

呈米氏消除动力学特征药物半衰期的简便估计法

丁勇, 黄大昶, 罗建平 (南京医科大学医用数学教研室, 南京 210029, 中国)

A 969.1

A simple method for estimating half-life of drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics

关键词 药物动力学; 半衰期; 数学计算

DING Yong, HUANG Da-Kuang, LUO Jian-Ping

(Department of Biomathematics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

AIM: To establish a simple method for estimating half-life of drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics. **METHODS:** A linear relationship is sketched between elimination half-life and drug concentration in blood that obey Michaelis-Menten elimination kinetics. A simple method is proposed to draw a regression line of blood drug concentration vs time after a single bolus intravenous injection. **RESULTS & CONCLUSION:** The elimination half-life can be read from the regression line. The method can also be used to estimate the time required for the plasma concentration of a drug to decrease any fraction.

药物的消除半衰期 $T_{1/2}$ 是药动力学研究的一个重要参数指标, 对于消除呈线性特征的药物, 半衰期是一个常数, 较易估计, 一般可用如下公式计算^[1-3]:

$$T_{1/2} = \ln 2/k \quad (1)$$

这里 k 为药物的一级消除速率常数。对于消除呈非线性特征的药物, 半衰期随血药浓度的变化而变化, 从而给半衰期估计带来一定难度。对呈非线性的 Michaelis-Menten 消除药理学(以下简称米氏消除药理学)特征的药物, 本文研究表明, 血药浓度下降任意分数所需的时间与血药浓度成线性关系, 并提出一种无需知道药理学参数, 根据一次给药的血药浓度 (C)-时间 (t) 数据, 即可用直线图法对任意血药浓度的半衰期进行估计的简便方法。

KEY WORDS pharmacokinetics; half-life; mathematical computing

METHOD

对呈米氏消除药理学特征的药物, 记 C_i 为 iv 后 t_i 时刻测得的血药浓度, n 为 $C-t$ 数据的样本数, $A_i = \int_{t_i}^{t_{i+1}} C dt$ 为时间区间 $[t_i, t_{i+1}]$ 上药-时曲线下面积, 一般情况下, A_i 可用如下的对数梯形法公式^[4]计算:

$$A_i = (C_i + C_{i+1})(t_{i+1} - t_i) / (\ln C_i - \ln C_{i+1}) \quad (2)$$

记 T_i 为药-时曲线下面积 $\int_{t_i}^{t_{i+1}} C dt$ 与 $C_i - C_{i+1}$ 的比值, 即: $T_i = (A_i + A_{i+1} + \dots + A_{n-1}) / (C_i - C_{i+1})$ (3) 其度量单位为时间。

将时间作为纵坐标, 血药浓度作为横坐标, 在直角坐标纸上作 $(T_i, C_i - C_{i+1})$ 散点图, 连接可得一条直线, 称为 $T-C$ 直线, 将此直线向下平移截距的 0.3 倍, 即可得消除半衰期 $T_{1/2}$ 与血药浓度的关系直线, 称为 $T_{1/2}-C$ 直线, 对应横坐标 C 处的纵坐标值为所求半衰期, 无需计算, 能直接从直线图上读出消除半衰期。

目的: 建立一个简便估算呈米氏消除药理学特征药物半衰期的方法。 **方法:** 呈米氏消除药理学特征的药物, 其消除半衰期与血药浓度成线性关系, 利用一次给药后的血药浓度-时间数据便能画出该直线的方法。 **结果与结论:** 直接从直线图上读出任意浓度的半衰期。该方法还可用来估计血药浓度下降任意分数所需时间。

Received 1993-09-01

Accepted 1994-08-17

DERIVATION OF THE METHOD

一室模型、呈米氏消除动力学过程的药物，iv 后 $C-t$ 关系满足^[1]

$$-dC/dt = V_m C / (K_m + C) \quad (4)$$

其中 V_m 为血药浓度下降的理论最大速率， K_m 为米氏常数。

在初始条件 $t=0, C=C_0$ 条件下，(4) 式有解^[1] $t = [C_0 - C + K_m \ln(C_0/C)] / V_m$ (5)

设 $0 < p < 1$ ，记在时刻 t^* ，血药浓度为 pC_0 ，即 $1-p$ 为血药浓度下降分数，由(5)式可得

$$t^* = [C_0 - pC_0 + K_m \ln(C_0/pC_0)] / V_m \quad (6)$$

根据(5)式和(6)式，血药浓度从 C_0 降至 pC_0 所需时间为

$$t_p = t^* - t = [(1-p)C_0 + K_m(-\ln p)] / V_m \quad (7)$$

当 $p = 1/2$ 时即得药物的消除半衰期为^[2]

$$T_{1/2} = C_0 / (2V_m) + K_m \ln 2 / V_m \quad (8)$$

上式表明，消除半衰期与血药浓度成线性关系，故其关系曲线称为 $T_{1/2}-C_0$ 直线。

另一方面，由(4)式可得

$$V_m \int_{t_1}^{t_2} C dt = \int_{C_1}^{C_2} (K_m + C) dC = (C^2 - C_1^2) / 2 + K_m(C - C_1)$$

$$\text{即 } \int_{t_1}^{t_2} C dt / (C_2 - C_1) = (C_2 + C_1) / (2V_m) + K_m / V_m \quad (9)$$

由此可见 $\int_{t_1}^{t_2} C dt / (C_2 - C_1)$ 与 $C_2 + C_1$ 也成直线关系。比较(8)式和(9)式可知，两条直线斜率相同，截距相差 $\ln 2$ 倍，约为 0.7 倍，即将直线向下平移截距的 0.3 倍，便可得直线(8)。当 $[t_i, t_{i+1}]$ 上的药-时曲线面积分别用对数梯形

$$\text{法(公式(2))进行估计，且 } \int_{t_1}^{t_2} C dt = \int_{t_1}^{t_{i+1}} C dt + \int_{t_{i+1}}^{t_{i+2}} C dt + \dots + \int_{t_{n-1}}^{t_n} C dt$$

，我们便得到了前述的方法。本方法也适用于线性一室模型，因为此时血药浓度和时间的关系为 $C = C_0 e^{-kt}$ ，从而 $T_{1/2} = 1/k$ 为常数，故 $T_{1/2}$ 对 $C_0 + C_1$ 作图为一条平行于横轴的直线(相当于(9)式中的 $1/(2V_m)$ 为 0)，向下平移截距的 0.3 倍仍为平

行于横轴的直线，即任意血药浓度的消除半衰期为一常数，这与已有的结论 $T_{1/2} = \ln 2/k$ 是一致的。因此，本方法还能用于模型识别：当 $T_{1/2}$ 对 $C_1 + C_0$ 拟合直线的斜率不为 0 (统计意义下) 时，药物的消除可认为米氏消除动力学模型，否则可认为线性消除模型。

EXAMPLE

下面通过一实例 (Tab 1) 来说明本方法的应用。Tab 1 中 t_i 和 C_i 取自文献(4)， A_i 和 $T_{1/2}$ 分别由(2)和(3)式求出。

Tab 1. Analysis of plasma drug concentration-time data following Michaelis-Menten elimination kinetic model (data from reference [4], $C_0 = 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $V_m = 0.8 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, $K_m = 1.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$).

t_i/h	$C_i / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	A_i Formula (2)	$\sum_{i=1}^{n-1} A_i$	$C_i + C_0$	$T_{1/2}$ Formula (3)
1 0.5	4.69	2.27	21.89	4.89	4.88
2 1.0	4.39	4.09	19.62	4.59	4.68
3 2.0	3.81	3.52	15.53	4.01	4.30
4 3.0	3.25	5.40	12.01	3.54	3.94
5 5.0	2.32	4.61	6.61	2.43	3.27
6 8.0	1.01	2.00	2.00	1.21	2.47
7 12.0	0.30				

按前述的方法，连接 Tab 1 中的 $(T_{1/2}, C_1 + C_0)$ 可得一条直线，和纵轴交点(截距)约为 1.6，该直线即为 $T-C$ 直线。将此直线向下平移 0.3 × 1.6，约半个单位，即得 $T_{1/2}-C$ 直线 (Fig 1)。如果要估计血药浓度为 $4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时的消除半衰期，则从 $T_{1/2}-C$ 直线上可读出对应横轴上 4 处的纵坐标值约为 3.85 h，即血药浓度从 $4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降到 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 约需 3.85 h，用(8)式算出实际的消除半衰期为 3.8 h，相对误差为 1.3%，可见本方法是可行的。用类似方法可求出任意血药浓度消除半衰期。

DISCUSSION

1 本方法也可推广到求血药浓度下降任意

分数 $1-p$ 所需的时间。将(7)式改写为 $t_p/[2(1-p)] = C/(2V_m) + K_m \ln p/[2(p-1)V_m]$ 和(9)式(即 $T-C$ 直线)比较可知,在 $T-C$ 直线截距的 $\ln p/[2(p-1)]$ 倍处作 $T-C$ 直线的

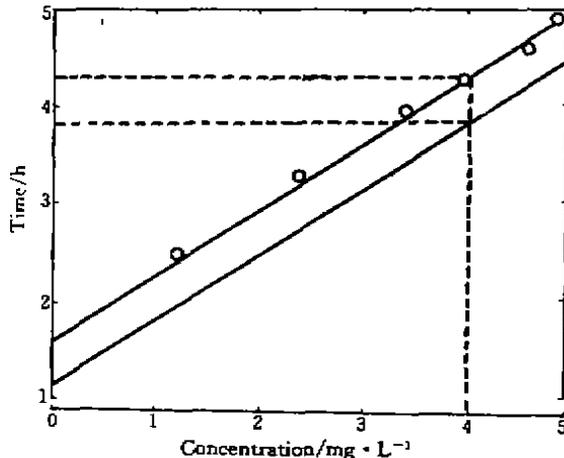


Fig 1. Plot of $T-C$ line and $T_{1/2}-C$ line. $T-C$ line can be drawn by points $(T_1, C_1 + C_a)$, here T_1 is the value of $\int_0^{T_1} C dt / (C_1 - C_a)$, C_1 is concentration at time t_1 . $T_{1/2}-C$ line can be obtained by taking $T-C$ line down parallelly 0.3 time distance of intercept of $T-C$ line.

平行线 L_p , 直线 L_p 对应横坐标 C 处的纵坐标值的 $2(1-p)$ 倍即为血药浓度 C 下降为 pC 所需的时间。和估计 $T_{1/2}$ 相比, 求 t_p 略繁一些, 需将纵坐标乘以 $2(1-p)$ 。

对应于 p 值分别为 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 和 0.9, $\ln p/[2(p-1)]$ 的值分别为 1.28, 1.01, 0.86, 0.76, 0.69, 0.64, 0.59, 0.56 和 0.53。作为特殊情况, 当 $\ln p/[2(p-1)] = 1$, 即 p 约为 20% 时, $T-C$

直线本身即可用于估计血药浓度下降 80% 所需时间, 但还需将纵坐标乘以 1.6。例如, 在 Tab 1 中, 要估计血药浓度为 $4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降 80% 所需时间, $T-C$ 直线上对应 $C = 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 处的纵坐标值为 4.3 h, 故所求的时间 $t_{0.2} = 1.6 \times 4.3 = 6.9 \text{ h}$ (Fig 1), 与用(7)式求出的精确值 7 h 相比, 相对误差仅为 1.97%。

2 从临床应用角度来看, 在保证精度的前提下, 采取病人的血样宜少, 估计参数的方法要简单。从本方法来看, 只需测得三对 $C-t$ 数据就能作出 $T_{1/2}-C$ 直线, 而且对采血样的时间没有什么特殊要求, 有了 $T_{1/2}-C$ 直线, 对任意的血药浓度, 无需任何计算, 即可从图上直接读出 $T_{1/2}$, 非常简便。

3 在实际应用中, 通过最小二乘法计算法得到的直线图形将更准确。其次, 对于血药浓度在理论上应有 $C_i > C_{i+1}$, 应用时由于各种原因, 可能出现 $C_i < C_{i+1}$ 情况, 此时, 应分析误差原因, 否则可将误差较大的数据舍去, 保留 $C_i > C_{i+1}$ 的点, 这些问题在实际应用中应予注意。

REFERENCES

- Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 1982; 2-26, 445-9, 271-6.
- Zhou HW. Mathematical medicine. 1st ed. Shanghai: Science and Technology Publishing House, 1983; 101-5.
- Rescigno A, Rocca E. Terminal half-life. J Pharmacokinet Biopharm 1993; 21: 125-9.
- Ding Y. A method using AUC to estimate steady-state concentration for bolus intravenous administration in Michaelis-Menten elimination kinetics. J Biomath 1993; 8: 151-5.