

非血管途径用药以实测血药最大浓度为约束条件的曲线拟合

张文贵 (中国科学院计算中心, 北京 100080, 中国)

Curve fitting taken maximum observed blood drug concentration as restricted condition for drug administered by non-vascular route

ZHANG Wen-Gui (Computing Center, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

ABSTRACT When using classical method to make curve fittings of blood drug concentration-time data for drugs administered by non-vascular route (for example, po or im), a considerable difference between maximal values of calculated and observed blood drug concentrations is often seen. The calculated value is often much lower than the observed one. In this paper, a least square method with restricted condition is suggested for solving this problem. Practical calculations confirm that this method solves the problem better.

KEY WORDS pharmacokinetics; oral administration; intramuscular injections

摘要 对口服或肌肉注射等非血管途径用药的实测血药浓度-时间数据, 用现今广泛使用的方法去拟合, 得到的血药浓度最大值的理论值(或称计算值)与实测的最大值常有较大差别, 往往比实测值低很多. 本文提出解决这个问题的一种方法, 经对多例实测数据计算证实, 该法较好的解决了这一问题.

关键词 药物动力学; 口服投药; 肌肉内注射

以非血管途径用药的线性房室模型的血药浓度-时间关系式, 用传统的最小二乘法, 拟合实测的血药浓度-时间数据时, 常常发现血药浓度最大值的理论值比实测值低很多. 药物动力学研究的重要应用之一是预报用药后的血药浓度及指导临床用药方案的制定, 因此, 如果血药浓度最大值的预报值与实测值相差太大, 是很难令人接受的. 如何解决这一问

题, 一直是人们较为关心和迫切希望得到解决的问题.

本文提出用带约束条件的最小二乘法, 拟合实测的血药浓度-时间数据, 较好地解决了上述问题, 这已经对多例实测数据的计算得到了证实.

METHODS

记非血管途径用药线性房室模型的血药浓度-时间关系式为

$$C = f(t, \theta_m) \quad [1]$$

式中 C 是血药浓度, t 是时间, θ_m 是由 m 个药物动力学参数组成的向量.

假设非血管途径用药后, 测得血药浓度-时间数据

t	t_1	t_2	...	t_p	...	t_n
C	C_1	C_2	...	C_p	...	C_n

其中 C_p 是血药浓度最大值, t_p 是对应的时间.

假设要求血药浓度在时刻 t_p 的计算值, $C_p^* = f(t_p, \theta_m)$ 与实测值 C_p 的相对误差的绝对值, $|(C_p - C_p^*) / C_p|$, 小于或等于事先指定的 ε . 将其视为约束条件, 则带约束条件的最小二乘法就是在满足

$$|(C_p - f(t_p, \theta_m)) / C_p| \leq \varepsilon \quad [2]$$

的条件下, 使

$$\sum_{i=1}^n W_i [C_i - f(t_i, \theta_m)]^2$$

达到极小. 式中 W_i 是权因子.

由式[2]可得

$$(1-\varepsilon)C_p \leq f(t_p, \theta_m) \leq (1+\varepsilon)C_p$$

为方便计, 不妨假设要求

$$f(t_p, \theta_m) = \delta C_p \quad [3]$$

Received 1990 Dec 3

Accepted 1991 May 18

式中 δ 满足 $1 - \epsilon \leq \delta \leq 1 + \epsilon$.

由式[3]可将 m 个药物动力学参数中的一个, 例如 θ^* , 表示为 t_p , δC_p , 及除 θ^* 之外的其余 $m-1$ 个药物动力学参数的函数, 记为

$$\theta^* = g(t_p, \delta C_p, \theta_{m-1}) \quad [4]$$

将式[1]右端函数 $f(t, \theta_m)$ 中的 θ^* 用式[4]代替, 并取定 δ , 得到血药浓度 C 与时间 t 及除 θ^* 之外的其余 $m-1$ 个药物动力学参数的函数关系, 记为

$$C = h(t, \theta_{m-1}) \quad [5]$$

然后通过要求

$$\sum_{i=1}^n W_i [C_i - h(t_i, \theta_{m-1})]^2$$

达到极小, 求得除 θ^* 之外的其余 $m-1$ 个药物动力学参数, 进而由式[4]求出另一个药物动力学参数 θ^* , 按如此求得的药物动力学参数计算, 即可保证在时刻 t_p 的血药浓度的计算值 $f(t_p, \theta_m)$ 等于 δC_p . 因此, 当取 $\delta=1$ 时, 在时刻 t_p 的血药浓度的计算值将等于实测值 C_p ; 当取 $\delta=0.95$ 时, 在时刻 t_p 的血药浓度的计算值将比实测值低 5%, 即计算值与实测值的相对误差为 5%.

本文作者, 对现今常用的非血管途径用药的线性一室、二室、三室模型, 推导了具体的计算公式, 编制了电脑程序, 并已对多例实测数据进行了计算, 结果是满意的, 今举一例以示说明.

例 兔肌肉注射某药 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, 测得如下血药浓度-时间数据

t, h	0.5	1	1.5	2	3
$C, \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	22.1	34.6	40.1	44.6	64.1
t, h	4	6	8	12	24
$C, \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	44.1	40.5	37.6	27.6	4.2

经分析, 该药在体内的经时变化可用无滞

后时间的非血管途径用药线性一房室模型模拟, 与式[1]对应的关系式是

$$C = A(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

为应用本文提出的方法, 与式[4]、[5]对应的公式分别是

$$A = 64.1\delta / (e^{-k_1 t_p} - e^{-k_2 t_p})$$

$$C = 64.1\delta(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) / (e^{-k_1 t_p} - e^{-k_2 t_p})$$

对于 $\delta=1$, 即要求血药浓度最大计算值等于最大实测值; 对于 $\delta=0.95$, 即要求血药浓度最大计算值与最大实测值的相对误差等于 5%. 取权 $W_i=1/C_i$ 的计算结果见 Tab 1, Fig 1A 和 B.

为比较起见, Tab 1 也给出了用 3P87 程序, 取权 $W_i=1/C_i$ 的计算结果, 其拟合曲线见 Fig 1C.

Tab 1. Pharmacokinetic parameters derived from data in the example using the least square method with restricted condition (RCLSM) and ordinary least square method (OLSM).

	$\delta=1^*$	$\delta=0.95^*$	$\delta=0.9^*$	OLSM**
$A, \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	161	138	120	93.4
K_{12}, h^{-1}	0.160	0.148	0.137	0.119
K_{21}, h^{-1}	0.503	0.536	0.567	0.642
t_{\max}, h	3.34	3.32	3.30	3.22
$C_{\max}, \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	64.4	61.2	57.9	51.8
$\text{AUC}_{0.5-24 \text{h}}, \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	657	632	611	584

* $\delta=1$: RCLSM, RC is that maximum calculated value of drug blood concentration C_{cal}^{\max} is equal to maximum observed value C_{obs}^{\max} ; $\delta=0.95$: RCLSM, RC is $C_{\text{cal}}^{\max}=0.95 C_{\text{obs}}^{\max}$; $\delta=0.9$: RCLSM, RC is $C_{\text{cal}}^{\max}=0.9 C_{\text{obs}}^{\max}$.

** Calculated by program 3P87.

DISCUSSION

从 Tab 1 可以看出, 两种方法得到的达峰时间 t_{\max} 是较为一致的, 与实测的血药浓度

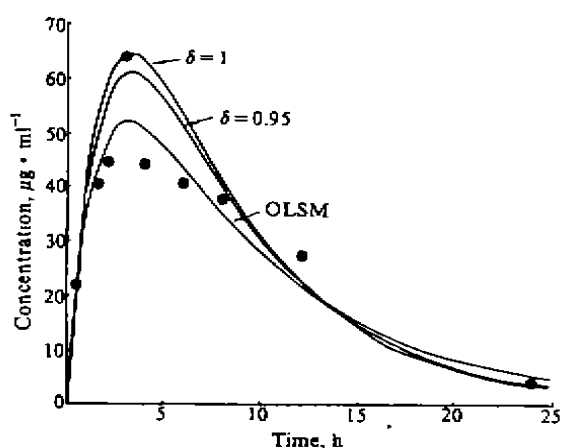


Fig 1. Blood drug concentration curves fitted by different methods. OLSM (See Tab 1).

的最大值对应的时间也是接近的。但现今常用的方法算出的峰浓度只有 $51.8 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ，比实测的最大值 $64.1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 还低 20% 左右，要将其用于临床血药浓度预报，显然是不够准确的；而本文提出的方法算出的结果与实测的血药浓度最大值极为接近。

为更客观地做一比较，现脱离理想化的房室模型，只以实测的血药浓度-时间数据，用梯形法计算血药浓度-时间联线下的面积，结果为 $646 \text{ h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。与 Tab 1 所列结果比较可以看出，现今常用的方法算出的面积也大大低于梯形法算出的面积，这在生物利用度的研究中会产生不准确的、偏低的结果；而用本文提出的方法算出的面积都比较好的接近用梯形法算出的面积。

本文提出的方法强调了实测的血药浓度最大值的重要性，相对来说，降低了其它各时刻血药浓度值的重要性。因此，血药浓度居中的一些点，拟合后得到的理论值与实测值的偏差可能比现今常用的方法要大一些，求得的药

物动力学参数值，也与用现今常用的方法求得的结果不完全相同，这从 Fig 1 和 Tab 1 中也可以看出。居中一些点的偏离程度，以及在参数值上的差别，取决于要求血药浓度的最大计算值与最大实测值的符合程度，即由 δ 的取值所决定。 δ 越接近 1，居中一些点的偏离程度及在参数值上的差别越大，当 δ 越接近用现今常用的方法求得的血药浓度的最大实测值与最大计算值的相对误差时，这偏离程度及参数值也就越接近用现今常用的方法求得的结果。

本文提出的方法是某种意义下的加权方法，只不过这种权是加在高浓度点上，由 δ 的取值决定了权重的大小。实际计算时，可根据实验的准确度，特别是实测的最大血药浓度值的准确程度来确定 δ 的取值。一般说来，实验总是有误差的，实测的最大血药浓度值也不会百分之百的准确。因此，当用现今常用的方法算出的血药浓度的最大计算值比实测值低 10% 以上时，选 $\delta=0.9$ 或 $\delta=0.95$ 用本法计算是合适的。而对于那些毒副作用较大，且治疗指数较小的药物，临床上最为关心的是血药浓度的最大值，此时选 $\delta=1$ 计算会更合适些。为了保证那些低浓度点的计算值与实测值也有较好的符合程度，选 $W=1/C$ 或 $W \approx 1/C^2$ 进行计算是合适的。

REFERENCES

- 1 Wagner JG. Pharmacokinetics: past developments, present issues, future challenges. In: Welling PG, Tse FLS. *Pharmacokinetics: regulatory, industrial, academic perspectives*. New York: Marcel Dekker, 1988: 2-36
- 2 Rowland M, Tozer TN. *Pharmacokinetics: concepts and applications*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989: 33-44