

## 磺胺药物与血浆蛋白结合的非线性房室模型的辨识\*

何绍雄 张文伯 (天津药物研究所, 天津 300070) 赵似兰 (北京医学院数学教研组, 北京 100080)

黄团华 黄秉宪 (中国科学院自动化研究所, 北京 100030)

**提要** 将磺胺甲氧嗪(SMP)和磺胺嘧啶(SD)在大鼠体内以两种剂量(300和200 mg/kg) iv 后, 测得血药浓度-时间数据, 用一室(二亚室)及二室模型对两药的血浆蛋白结合率进行定量非线性系统辨识, 并将结果与体外平衡透析法所得结果相比较。结果: 在体内有效血药浓度范围内, SMP的蛋白结合率为80-90%, SD为50-60%, 不仅与体外法结果相一致, 也与文献记载的体内结合率基本一致。由此初步证明用适当的房室模型进行系统辨识来估计体内药物-血浆蛋白结合率是可行的。还对非线性系统辨识的计算方法作了新的尝试。

**关键词** 系统辨识; 房室模型; 磺胺甲氧嗪; 磺胺嘧啶; 蛋白结合

药物与血浆蛋白的结合对药物药理作用和临床治疗作用的发挥和调控均有重要意义。采用适当的房室模型运用生物控制理论系统辨识法<sup>(1)</sup>的原理, 以定量辨识此模型系统, 从而说明药物与血浆蛋白结合的定量动态过程, 具有一定的意义。有人提出药物血浆蛋白结合的一室模型, 并用假想药物讨论血浆蛋白药物结合的动力学过程, 但没有对此模型系统进行辨识<sup>(2)</sup>; 也有人讨论了可辨识性问题, 但没有给出具体方法<sup>(3)</sup>。本文选用与血浆蛋白有显著结合的两种磺胺药物, 在体内研究其动力学过程的基础上, 对模型系统进行辨识, 计算得到其血浆蛋白药物结合率, 并将所得结果与体外平衡透析法的结果相比较。试图由此探讨利用房室模型系统辨识方法来计算药物体内血浆蛋白药物结合率的现实途径, 并对非线性房室模型的计算作了新的尝试, 从而为最终建立可供医药研究实际应用的各类药物血浆蛋白药物结合率的定量数学模型奠定基础。

1982年1月21日收稿 1983年3月28日修回

\* 部分内容参加82年6月在华盛顿召开的6th IFAC Symposium on Identification and System Parameter Estimation.

### 材 料 和 方 法

**药品** 磺胺甲氧嗪(SMP): 北京制药厂出品。磺胺嘧啶(SD): 东北制药总厂出品。

**大鼠** 体重200-250 g, 均用♂。

**血药浓度测定** 快速 iv 200和300 mg/kg 后依规定时间自眼眶静脉取血。依法<sup>(4)</sup>测定血药浓度。每个数据均为5鼠的平均值。

**体外药物血浆蛋白结合率的测定** 用平衡透析法<sup>(5)</sup>, 采用大鼠血浆, 用0.01 M, pH 7.0 磷酸盐缓冲液。

**计算方法** 先由血药浓度-时间数据组, 依一定数学模型拟合曲线, 用加权相对残差平方和为指标函数。对一室模型先用随机搜索法<sup>(6)</sup>找到一组指标值较小、药理意义明确的参数值, 以此为初值依法<sup>(7)</sup>求得微分方程的数值解, 再依法<sup>(8)</sup>搜索参数, 直至找到最佳点。对二室模型先求得二阶非线性微分方程, 以一室模型结果为初值, 用随机搜索法确定各参数较小的取值范围(定义域), 然后推导出近似方程, 再用随机搜索法找到指标值较小的参数点, 并由此反复用前法<sup>(7)</sup>求得精确值。全部计算均在P 6060和ALPHA MICRO微处理机上进行。

### 理 论

**基本假设** 在生理学事实允许的限度内, 为了便于建立数学模型, 作如下假设: 1. iv 后, 药物与血浆蛋白结合立即达到动态平衡; 2. 除血浆蛋白药物结合过程属非线性外, 其他过程是线性的; 3. 仅游离药物发生分布过程。

**药物与血浆蛋白的结合类型** 考虑到药物与血浆蛋白结合机制的复杂性, 又考虑数学处理的可能性, 把药物血浆蛋白结合现象概括为两类, 第一类为在所给剂量范围内可以达到饱

和, 第二类不能达到饱和。并设两类结合的解离常数分别为  $K_{d1}$  和  $K_{d2}$ , 相应的最大可结合浓度为  $P_1$  和  $P_2$ , 结合型血药浓度为  $C_b$ , 游离型为  $C_f$ 。

此时

$$C_b = \left( \frac{P_1}{K_{d1} + C_f} + \frac{P_2}{K_{d2} + C_f} \right) C_f \quad [1]$$

由于第二类不能达到饱和, 即  $K_{d2} \gg C_f$ , [1]式可写为:

$$C_b = \left( \frac{P_1}{K_{d1} + C_f} + \frac{P_2}{K_{d2}} \right) C_f \quad [2]$$

令  $P_2/K_{d2} = K$ , [2]式可简化为:

$$C_b = \left( \frac{P}{K_d + C_f} + K \right) C_f \quad [3]$$

由于总血药浓度

$$C = C_b + C_f \quad [4]$$

将[3][4]式联立, 可解得:

$$C_f = \frac{-1}{2(K+1)} [(K \cdot K_d + K_d + P) - C - \sqrt{J}] \quad [5]$$

$$C_b = \frac{1}{2(K+1)} [(K \cdot K_d + K_d + P) + (2K+1)C - \sqrt{J}] \quad [6]$$

[5][6]式中

$$J = C^2 + 2(K \cdot K_d + K_d - P)C + (K \cdot K_d + K_d + P)^2 \quad [7]$$

当  $K=0$  时, 即示此种药物与血浆蛋白结合时, 只有饱和的类型而没有不饱和的类型, 此时[5][6]式可写为:

$$C_f = -\frac{1}{2} [(K_d + P) - C - \sqrt{H}] \quad [8]$$

$$C_b = \frac{1}{2} [(K_d + P) + C - \sqrt{H}] \quad [9]$$

[8][9]式中

$$H = C^2 + 2(K_d - P)C + (K_d + P)^2 \quad [10]$$

**房室模型** 为了便于研究动物体内药物与血浆蛋白结合的动力学过程, 分别采用一室(二亚室)模型及二室模型进行辨识。

1. 一室模型 如同图 1 的二室模型, 唯无周边室。设体内游离和结合药量分别为  $X_f$  和  $X_b$ , 表现分布容积  $V$ , 则  $X_f = V \cdot C_f$ ,  $X_b = V \cdot C_b$ ,  $X = V \cdot C$ ;  $K_f$  和  $K_b$  分别为游离和结合药物的消

除速率常数。如剂量为  $D$ , 则有:

$$\frac{dx}{dt} = -K_f \cdot x_f - K_b \cdot x_b + D\delta(t) \quad [11]$$

$D\delta(t)$  为 iv 速注的脉冲函数。

由于  $C_0\delta(t) = D/V\delta(t)$ , 则[11]式变为:

$$\frac{dc}{dt} = -K_f \cdot C_f - K_b \cdot C_b + C_0\delta(t) \quad [12]$$

将[5][6]式代入[12]则得:

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} = & \frac{1}{2(K+1)} [(K_f - K_b)(K \cdot K_d + K_d + P) \\ & - (K_f + K_b + 2K \cdot K_b)C - (K_f - K_b) \\ & \sqrt{J}] + C_0\delta(t) \end{aligned} \quad [13]$$

当  $K=0$  时, 则:

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} = & \frac{1}{2} [(K_f - K_b)(K_d + P) - (K_f + K_b)C \\ & - (K_f - K_b)\sqrt{H}] + C_0\delta(t) \end{aligned} \quad [14]$$

Brown 已证明<sup>(3)</sup>, 除了在  $C_f \ll K_d$  或  $C_f \gg K_d$  的情况以外, 上述数学模型是可辨识的, 但未提出方法。

2. 二室模型 如图 1 所示。其状态方程如下:

$$\frac{dx_1}{dt} = -(K_{12} + K_f)X_f - K_b \cdot X_b + K_{21} \cdot X_2 + D\delta(t) \quad [15]$$

$$\frac{dx_2}{dt} = K_{12} \cdot X_f - K_{21} \cdot X_2 \quad [16]$$

设中心室容积为  $V$ , 周边室为  $V_2$ , 则相应的药物浓度为  $C = X/V$ ,  $C_f = X_f/V$ ,  $C_b = X_b/V$ ,  $C_2 = X_2/V$ ,  $C_0\delta(t) = D/V\delta(t)$  于是 [15][16] 式变为:

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} = & -(K_{12} + K_f)C_f - K_b \cdot C_b + K_{21} \frac{V_2}{V} C_2 \\ & + C_0\delta(t) \end{aligned} \quad [17]$$

$$\frac{d\left(\frac{V_2}{V} C_2\right)}{dt} = K_{12} \cdot C_f - K_{21} \frac{V_2}{V} C_2 \quad [18]$$

令  $C_2^* = (V_2/V)C_2$ , 则[17][18]式可改写为:

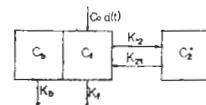


Fig 1. Two-compartment model.

$$\frac{dc}{dt} = -(K_{12} + K_f)C_f - K_b \cdot C_b + K_{21} \cdot C_2^* + C_0 \delta(t) \quad [19]$$

$$\frac{dc_2^*}{dt} = K_{12} \cdot C_f - K_{21} \cdot C_2^* \quad [20]$$

式中  $C_f$  和  $C_b$  由[5][6]式给出。

如将  $D\delta(t)$  改为  $C_0\delta(t)$  则  $X_b$ 、 $X_f$  和  $X_2$  均相应改写为  $C_b$ 、 $C_f$  和  $C_2^*$ ，则其观测方程为

$$Y = [1, 0] \begin{bmatrix} C \\ C_2^* \end{bmatrix} \quad [21]$$

即只能测得  $C$ ，而不能测得  $C_2^*$ 。

## 实验和结果

### 非线性房室模型的辨识结果

1. 非线性一室模型 按[13]式或[14]式(当  $K=0$  时)计算参数，结果如表 1。

由 SMP 的辨识结果可见，两种剂量的主要参数十分接近，误差在  $\pm 10\%$  之内；仅  $K_b$  误差较大，通常认为药物在体内转运主要为游离型药物，因之， $K_b$  值必然很小，容易出现较大的相对误差。对 SD 来说，用[13]式计算参数时  $K=0$ ，于是依[14]式计算，说明在所选剂量下 SD 与血浆蛋白的结合只有能达到饱和的类型。且两种剂量的主要参数基本相同，误差在  $\pm 10\%$  左右。

2. 非线性二室模型 按[19][20]式计算参数。此模型仅对 SMP 的数据进行辨识，中心室初始血药浓度  $C_0$  采用非线性一室模型所得数据，而周边室初始血药浓度  $C_{2(0)}^* = 0$ 。结果如表 2。

两种剂量 SMP 由非线性二室模型辨识出的主要参数，除  $K_{12}$  和  $K_{21}$  相差较大外，其他

都基本一致(误差  $\pm 10\%$  左右)。此可能提示 SMP 在中心室和周边室之间的转运似包含非线性过程。

**药物血浆蛋白结合率的辨识结果与体外实验结果比较** 根据上述两种模型辨识所得参数(由于两种剂量用同一模型辨识时，所得参数基本相同，故以平均值计算)，由[22]式计算各种血药浓度时的连续动态的药物血浆蛋白结合率，绘制相应的血药浓度蛋白结合率曲线，并与将 4 种不同药物浓度用平衡透析法所得的体外结果相比较，如图 2 所示。

$$\begin{aligned} \text{蛋白结合率}\% &= \frac{C_b}{C} \cdot 100 \\ &= \frac{[(K \cdot K_d + K_d + P) + (2K + 1)C - \sqrt{J}]}{2(K + 1)C} \cdot 100 \end{aligned} \quad [22]$$

由图 2 可见，SD 的蛋白结合率体内结果与体外结果的趋势基本一致，即血药浓度越高，结合率越低；且在高浓度时两种结果十分接近，低浓度时相差较大，但误差仍在  $15\%$  之内。SMP 的蛋白结合率一室模型辨识结果仅高浓度时与体外结果相接近；但用二室模型辨识时，两种结果十分接近，最大误差在  $5\%$  左右。

### 血药浓度-蛋白结合率-时间的立体曲线

[22]式中的  $C$ ，如用[13][14]或[19]式对时间  $t$  的积分值代入，则便可定量动态地描述蛋白结合率与血药浓度-时间的相互关系，并可由此绘制如图 3 所示的血药浓度-蛋白结合率-时间的立体曲线。对于临床使用剂量比较固定的药物(或有一定剂量范围，而在此范围内血药浓度变化幅度较小的药物)，则可由此立体曲线比较简便地查到任一时间的血药浓度(或范围)及其

Tab 1. The identified result with one-compartment model

Drug	Dose mg/kg	$C_0$ $\mu\text{g/ml}$	$K_f$ $\text{h}^{-1}$	$K_b$ $\text{h}^{-1}$	V l/kg	K	$K_d$	P $\mu\text{g/ml}$
SMP	200	415.0	0.141	0.0073	0.482	0.503	52.8	133
	300	726.6	0.128	0.0110	0.413	0.510	57.0	139
SD	200	435	0.277	0.0394	0.46	0	65.5	179
	300	761	0.252	0.0347	0.40	0	65.0	181

Tab 2. The SMP identified result with two-compartment model

Dose mg/kg	$K_f$ $h^{-1}$	$K_b$ $h^{-1}$	P $\mu g/ml$	$K_d$	K	$K_{12}$ $h^{-1}$	$K_{21}$ $h^{-1}$
200	0.103	0.0399	101.5	10.6	0.71	0.0067	0.0356
300	0.092	0.0431	108.1	11.2	0.73	0.0042	0.0293

蛋白结合率。

## 讨 论

大部分药物，特别是抗菌类药物在机体内的作用强度与游离药物浓度直接有关。文献报道，在体内 SMP 的结合率为 87%，SD 为 20-60%<sup>(9)</sup>；本文用体外平衡透析法测得在一定浓度范围内的结合率：SMP 54-92%，SD 38-84%；体内辨识的结合率 SMP 43-75%（一室模型），48-91%（二室模型）；SD 20-73%（一室模型）。如按两药在体内有效血药浓度范围用本文体内辨识结果估计蛋白结合率时，则 SMP 为 80-90%（二室模型），SD 为 50-60%（一室模型）。此说明本文的体内结果不仅和体外法的结果基本一致，而且也与文献报道的体内结果基本一致。由此似可初步说明对适当的房室模型进行系统辨识来估计体内的药物血浆蛋白结合率是可行的途径，并在此基础上建立起某类药物在常用剂量范围内定量动态的药物血浆蛋白结合率，以供临床实用的参数系列是可以实现的。目前，当体外实验的结合率一时难以获得时，似可先采用辨识方法的结果来代替。

用非线性房室模型来描述磺胺药的血浆蛋

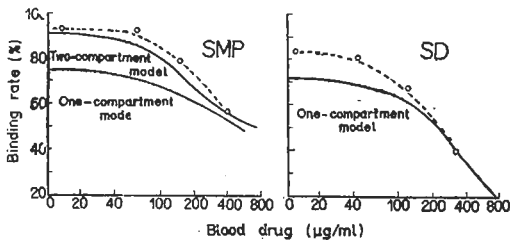


Fig 2. Blood drug-plasma protein binding rate curve by the method of equilibrium dialysis (-----) and the identified result (—)

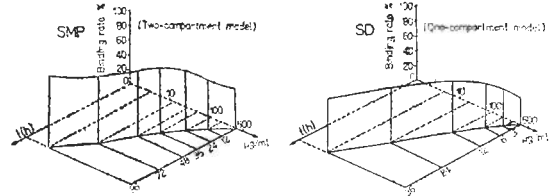


Fig 3. Blood drug-plasma protein binding rate-time stereocurve

白结合的动力学过程是合理的，从同一药物用同一模型对二种剂量辨识所得参数比较接近来看，除与蛋白结合的过程外，其他过程在此剂量范围内是线性的，而结合率随血药浓度而变是非线性过程。本文提出可饱和及不能达到饱和两种结合类型，辨识结果证明，SMP 兼有二种类型，而 SD 只有可饱和型，似能较好地概括磺胺药物与血浆蛋白结合的实际情况的复杂性。

在房室模型的具体选择上，似以二室模型的结果较好（如 SMP），但二室模型计算较复杂，如对所得结果影响不太大时，用较简单的一室模型计算（如 SD），在实际使用时比较方便。我们认为二室模型的结果所以优于一室，主要由于二室模型基本上反映出结合型药物与游离型药物分布过程不同的实际情况所致。

本文提出的立体曲线图，在尚未提出适当的简化计算式之前，是一种有一定实用价值的简便方法。

在非线性系统辨识的计算方法上，作了有益的尝试：如先用随机搜索法在定义域内搜索，然后再用更精确的方法搜索极点。此外，在求血药浓度理论值和寻找最佳参数的计算中，分别发展了直线差分法和最陡分量法，实践证明，在非线性系统辨识的计算中是有效的实用方法。

## 参 考 文 献

- 1 黄秉宪、潘 华. 生理科学进展 1979 年 1 月, 10(1):54
- 2 Schoenemann PT, Yesair DW, Coffey JJ, Bullock FJ, *Ann NY Acad Sci* 1973 Nov 26; 226: 162
- 3 Brown RF. Preprints of 5th IFAC Symposium on Identification and System Parameter Estimation 1979 Sep; 2:727
- 4 Bratton AC, Marshall EK. *J Biol Chem* 1939 May; 128(2):537
- 5 Anton AH. *J Pharmacol Exp Ther* 1960 Jul; 129 (3):282
- 6 冯 康. 数值计算方法. 第 1 版. 北京: 国防工业出版社, 1978: 第 4 章
- 7 华南工学院. 电子计算机及算法语言. 第 1 版. 北京: 人民教育出版社, 1978:134 & 278
- 8 Noton M. *Modern control engineering*. 1st ed. Oxford: Pergamon, 1972:65
- 9 刘昌孝. 药物代谢动力学. 第 1 版. 长沙: 湖南科技出版社, 1980:26 & 180

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Dec; 4 (4) : 265-269

## IDENTIFIABILITY OF NONLINEAR COMPARTMENTAL MODELS FOR PLASMA PROTEIN BINDING OF SULFA DRUGS

HE Shao-xiong, ZHANG Wen-bai (*Institute of Materia Medica, Tianjin 300070*) ZHAO Si-lan (*Beijing Medical College, Beijing 100083*) HUANG Tuan-hua, HUANG Bing-xian (*Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100030*)

**ABSTRACT** After iv sulfamethoxyypyridazine (SMP) or sulfadiazine (SD) 200 and 300 mg/kg in rats, blood levels were assayed and the system parameters were identified with one compartment (two subcompartments) and two compartment models. On the basis of these parameters, the plasma protein binding rates of SMP and SD were calculated and compared with those obtained by the method of equilibrium dialysis *in vitro*. The calculated plasma protein binding rates within the effective blood concentration ranges were 80-90% for SMP and 50-60%

for SD. These results were in agreement with those obtained *in vitro* and *in vivo*. With a suitable model, we believe that the calculated plasma protein binding rate reflects the truth *in vivo*. In this paper, the new calculated methods of nonlinear system identifiability were presented.

**KEY WORDS** systems identification; compartmental models; sulfamethoxyypyridazine; sulfadiazine; protein binding