中国药理学报 1983年6月；4 (2)：77-81

线性三室开模型的速度常数计算

张文贵 （中国科学院计算中心，北京 100080）

提要 对消除可在任何一个分室发生的线性并接和串接三室开模型、对 iv，静滴、po 或 im 等常用的用药方式，给出了利于编制统一的计算机程序用以计算速度常数的公式．公式推导也可用于一般的线性分室模型．

关键词 线性并接分室模型； 线性串接分室模型；速度常数的计算公式； 药代动力学参数； 计算机程序

线性三室开模型应用于药物动力学研究已有报道[1]．对一些特殊的三室开模型、在一定的用药方式下， 也给出了计算速度常数的公式．本文对如图1所示的线性并接（通常称乳状）三室开模型（简称型Ⅰ）和线性串接三室开模型（简称型Ⅱ），允许消除可在三个分室中的任何一个分室发生、对 iv，静滴、po 或 im等常用的用药方式，给出了形式上尽可能统一的计算速度常数的公式．

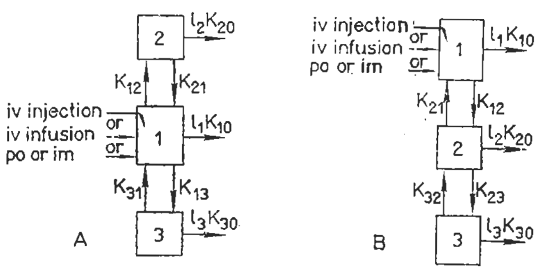

Fig 1. Linear three-compartment open models. A: parallel B: serial

图1中 l_1，l_2 和 l_3 规定它们可以是0或1，0表示其对应的分室没有消除，1表示该分室有消除．在 iv、静滴、po 或 im 吸收到分室1（通称中心室， 一般包括血液和血流丰满的组织）后， 血药浓度的动态变化， 对型Ⅰ的模型可按 Benet[2]给出的一般公式求出， 对型Ⅱ的模型可从模型方程出发，经推导求出．为统一起见，均采用 Benet 的记法，如此可有：输入函数的 Laplace 变换是

$$in_{s1}=\begin{cases}D，\text{iv 用药时；}\\ K_0(1-e^{-Ts})/s，\text{静滴用药时；}\\ FDK_a/(s+K_a)，\text{po 或 im 用药时．}\end{cases}$$

其中D是剂量，K_0 是静滴速度， T是静滴时间，K_a 是吸收速度常数， F是吸收份数． 分室1分布函数的 Laplace 变换是

$$d_{s1}=[(s+E_2)(s+E_3)-a_1K_{23}K_{32}]/[(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3)]$$

其中

$$\alpha_1+\alpha_2+\alpha_3=E_1+E_2+E_3 \qquad [1]$$

$$\alpha_1\alpha_2+\alpha_1\alpha_3+\alpha_2\alpha_3=E_1E_2+E_1E_3+E_2E_3-K_{12}K_{21}-a_1K_{23}K_{32}-a_2K_{13}K_{31} \qquad [2]$$

$$\alpha_1\alpha_2\alpha_3=E_1E_2E_3-K_{12}K_{21}E_3-a_1K_{23}K_{32}E_1-a_2K_{13}K_{31}E_2 \qquad [3]$$

$$E_1=K_{12}+a_2K_{13}+l_1K_{10} \qquad [4]$$

$$E_2=K_{21}+a_1K_{23}+l_2K_{20} \qquad [5]$$

$$E_3=a_2K_{31}+a_1K_{32}+l_3K_{30} \qquad [6]$$

而

$$a_1=\begin{cases}0，\text{对型Ⅰ；}\\ 1，\text{对型Ⅱ．}\end{cases}$$

$$a_2=\begin{cases}1，\text{对型Ⅰ；}\\ 0，\text{对型Ⅱ．}\end{cases}$$

之后由求 $x_{s1}=in_{s1}\cdot d_{s1}$ 的 Laplace 逆变换，易得血药浓度-时间关系式

$$C_1=\sum_{i=1}^{3}A_ie^{-\alpha_it}+A_4e^{-K_at} \qquad [7]$$

其中

$$A_i=\begin{cases}(D/V_1)A_i^*，\text{iv 用药时；}\\ (K_0/V_1)[(e^{\alpha_ib}-1)/\alpha_i]A_i^*，\text{静滴用药时；}\\ (FDK_a/V_1)[1/(K_a-\alpha_i)]A_i^*，\text{po 或 im 用药时．}\end{cases} \qquad [8]$$

1982年1月12日收稿 1982年7月15日修回

$$A_1^* = [(E_2-\alpha_1)(E_3-\alpha_1)-a_1K_{23}K_{32}] \Big/ \prod_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{3}(\alpha_j-\alpha_i),\quad i=1,2,3$$

$$b=\begin{cases} t，当\ t\leqslant T\ 时; \\ T，当\ t>T\ 时. \end{cases}$$

$$A_4=\begin{cases} 0，iv\ 或静滴用药时; \\ (FDK_a/V_1)[(E_2-K_a)(E_3-K_a)-a_1 \\ K_{23}K_{32}]\Big/\prod_{i=1}^{3}(\alpha_i-K_a), po或im用药时. \end{cases}$$

由血药浓度数据，用曲线拟合的最小二乘法通过电子计算机计算；用线性回归法通过电子计算器计算； 或用剩余法通过作图可得到[7]中的 A_i 和 α_i, $i=1,2,3$ 及 K_a. 通常称它们为混杂药物动力学参数. 如何由混杂药物动力学参数来求出速度常数 K_{12}，K_{21}. K_{13}；K_{23}. K_{31}；K_{32}，K_{10}；K_{20} 或 K_{30}. 对静滴用药，为确定起见，不失一般性，[8]中的 b 可取为 T.

计算速度常数的公式

令

$$M=\begin{cases} 1，iv\ 用药时, \\ \alpha_1(e^{\alpha_2 T}-1)/[\alpha_2(e^{\alpha_1 T}-1)], 静滴用药时, \\ (K_a-\alpha_1)/(K_a-\alpha_2), po\ 或\ im\ 用药时. \end{cases} \qquad [9]$$

$$N=\begin{cases} 1，iv\ 用药时; \\ \alpha_1(e^{\alpha_3 T}-1)/[\alpha_3(e^{\alpha_1 T}-1)], 静滴用药时; \\ (K_a-\alpha_1)/(K_a-\alpha_3), po\ 或\ im\ 用药时. \end{cases} \qquad [10]$$

$$P=MA_1(\alpha_3-\alpha_1)/[A_2(\alpha_2-\alpha_3)] \qquad [11]$$

$$Q=NA_1(\alpha_2-\alpha_1)/[A_3(\alpha_3-\alpha_2)] \qquad [12]$$

$$R=[(P\alpha_2^2-\alpha_1^2)(Q-1)-(Q\alpha_3^2-\alpha_1^2)(P-1)]/[(P\alpha_2-\alpha_1)(Q-1)-(Q\alpha_3-\alpha_1)(P-1)] \qquad [13]$$

$$S=[R(P\alpha_2-\alpha_1)-(P\alpha_2^2-\alpha_1^2)]/(P-1) \qquad [14]$$

$$U=\alpha_1+\alpha_2+\alpha_3-R \qquad [15]$$

$$V=UR+S-\alpha_1\alpha_2-\alpha_1\alpha_3-\alpha_2\alpha_3 \qquad [16]$$

$$W=US-\alpha_1\alpha_2\alpha_3 \qquad [17]$$

则由[8]可得

$$[(E_2-\alpha_1)(E_3-\alpha_1)-a_1K_{23}K_{32}]/[(E_2-\alpha_2)(E_3-\alpha_2)-a_1K_{23}K_{32}]=P$$

$$[(E_2-\alpha_1)(E_3-\alpha_1)-a_1K_{23}K_{32}]/[(E_2-\alpha_3)(E_3-\alpha_3)-a_1K_{23}K_{32}]=Q$$

解这两个方程易得

$$E_2+E_3=R \qquad [18]$$

$$E_2E_3-a_1K_{23}K_{32}=S \qquad [19]$$

由[1]和[18]可得

$$E_1=U \qquad [20]$$

由[2]、[18]、[19]和[20]可得

$$K_{12}K_{21}+a_2K_{13}K_{31}=V \qquad [21]$$

由[3]、[19]和[20]可得

$$K_{12}K_{21}E_3+a_2K_{13}K_{31}E_2=W \qquad [22]$$

1. 若 $a_1=0$，$a_2=1$（即型 I），由[18]和[19]可得

$$E_3=(R-\sqrt{R^2-4S})/2 \qquad [23]_{\mathrm{I}}$$

$$E_2=(R+\sqrt{R^2-4S})/2 \qquad [24]_{\mathrm{I}}$$

由[21]和[22]可得

$$K_{12}K_{21}=(VE_2-W)/(E_2-E_3) \qquad [25]_{\mathrm{I}}$$

$$K_{13}K_{31}=(W-VE_3)/(E_2-E_3) \qquad [26]_{\mathrm{I}}$$

1.1. 若 $l_1=l_2=0$，$l_3=1$，则由[5]得

$$K_{21}=E_2 \qquad [27]_{\mathrm{I}}^{1.1}$$

由$[25]_{\mathrm{I}}$ 得

$$K_{12}=(VE_2-W)/[K_{21}(E_2-E_3)] \qquad [28]_{\mathrm{I}}^{1.1}$$

由[4]和[20]得

$$K_{13}=U-K_{12} \qquad [29]_{\mathrm{I}}^{1.1}$$

由$[26]_{\mathrm{I}}$ 得

$$K_{31}=(W-VE_3)/[K_{13}(E_2-E_3)] \qquad [30]_{\mathrm{I}}^{1.1}$$

由[6]得

$$K_{30}=E_3-K_{31} \qquad [31]_{\mathrm{I}}^{1.1}$$

1.2. 若 $l_1=l_3=0$，$l_2=1$，类似的可得

$$K_{31}=E_3 \qquad [27]_{\mathrm{I}}^{1.2}$$

$$K_{13}=(W-VE_3)/[K_{31}(E_2-E_3)] \qquad [28]_{\mathrm{I}}^{1.2}$$

$$K_{12}=U-K_{13} \qquad [29]_{\mathrm{I}}^{1.2}$$

$$K_{21}=(VE_2-W)/[K_{12}(E_2-E_3)] \qquad [30]_{\mathrm{I}}^{1.2}$$

$$K_{20}=E_2-K_{21} \qquad [31]_{\mathrm{I}}^{1.2}$$

1.3．若 $l_2=l_3=0$，$l_1=1$，类似的可得

$$K_{21}=E_2 \qquad [27]_{\mathrm{I}}^{1.3}$$

$$K_{12}=(VE_2-W)/[K_{21}(E_2-E_3)] \qquad [28]_{\mathrm{I}}^{1.3}$$

$$K_{31}=E_3 \qquad [29]_{\mathrm{I}}^{1.3}$$

$$K_{13}=(W-VE_3)/[K_{31}(E_2-E_3)] \qquad [30]_{\mathrm{I}}^{1.3}$$

$$K_{10}=U-K_{12}-K_{13} \qquad [31]_{\mathrm{I}}^{1.3}$$

2．若 $a_1=1$，$a_2=0$(即型Ⅱ)，由[21]和[22]可得

$$E_3=W/V \qquad [23]_{\mathrm{II}}$$

由[18]可得

$$E_2=R-E_3 \qquad [24]_{\mathrm{II}}$$

由[21]得

$$K_{12}K_{21}=V \qquad [25]_{\mathrm{II}}$$

由[19]得

$$K_{23}K_{32}=E_2E_3-S \qquad [26]_{\mathrm{II}}$$

2.1．若 $l_1=l_2=0$，$l_3=1$,则由[4]和[20]得

$$K_{12}=U \qquad [27]_{\mathrm{II}}^{2.1}$$

由$[25]_{\mathrm{II}}$得

$$K_{21}=V/K_{12} \qquad [28]_{\mathrm{II}}^{2.1}$$

由[5]得

$$K_{23}=E_2-K_{21} \qquad [29]_{\mathrm{II}}^{2.1}$$

由$[26]_{\mathrm{II}}$得

$$K_{32}=(E_2E_3-S)/K_{23} \qquad [30]_{\mathrm{II}}^{2.1}$$

由[6]得

$$K_{30}=E_3-K_{32} \qquad [31]_{\mathrm{II}}^{2.1}$$

2.2 若 $l_1=l_3=0$，$l_2=1$，类似的可得

$$K_{12}=U \qquad [27]_{\mathrm{II}}^{2.2}$$

$$K_{21}=V/K_{12} \qquad [28]_{\mathrm{II}}^{2.2}$$

$$K_{32}=E_3 \qquad [29]_{\mathrm{II}}^{2.2}$$

$$K_{23}=(E_2E_3-S)/K_{32} \qquad [30]_{\mathrm{II}}^{2.2}$$

$$K_{20}=E_2-K_{21}-K_{23} \qquad [31]_{\mathrm{II}}^{2.2}$$

2.3．若 $l_2=l_3=0$，$l_1=1$，类似的可得

$$K_{32}=E_3 \qquad [27]_{\mathrm{II}}^{2.3}$$

$$K_{23}=(E_2E_3-S)/K_{32} \qquad [28]_{\mathrm{II}}^{2.3}$$

$$K_{21}=E_2-K_{23} \qquad [29]_{\mathrm{II}}^{2.3}$$

$$K_{12}=V/K_{21} \qquad [30]_{\mathrm{II}}^{2.3}$$

$$K_{10}=U-K_{12} \qquad [31]_{\mathrm{II}}^{2.3}$$

计 算 步 骤

本文提出的计算速度常数所用到的公式是：[9]—[17]，[23]，[24]，[27]—[31].具体计算步骤是：

根据用药方式，由[9]和[10]计算出M和N；由[11]—[17]顺次计算出P,Q,R,S,U,V，W；根据是型Ⅰ还是型Ⅱ，由$[23]_{\mathrm{I}}$或$[23]_{\mathrm{II}}$计算出E_3，由$[24]_{\mathrm{I}}$或$[24]_{\mathrm{II}}$计算出E_2；根据是型Ⅰ还是型Ⅱ，以及消除是出现于那一个分室，由对应的[27]--[31]计算出速度常数.

说 明 和 例

型Ⅰ和型Ⅱ两类线性三室开模型是常用的模型，其中几个特殊模型已经有了形式上不一致的计算速度常数的公式，但其中多数模型还没有计算速度常数的公式．本文对这两类模型的每一个特殊的模型全都给出了计算速度常数的公式；而且这些公式的形式又是尽可能一致的，　这也为编制统一的计算机程序创造了条件.

为了说明如何应用本文提出的公式，下面

给出三个例子. 对有计算公式的模型，按原有公式和按本文公式计算，　结果是完全相同的（见例1）.

例1. 已知双羟基香豆素（bishydroxy-coumarin)iv 用药符合消除出现在浅周边室的静注线性三室开模型(即本文型Ⅰ，且 $l_1=l_3=0$，$l_2=1$)，由血药浓度数据求出的血药浓度-时间关系式是[3]

$$C_1(t)=22e^{-3.5t}+10e^{-0.46t}+14.5e^{-0.085t}$$

问室间转运速度常数和消除速度常数是多少?

解：按本文的记号，$A_1=22$，$A_2=10$，$A_3=14.5$，$\alpha_1=3.5$，$\alpha_2=0.46$，$\alpha_3=0.085$.

首先，因为是 iv 用药，由[9]和[10]式知 $M=1$，$N=1$；其后，由[11]—[17]式顺次计算出 $P=-20.035$，$Q=12.300$，$R=2.263$，$S=0.584$，$U=1.782$，$V=2.670$，$W=0.904$；再后，因为该药符合型Ⅰ，则由$[23]_{\mathrm{I}}$和$[24]_{\mathrm{I}}$计算出 $E_3=0.297$，$E_2=1.966$；最后，因为该药符合型Ⅰ，且消除出现在浅周边室（即$l_1=l_3=0$，$l_2=1$），则由 $[27]_{\mathrm{I}}^{1,2}$—$[31]_{\mathrm{I}}^{1,2}$顺次计算出 $K_{31}=0.297$，$K_{13}=0.223$，$K_{12}=1.556$ $K_{21}=1.671$，$K_{20}=0.295$. 结果与按原公式计算完全相同[3].

例2. 假定某药静滴用药符合消除出现在中心室的静滴线性串接三室开模型（即本文型Ⅱ，且 $l_2=l_3=0$，$l_1=1$)，静滴用药时间 $T=0.5$ 血药浓度-时间关系式是

$$C_1(t)=30e^{-2.5t}+18e^{-0.82t}+25e^{-0.055t}$$

$(t>0.5)$

求室间转运速度常数和消除速度常数.

解：$A_1=30$，$A_2=18$，$A_3=25$，$\alpha_1=2.5$，$\alpha_2=0.82$，$\alpha_3=0.055$，$T=0.5$. 首先，因为是静滴用药. 由[9] 和[10] 式中的相应公式计算出 $M=0.620$，$N=0.509$；其后，由[11]—[17]式顺次计算出 $P=-3.303$，$Q=1.341$，$R=2.437$，$S=0.872$，$U=0.938$，$V=0.925$，$W=0.705$；再后，根据该药符合型Ⅱ，则由$[23]_{\mathrm{II}}$和$[24]_{\mathrm{II}}$计算出 $E_3=0.762$，$E_2=1.675$；最后，根据该药符合型Ⅱ，且 $l_2=l_3=0$，$l_1=1$，则由$[27]_{\mathrm{II}}^{2,3}$—$[31]_{\mathrm{II}}^{2,3}$顺次计算出$K_{32}=0.762$，$K_{23}=0.530$，$K_{21}=1.145$，$K_{12}=0.808$，$K_{10}=0.130$.

例3. 假定某药 po 用药符合消除出现在深周边室的 po 或 im 线性串接三室开模型(即本文型Ⅱ，且 $l_1=l_2=0$，$l_3=1$)，假定已求出该药的血药浓度-时间关系式是

$$C_1(t)=100e^{-1.55t}+75e^{-0.35t}+25e^{-0.05t}-200e^{-10.55t}$$

求室间转运速度常数和消除速度常数.

解：$A_1=100$，$A_2=75$，$A_3=25$，$\alpha_1=1.55$，$\alpha_2=0.35$，$\alpha_3=0.05$，$K_a=10.55$. 首先，因为是 po 用药，由[9] 和[10] 式中的相应公式计算出 $M=0.882$，$N=0.857$；其后，由[11]—[17]式顺次计算出 $P=-5.88$，$Q=13.712$，$R=1.256$，$S=0.205$，$U=0.694$，$V=0.439$，$W=0.115$；再后，根据该药符合型Ⅱ，由$[23]_{\mathrm{II}}$ 和$[24]_{\mathrm{II}}$ 计算出 $E_3=0.262$，$E_2=0.994$；最后，根据该药符合型Ⅱ，且 $l_1=l_2=0$，$l_3=1$，由$[27]_{\mathrm{II}}^{2,1}$—$[31]_{\mathrm{II}}^{2,1}$顺次计算出 $K_{12}=0.694$，$K_{21}=0.633$，$K_{23}=0.361$，$K_{32}=0.154$，$K_{30}=0.108$.

参 考 文 献

1 Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. 1st ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1975:114-9

2 Benet LZ. *J Pharm Sci* 1972 Apr; 61(4):536

3 Nagashima R. *J Pharm Sci* 1968 Nov; 57 (11): 1888

CALCULATION OF RATE CONSTANTS FOR LINEAR THREE-COMPARTMENT OPEN MODELS

ZHANG Wen-gui

(Computing Center, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080)

ABSTRACT This paper gives calculating formula of the rate constants for linear parallel or serial three-compartment open models with bolus iv injection or constant rate iv infusion or first order absorption where elimination may occur from any one compartment.

These formulae are of convenience for programming on computers or programmable calculators. The idea of derivation applies to general linear compartment models.

KEY WORDS linear parallel compartment model; linear serial compartment model; calculating formula of rate constant; pharmacokinetic parameters; computer program

* * * * * *