

# 计算药代动力学参数的一种非线性算法和程序

杨友春 陈刚 袁力 (南京部队总医院, 南京210002)

**提要** 以最优化理论中的单纯形法(求多元函数极值的一种直接方法)为基础。程序已在我院 DJS-131 型数字电子计算机上实现, 并且适用于各种线性房室模型。本程序还给出 Akaike 信息判据 AIC(Akaike's information criterion)。根据最小 AIC 估计 MAICE(minimum AIC estimation)准则, 可以在给定的几种线性房室模型中, 挑选出一种较佳的模型。

**关键词** 药物代谢动力学; 线性房室模型; 单纯形法; 计算机程序

在药代动力学中, 线性房室模型动力学参数的计算, 多采用对数回归法、残数法等线性化的方法。但往往误差较大, 最好借助数字电子计算机程序, 采用非线性回归分析, 求得动力学模型方程式(即血药浓度与时间的关系式)的完整的拟合曲线, 而得到动力学参数(转运速度)<sup>(1)</sup>。文献报道国外采用非线性最小二乘法的回归分析程序, 解决这一问题<sup>(1,2)</sup>。本文介绍一种计算动力学参数的非线性算法, 即采用最优化理论中求多元函数极值的一种直接方法——单纯形法<sup>(3)</sup>, 对模型方程式进行曲线拟合, 求得动力学参数, 并用 BASIC 和 FORTRAN 算法语言编制了适用于各种线性房室模型的通用程序, 此项程序已在我院 DJS-131 型数字计算机上实现。

## 方 法

求动力学参数的问题, 可以描述为: 根据用药后在不同时刻  $t_1, t_2, \dots, t_N$  分别测得的血药浓度值  $C_1, C_2, \dots, C_N$ , 即  $N$  组实测实验数据点的值  $(t_i, C_i)$  ( $i = 1, 2, \dots, N$ ), 求模型方程式, 形如:

$$C(t) = f(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \quad [1]$$

的非线性回归, 其中  $f$  为时间  $t$  和  $n$  个参数  $x_1, x_2, \dots, x_n$  (动力学参数及其函数)的非线性

函数, 其具体表达式为已知。例如  $m$  室快速 iv 时, 模型方程式为:

$$C(t) = f = \sum_{i=1}^m A_i e^{-K_i t}$$

单室 po 吸收时, 模型方程式为:

$$C(t) = f = A(e^{-K_1 t} - e^{-K_2 t})$$

又如  $m$  室恒速 iv 滴注时, 模型方程式为:

$$C(t) = f = \sum_{i=1}^m A_i \frac{1}{K_i T} (1 - e^{-K_i T}) e^{K_i (T-t)}$$

( $T$  为滴注时间)。

在剩余平方和最小意义下, 求 [1] 式的非线性回归问题化为求函数

$$y = F(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^N [C_i - f(t_i, x_1, x_2, \dots, x_n)]^2 \quad [2]$$

的极小值问题。在加权剩余平方和最小意义下, 则化为求函数

$$y = F(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^N W_i^2 [C_i - f(t_i, x_1, x_2, \dots, x_n)]^2 \quad [3]$$

的极小值问题, 其中  $W_i$  为权重系数(例如取  $W_i = 1/C_i$ , 则 [3] 为相对剩余平方和)。[2] 或 [3] 取极小值时的  $x_1, x_2, \dots, x_n$  即为所求动力学参数及其函数。

求 [2] 或 [3] 的极小值可用最小二乘法, 这时化为非线性方程组

$$\partial F / \partial x_j = 0 \quad (j = 1, 2, \dots, n) \quad [4]$$

的求解问题, 或者用将非线性方程组 [4] 线性化的高斯-牛顿迭代法等法求解<sup>(4)</sup>。

我们采用最优化方法中的单纯形法求 [2] 式或 [3] 式的极小值, 并编写了计算机程序。此法是求函数极值的一种直接方法。首先, 任意给定参数的初值(我们用自编的一套残数法程序算出的结果作为初值, 也可根据经验或文献

资料,大致给出),构成初始单纯形,然后计算单纯形的 $(n+1)$ 个顶点的函数值,决定这 $(n+1)$ 个函数值中最大值、次大值和最小值及相应的参数值,若最大值与最小值之差的绝对值满足收敛条件,则这时的最小值和相应的参数值,即为所求的最小剩余平方和(或加权剩余平方和)与动力学参数及其函数。否则,若收敛条件不满足,则将单纯形进行压缩或扩张或收缩,构成新的单纯形,重复上述步骤,直到收敛条件被满足为止。

本程序中除了算出动力学参数及其函数 $x_1, x_2, \dots, x_n$ , 剩余平方和

$$Re = \sum_{i=1}^N (C_i - f(t_i, x_1, x_2, \dots, x_n))^2$$

或加权剩余平方和以外,

$$Re = \sum_{i=1}^N W_i^2 [C_i - f(t_i, x_1, x_2, \dots, x_n)]^2$$

还算出各时相药物半衰期 $T_{1/2}$ , 血药浓度一时间曲线下的总面积

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt,$$

Akaike 信息判据 (Akaike's information criterion)<sup>(3)</sup>

$$AIC = N \ln Re + 2n$$

以及血药浓度估算值(曲线拟合值)及其与实测值之差等项。

根据最小 AIC 估计 MAICE (minimum AIC estimation) 准则<sup>(2)</sup>, 即在可能的几种模型中较佳的模型其 AIC 值最小, 或者对同一模型用不同的计算方法作曲线拟合时, AIC 值最小(此时亦即 Re 最小)的一种方法所得动力学参数较为精确, 这就为挑选药代动力学模型或鉴别模型的房室数, 提供了较为客观的依据。

## 结果与实例

本文提出的算法和程序, 可由血药浓度的实测数据点的值 $(t_i, C_i)$  ( $i = 1, 2, \dots, N$ ), 先用我院编制的一套残数法计算程序, 按指定的模型方程式算出各项参数作为初值, 然后用本程序

算出较精确的动力学参数, 药物半衰期 $T_{1/2}$ , 以及相应的剩余平方和 Re (或加权剩余平方和 Re)、Akaike 判据 AIC、血药浓度一时间曲线下的总面积 AUC、估算血药浓度值及其与实测血药浓度之差值等项。

本程序是一项通用程序, 我们在各种类型的实验室数据和临床病人数据的处理中, 均取得较为满意的结果。

例 1. 小白鼠尾 iv [<sup>3</sup>H]卡枯醇 112.5  $\mu$ Ci/kg (0.05 mg/鼠), 测定血药浓度数据如下:

Time(h)	0.25	0.5	1	2	4	8	12	24	48	72
C(dpm)	339	238	189	159	133	135	128	119	107	92

本例采用双室 iv 模型(模型方程式为:  $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$ ), 先用残数法( $\beta$ 相取 7 点)算得

$$A = 280.026, \quad \alpha = 1.85925,$$

$$B = 143.628 \quad \beta = 0.00631322$$

以这些值为初值, 然后用本程序算得结果如下:

$$A = 334.667, \quad \alpha = 2.27912,$$

$$T_{1/2}(\alpha \text{相}) = 0.304(\text{h}),$$

$$B = 144.462, \quad \beta = 0.00654859,$$

$$T_{1/2}(\beta \text{相}) = 105.824(\text{h}),$$

$$Re = 607.615 \quad AIC = 72.0954,$$

$$AUC = 22206.9$$

以及估算血药浓度 Est. C. =  $A e^{-\alpha t_i} + B e^{-\beta t_i}$  ( $i = 1, 2, \dots, 10$ ) 及其与实测浓度 Obs. C. 之差 Est. C. - Obs. C. (表 1)

Tab 1. Estimated and observed concentrations (dpm) for example 1.

Time (h)	Est. C.	Obs. C.	Est.C. - Obs.C.
0.25	334	339	- 5
0.5	251	238	13
1	178	189	- 11
2	146	159	- 13
4	141	133	8
8	137	135	2
12	134	128	6
24	123	119	4
48	105	107	- 2
72	90	92	- 2

Time(h)	0.17	0.33	0.5	0.67	1	1.5	2	3	4	6	7.7	18	23.3
C( $\mu\text{g/ml}$ )	36.2	34	27	23.2	20.8	17.8	16.5	13.9	12	8.7	7.7	3.2	2.4

本程序还可用来帮助从指定的几种模型中, 挑选出较适当的模型。先用本程序按不同的模型分别算出动力学参数和 AIC 等项, 然后根据最小 AIC 估计准则, 对应于最小的 AIC 值的模型即为较佳的模型。

例 2. 家兔 iv 凝血胺, 测得血药浓度的数据如上:

此例取几室模型未定, 先用对数回归和残数法算出一室、二室和三室的模型方程式中的参数, 作为初值, 再用本程序算出一室、二室和三室的结果:

#### 1. 一室模型时

$$C(t) = 31.7471e^{-0.280853t}, \quad Re = 133.747, \\ AIC = 67.6474.$$

#### 2. 二室模型时

$$C(t) = 25.7e^{-1.98t} + 19e^{-0.111217t}, \quad Re = 11.3359, \\ AIC = 39.5637.$$

#### 3. 三室模型时

$$C(t) = 24.4e^{-2.28t} + 18.3e^{-0.171t} + 2.865e^{-0.01232t}, \\ Re = 8.85647, \quad AIC = 40.355.$$

由此可见, 二室模型的 AIC 值最小, 所以此例取二室模型为好。

## 讨 论

本文介绍的单纯形算法和程序, 一般来说, 特别在参数不太多的情况下, 优于最小二乘法和高斯-牛顿迭代法。在后两种算法中, 均要计算[1]式中函数  $f(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$  的值及其对参数的偏导数  $\partial f/\partial x_i$  的值 ( $i=1, 2, \dots, n$ ), 同时要解非线性方程组或  $n$  阶代数方程组, 而本法只需要计算函数  $f(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$  的值。关于初值的选取, 在用高斯-牛顿迭代法时, 初值对收敛性的影响较大, 初值给得不当有时还会出现发散的情况。而在本程序中, 初值原则上可以任取, 得到计算结果以后, 如果要提高拟合精度, 希望剩余平方和的值、AIC 的值取值更小, 可以此结果作为新的初值, 再次应用本程

序。同时, 根据我们的实践, 用残数法算出的结果作为初值较为理想, 收敛性较好, 速度较快。

在残数法中, 血药浓度-时间曲线的后段时相所取点数的多少, 对结果的影响较大。我们将例 1 的  $\beta$  相分别取 6 点、5 点和 7 点三种方式, 用残数法计算结果是:

#### 1. $\beta$ 相取 6 点时

$$C = 208.882e^{-1.1716t} + 137.748e^{-0.00549t}, \\ Re = 2519.29, \quad AIC = 86.3173.$$

#### 2. $\beta$ 相取 5 点时

$$C = 209.092e^{-1.18994t} + 138.591e^{-0.00561t}, \\ Re = 2485.82, \quad AIC = 86.1836.$$

#### 3. $\beta$ 相取 7 点时

$$C = 280.026e^{-1.85925t} + 143.628e^{-0.00631t}, \\ Re = 843.68, \quad AIC = 75.3777.$$

用这三种不同结果作为初值, 应用本程序。计算结果分别是:

$$C = 334.896e^{-2.2826t} + 144.511e^{-0.00658t}, \\ Re = 607.596, \quad AIC = 72.0951;$$

$$C = 335.184e^{-2.2889t} + 144.531e^{-0.00659t}, \\ Re = 607.635, \quad AIC = 72.0958;$$

$$C = 334.667e^{-2.27912t} + 144.462e^{-0.00655t}, \\ Re = 607.615, \quad AIC = 72.0954.$$

由此可见, 在残数法中  $\beta$  相取 6 点和 5 点的结果相近, 似应被采用, 但其 Re 与 AIC 的值较  $\beta$  相取 7 点的情形大得多, 从曲线的拟合程度来看, 或者按最小 AIC 估计准则, 这时应取  $\beta$  相取 7 点的结果。这正反映了残数法的局限性。在用本程序时, 三种结果基本一致, 说明不同的初值得到了基本相同的结果。同时, 本法较残数法的 Re 和 AIC 值要小得多, 即拟合程度更好。

本程序可以用于由实测血药浓度-时间的数据, 按指定的模型方程式算出其各项参数, 同时根据最小 AIC 估计准则, 可以用于在指定

的几种模型中挑选出一种较佳的模型。但是，本程序尚不能用来直接地建立动力学模型。

### 参 考 文 献

1 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1975

2 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978 Apr; 6(2):165

3 南京大学数学系计算数学专业编. 最优化方法. 第1版. 北京: 科学出版社, 1978:165-71

4 冯 康等编. 数值计算方法. 第1版. 北京: 国防工业出版社, 1978:154-62

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Dec; 4 (4) : 217-220

## A NON-LINEAR METHOD AND ITS PROGRAM FOR CALCULATING PHARMACOKINETIC PARAMETERS

YANG You-chun, CHEN Gang, YUAN Li

(General Hospital of Armed Forces of Nanjing, Nanjing 210002)

**ABSTRACT** A non-linear method based on a simple method in optimization theory and its program for calculating pharmacokinetic parameters were presented.

The program was carried out on DJS-131 digital computer and was applicable to any linear compartment models.

Akaike's information criterion (AIC) was

also given in this program. According to minimum AIC estimation (MAICE) criterion, the best model may be selected from these linear compartment models.

**KEY WORDS** pharmacokinetics; linear compartment model; simplex method; computer program