, 因为这些参数的引入, 本身就带入了的一部分误差, 所

以尚有待于寻找相关性好的指标, 特别是较好的肝药酶活性指标。

临床应用 由于苯妥英服从非线性药物动力学, 有效血浓度范围狭窄, 个体差异大, 给临床制定最佳给药剂量和调整剂量方案带来了困难。虽然一些研究者提出了多种简化公式和诺模图, 但因要求稳态浓度数据点太多, 预测精度差而无法推广。PKPME 程序较好地解决了这一问题, 它充分利用总体信息, 减少了采样次数(一个或一个以上数据点即可), 数据收集于常规检测中, 不影响治疗进程, 易于为病人所接受, 给医院开展临床药物动力学研究和拟订个体化给药方案带来了便利。

致谢 浙江医科大学附属第二医院张扬达教授、王佩珍医师、周宏民药师和本室吴建军老师帮助和指导数据收集和处理。

REFERENCES

- 1 Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinetics Biopharm* 1980; 8 : 553
- 2 Vozeh S, Muir KT, Sheiner LB, Follath F. Predicting individual phenytoin dosage. *Ibid* 1981; 9 : 131
- 3 Toscano JP, Jameson JP. Comparison of four single-point phenytoin dosage prediction techniques using computer-simulated pharmacokinetic values. *Clin Pharm* 1986; 5 : 396
- 4 Wu LW, Mo BS, Wang YH, Du JB, Li J, Chen WQ. Therapeutic drug monitoring (TDM) of phenytoin. *Natl Med J China* 1986; 66 : 129
- 5 Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, et al. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinetics* 1983; 8 : 355
- 6 Sheiner LB, Grasela TH. Experience with NONMEM: analysis of routine phenytoin clinical pharmacokinetic data. *Drug Metab Rev* 1984; 15 : 293