

## MCPKP—药物动力学室分析的一种微机程序

夏文江、成章瑞 (中国农业科学院中兽医研究所, 兰州 730056)

**提要** MCPKP是由AUTOAN修改和扩充而成的药物动力学微机程序。经IBM-PC FORTRAN 2.0编译,可在IBM-PC系列微机及其兼容机上运行。保留了AUTOAN的主要功能;简化了输入方式;扩充了模型库;增加了非线性最小二乘算法并扩充了二级参数的计算和参数表格输出。以氢化泼尼龙和大观霉素为例,比较了MCPKP和AUTOAN的输出参数。

**关键词** 微型计算机程序; 药物动力学; 房室模型

AUTOAN是一种能自动作药物动力学(PK)室分析的电子计算机程序<sup>(1)</sup>,但不能在微机上运行,库存12种模型也满足不了PK研究的需要,且不能输出常用二级参数。作者<sup>(2)</sup>在引进AUTOAN并将其适应于Wang 2200 VS

1985年12月31日收稿 1987年8月8日接受

型计算机后,对它进行了较大的修改和扩充,编写出药物动力学专用微机程序 MCPKP。经多套实验数据检验,表明性能良好。现将 MCPKP 的工作原理及其与 AUTOAN 比较的结果扼要报道如下。

### 工作原理和流程

MCPKP 作为一种 PK 专用软件包括酶动力学分析、曲线剥脱(curve stripping)、模型选择、参数加权非线性最小二乘优化、输出观测值与理论拟合值及其坐标图和打印输出一、二级 PK 参数表格等部分。基本上实现了 PK 室分析的自动化。其工作流程如图 1 所示。

**消除动力学类型分析** 大多数药物在常用剂量范围内,在体内按表现一级速度消除,但也有少数药物在体内的消除可能需用

Michaelis-Menten(以下简称 M-M)消除动力学表述。

MCPKP 首先从区分这两种速度过程开始。图 1 第 1 列展示了酶动力学分析的全过程。

具有 M-M 消除动力学的一室模型可用下述微分方程表述:

$$-dC/dt = V \cdot C / (K_m + C) \quad [1]$$

具有一级消除动力学的一室模型的数学表达式为:

$$-dC/dt = KC \quad [2]$$

以 Z 代替  $(t_{n+1} - t_n) / (\ln C_n - \ln C_{n+1})$  以 W 表示  $(C_n \cdot C_{n+1})^{1/2}$ , 如以 Z 对 W 作图,对于 [1] 式所表述的 M-M 过程,将是一条直线。其斜率为  $1/V$ , 不等于零。而 [2] 式所表达的一级速度过程,其斜率理论上应等于零。通过计算 Z 与 W 回归线的斜率,就可确定药物在体内消除的动力学类别。

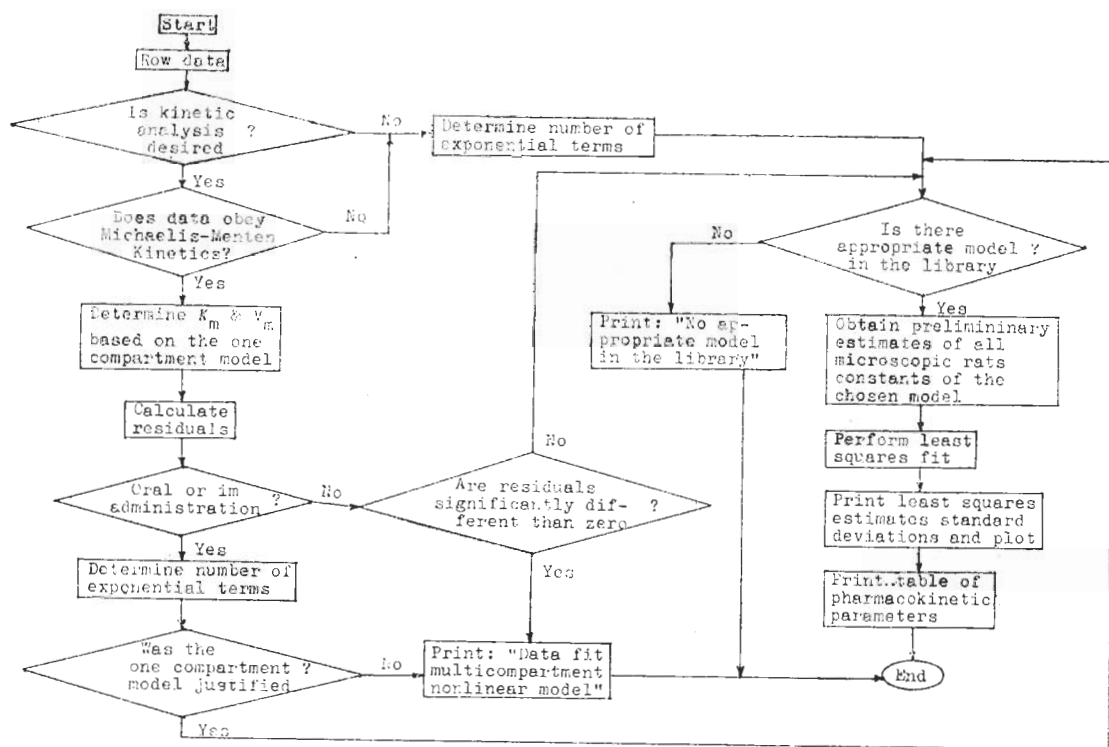


Fig 1. Flowsheet for MCPKP microcomputer program.

对于消除属于 M-M 过程(非线性动力学)者, MCPKP 将为其计算米氏常数( $K_m$ )和最大理论速度( $V_m$ )的初始值,再经残差分析确定模型类别。根据统计学要求,要区别两种速度类型,数据点数不能少于 4 点。

**曲线剥脱** 当不想判断消除动力学类别或者酶动力学分析的结果表明,药物在体内的消除不属于 M-M 过程时, MCPKP 将数据适合到下述多指数方程:

$$C = \sum_{i=1}^m a_i e^{-b_i t} \quad [3]$$

式中 C 是 t 时间药物浓度, m 是指数项的项数,  $a_i$  和  $b_i$  是待定参数。

曲线剥脱采用残差法<sup>(3)</sup>。MCPKP 最多可处理 5 个指数项的方程。首先将数据适合到最少指数项的方程,以后逐次增加项数,每次增加 1 项。由平方相关系数( $r^2$ )和 F 测验监控曲线剥脱。当达到最佳拟合时停止进一步剥脱,并以最佳指数方程参数的数目和相对大小作为选择模型的依据。

对于有吸收因素的给药途径,在曲线剥脱时把滞时(lag time)考虑进去。此时[3]式应改写为:

$$C = \sum_{i=1}^m a_i e^{-b_i(t-t_0)} \quad [4]$$

其中  $t_0$  为滞时。MCPKP 处理滞时的方法与方法<sup>(3)</sup>相同,并作了适当的修改。它以第 1 个浓度不为零的数据对应时间  $t_1$  为起点,将其适当缩小,代入指数方程,通过反复试验,使:

$$\sum_{i=1}^m a_i e^{-b_i t_0} = 0 \quad [5]$$

**模型库** MCPKP 除收入 AUTOAN 库存 12 种模型之外,增补了 iv 三室模型、1-4 个指数项的非室模型以及吸收与消速度相等的一室模型等。

有吸收因素的各种模型,每种都包括滞时选择,因此, MCPKP 模型库共有 18 种模型

29 种选择。其中,线性房室模型有 iv 一、二和三室模型,恒速静脉输注一和二室模型,有吸收因素的一和二室模型以及包括两个连续一级吸收的一和二室模型。非线性房室模型包括 iv、恒速静脉输注和包括吸收因素的、M-M 消除的 4 种一室模型。此外还有 1-4 个指数项的 4 种非房室模型。根据需要, MCPKP 可接受原始药物浓度-时间数据选择出库存中一种模型作为最佳模型,也可接受指令拟合库中某一特定模型。

**强制拟合特定模型** 有时为了某种特殊需要,须将数据拟合模型库中某一特定模型,如某种药物在某种动物上的数套血药浓度-时间数据,经处理后,多数适合一室模型,只有 1-2 套被拟合成二室模型。为便于统计处理,可将后者强制拟合成一室模型。AUTOAN 具有这种功能,但需要试验者计算并输入参数初始值。初始值选择不当会给以后的非线性最小二乘优化带来困难。MCPKP 增加了由输入混杂参数(由曲线剥脱子程序产生)计算参数初始值的子程序,可保证被输入的参数初始值准确。

**非线性最小二乘法参数优化** MCPKP 像 AUTOAN 一样拼接了 NONLIN 程序。该程序采用 Hartley 改进的高斯-牛顿法进行加权非线性最小二乘法处理。为增强控制迭代发散的能力, MCPKP 增补了 Levenberg 算法<sup>(4)</sup>。两种算法可以自由选择。如不加选择, MCPKP 首先选用 Hartley 法处理,当遇有迭代发散时,自动改用 Levenberg 法处理。迭代次数限定在 50 次以内。

经过优化的参数,算出标准差和 95% 置信限,打印出现测值与理论拟合值及其偏差和权重表,算出残差平方和、加权残差平方和、相关系数和平方相关系数等。并绘制观测值与理论拟合值的坐标图。

#### 二级参数的计算和参数表格输出

AUTOAN 只输出空间转运参数(一级参数),不能输出混杂参数( $\Lambda, B, \alpha, \beta$ ),也不计算半衰

期、表观分布容积、达峰时间和峰浓度、药-时曲线下面积等二级参数。MCPKP 增补了二级参数计算子程序。根据选定模型的要求计算并以表格形式输出所需一、二级参数。

二级参数的计算,一般采用经典的数学公式法。达峰时间的计算,除可用公式计算者外,其余采用3点抛物线法计算。

### 使用要点

MCPKP 系用 FORTRAN 语言编写并经 IBM-FORTRAN 2.0 编译,可在 IBM-PC 系列微机及其兼容机上直接运行。运行速度快。为适应微机输入设备,简化了输入方式。采用人-机对话,由键盘按提示键入所要求的限定值和数据。采用“BN”空格解释使输入格式灵活。方便保存和修改,也可在软盘上编译后输入。两种输入方式输入的限定值有药名(包括必要的说明)、时间单位、剂量、达峰时间观测值(有吸收因素的给药途径用)、权重选择、给

Tab 1. Data used for identifying MCPKP function.  $t_i$ : Time,  $C_i$ : Concentration

Drug concentration in plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )					
Prednisolone		Spectinomycin			
im		iv		im	
$t_i$	$C_i$	$t_i$	$C_i$	$t_i$	$C_i$
0.25	63.4	0.167	63.3	0.167	14.6
0.5	154	0.33	50.6	0.33	24.2
1.	230	0.5	43.3	0.5	29.3
2.	207	1.	31.0	1.	30.9
3.	188	2.	18.3	2.	23.9
4.	154	4.	6.9	4.	10.0
6.	86.6	6.	3.05	6.	4.4
8.	66.7	8.	1.95	8.	2.2
12.	20.0				

药途径、数据点数等。最后输入原始药物浓度和时间数据。当最后一个时间数据输入后,程序就自动运行,直至整个处理完成。中途不再输入其它限定值。整个操作数分钟即可完成。

MCPKP 的输出因数据和要求不同而不同,一般包括上述工作原理中所列各项。当不

Tab 2. Comparison of output parameters with MCPKP and AUTOAN

Parameter	Prednisolone		Spectinomycin			
	im		im		iv	
	MCPKP	AUTOAN	MCPKP	AUTOAN	MCPKP	AUTOAN
Co	325.93520	316.636	45.33088	45.3282	78.97771	80.0810
A					42.77381	
B					36.20389	
$\alpha$					2.76893	
$\beta$					0.43176	
$K_a$	1.82148	1.93388	2.52805	2.52796		
$K_{10}$	0.25217	0.23942	0.41359	0.41355	0.70425	0.714065
$K_{12}$					0.79888	0.859348
$K_{21}$					1.69756	1.76725
lag time	0.12802	0.13121				
$T_{max}$	1.38801		0.85616			
$C_{max}$	237.1433		31.80930			
$T_{\frac{1}{2}}$	2.74817		1.67556		1.66506	
AUC	1292.5		109.60		99.29975	
$V_1$					0.15622	
$V_B$					0.25481	
$Cl_R$					0.11002	
$f_c$					0.61307	
r	0.997	0.995	1.000	0.999	1.000	1.000
r squared	0.995	0.998	0.999	1.000	1.000	1.000

拟分析酶动力学时, 则从曲线剥脱开始输出, 强制拟合特定模型时, 输出从非线性最小二乘优化开始。

为检验 MCPKP 的性能, 曾用它处理过百余套各类 PK 数据, 并分别与 AUTOAN 处理的结果做了比较。表 1 列出了其中的 3 套数据, 分别为泼尼龙(prednisolone)和大观霉素(spectinomycin)的血药浓度-时间原始数据。表 2 是这些数据分别用 MCPKP 和 AUTOAN 处理后, 输出参数的比较。由表 2 可见, MCPKP 与 AUTOAN 的输出, 一级参数基本吻合并补充了必要的二级参数。

## 讨 论

MCPKP 是在 AUTOAN, 一种能自动作出药物动力学抉择的电子计算机程序的基础上, 改进和扩充而成。首先, 它是 AUTOAN 的微机化, 其次, 在保持 AUTOAN 主要技术性能不减的前提下, 简化了输入方式, 增补了库存模型, 增加了参数非线性最小二乘优化算法, 增加了二级参数的计算和模型参数的表格输出

等, 使 PK 数据处理的自动化程度进一步提高, 便于初学者掌握。

MCPKP 可在 IBM-PC 系列微机上直接运行, 这种机型是目前国内推存的优选机型, 兼容机型较多, 这给 MCPKP 的推广带来便利。

我们在 MCPKP 中增补了 1-4 个指数项的非房室模型, 这些模型可用于工农业生产和经济管理中进行数学模拟和非线性最小二乘优化的其它领域。

## 参 考 文 献

- 1 Sedman AJ, Wagner JG. *AUTOAN—a decisionmaking pharmacokinetic computer program*. 2nd ed. Ann Arbor: Publication Distribution Service, 1976: 1-66
- 2 夏文江、成章瑞. *AUTOAN—药物动力学专用程序在兰调试成功*. 中兽医医药杂志 1985; (5): 60
- 3 Sedman AJ, Wagner JG. *CSTPIP, a FORTRAN IV computer program for obtaining initial polyexponential parameter estimates*. *J Pharm Sci* 1976; 65: 1006
- 4 王德人. *非线性方程解法与最优化方法*. 第 1 版. 北京: 人民教育出版社, 1979: 236-71

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Mar, 9 (2): 188-192

## MCPKP—a microcomputer program specialized for pharmacokinetic compartment analysis

XIA Wen-Jiang, CHENG Zhang-Rui

(*Institute of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730056*)

**ABSTRACT** MCPKP (microcomputer pharmacokinetic program), an improvement or a revision of AUTOAN, is a decision-making pharmacokinetic microcomputer program. It has been edited by IBM-PC FORTRAN 2.0 and ready for use on IBM-PC series of microcomputer with a memory of 256 kB. The mode of data input has been simplified (read in from keyboard or EDLIN on a diskette). Besides the 12 models of AUTOAN, a three-compartment open model and some other models have been involved. To perform nonlinear least squares fit, Levenberg algorithm was added. MCPKP has an

additive subroutine to calculate the secondary parameters according to the needs of the selected model. In order to fit a certain model a new subroutine was presented to determine the initial estimates of the parameters from the results of the stripping. Three typical data sets were used to compare the function of MCPKP with that of AUTOAN. The outputs of MCPKP were comparable to those of AUTOAN.

**KEY WORDS** microcomputer programs; pharmacokinetics; compartment models