

从等间隔采样的血药浓度-时间数据计算药理动力学参数

周怀梧 (浙江医科大学药理学系, 杭州)

提要 本文提出了一种新的药理动力学实验设计和数据处理方法, 即从相等的时间间隔采取血样所得血药浓度-时间数据来计算药物的药理动力学参数。对静脉给药时适宜采用一室或二室开模型, 口服或肌注时适宜采用一室开模型的情形, 作了理论分析和例证, 表明本法能有效地求得药理动力学参数, 并可避免通常所用的剩余法的缺点。

关键词 室分析; 剩余法; 等间隔采样; 实验设计; 数据处理

药理动力学 (pharmacokinetics) 中, 在一次口服或肌注给药的情况下, 大多数药物显示一室开模型的特征, 血药浓度-时间曲线可用下列方程描述:

$$C = \frac{k_a F D}{V(k_a - K)} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

式中 t 为给药后经历的时间, C 为相应的血药浓度, D 为所给的剂量, F 为剂量 D 中被吸收的分数, V 为药物的表观分布容积, K 为药物消除速率常数, k_a 为吸收速度常数。 K 和 k_a 都被假定是一级速率常数, 是表征药物体内过程的两个最重要的药理动力学参数。记 $M = k_a F D / V (k_a - K)$, 则上列方程改写为

$$C = M(e^{-kt} - e^{-k_a t}) \quad [1]$$

从血药浓度-时间数据 (以下简称 $c-t$ 数据) 计算 K 和 k_a , 通常是在假定 $k_a > K$ 的条件下, 当 t 充分大时, $e^{-k_a t} \approx 0$, 从而作 $\ln c-t$ 图或最小二乘法作直线回归求得 K 值, 而后将 K 值代入方程 [1], 再求 k_a 值, 这就是所谓剩余法⁽¹⁾⁽²⁾ (method of residuals)。这样做的缺点是: 只有在药物的吸收速率远大于消除速率 (即 $k_a \gg K$) 的情况下, 对于实验上足够大的 t 值, 方可认为 $e^{-k_a t} \approx 0$, 从而可将方程 [1] 中第二项略而不计。可是, 在 k_a 和 K 比较接近的情况下, 比如, $K = 0.1 \text{ h}^{-1}$, k_a 为 K 的两倍 (即

0.2 h^{-1}), 则当 $t = 20 \text{ h}$, 方程 [1] 中括号内的后项与前项之比为 13.5%, 故至此尚不能将后项略去; 当 $t = 30 \text{ h}$, 该比值为 4.9%, 如精度要求不高, 此后所得 $c-t$ 数据方可用来估计 K 值。同时, 计算 k_a 必需利用 K 值, 因而, 当算得 K 值含有显著的误差时, 就会导致 k_a 值也有大的误差。Krüger-Thiemer 等⁽²⁾ 曾指出: 在药物吸收缓慢或药物从剂型中缓慢释放的情况下, $c-t$ 曲线下降部分的斜率也许不只是反映消除过程, 因而从 $\ln c-t$ 图上曲线下降部分——貌似直线的斜率来估计 K 值, 会产生显著的偏差。为了避免这种误差, 他们认为须从静脉给药途径来估计 K 值。这样, 同一个试验对象, 就既要接受口服给药又要接受静脉给药, 这显然不方便, 有时也不可行。

在一次静脉给药的情况下, 大多数药物显示二室开模型的特征, $c-t$ 曲线方程为

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad [2]$$

式中 A , B , α 和 β 皆为参数, 一般假定 $\alpha > \beta$, 分别称为快处置 (fast disposition) 和慢处置 (slow disposition) 速率常数。应用剩余法来求诸参数的值, 也是假定 t 充分大时, $A e^{-\alpha t} \approx 0$, 先求得 B 和 β , 再在此基础上计算 A 和 α , 当 α 与 β 比较接近时, 由 $c-t$ 数据估计 B 和 β , 同样可能含有显著的偏差, 并且也会把这种误差传递到 A 和 α 值中去。

鉴于上述情况, 本文提出从若干等间隔采样所得 $c-t$ 数据, 同时求得 K 和 k_a (或 α 和 β) 的方法, 对于静脉给药时显示一室开模型的情况, 用本法计算 K 值很简便, 故一并报告。

理 论

在以下的理论分析中, 皆假定有如下所示

的 n 对等间隔测定的 $c-t$ 数据:

$$t: t_1, t_1 + \tau, t_1 + 2\tau, \dots, t_1 + (n-1)\tau$$

$$c: c_1, c_2, c_3, \dots, c_n$$

这里, τ 为采血样的间隔时间, 是一个常数, t_1 为采第一个血样的时刻, c_1 为相应的血药浓度, 余类推。

一、单项指数方程(静脉给药, 一室) 在静脉给药、一室开模型的情况下, $c-t$ 曲线方程为

$$c = c_0 e^{-kt} \quad [3]$$

式中 c_0 为 $t=0$ 时的血药浓度, K 为药物的一级消除速率常数。

对[3]式取自然对数, 并依次把上述 n 对数据代入, 有:

$$\left. \begin{aligned} \ln c_1 &= \ln c_0 - K t_1 \\ \ln c_2 &= \ln c_0 - K(t_1 + \tau) \\ \ln c_3 &= \ln c_0 - K(t_1 + 2\tau) \\ &\dots\dots \\ \ln c_n &= \ln c_0 - K[t_1 + (n-1)\tau] \end{aligned} \right\} [4]$$

将方程组[4]中从第二个方程起依次减去第一个方程, 然后相加并整理, 便可得计算 K 值的公式为

$$K = \frac{2}{(n-1)\tau} \left(\ln c_1 - \frac{\sum_{i=1}^n \ln c_i}{n} \right) \quad [5]$$

记 $T = (n-1)\tau$, $\overline{\ln c} = \left(\sum_{i=1}^n \ln c_i \right) / n$, [5]式便改写为

$$K = 2(\ln c_1 - \overline{\ln c}) / T \quad [5']$$

如表为常用对数, 则

$$K = 4.605(\lg c_1 - \overline{\lg c}) / T \quad [5'']$$

显然, T 为采样间隔时间的总长, $\overline{\ln c}$ (或 $\overline{\lg c}$) 为 n 个自然对数(或常用对数)浓度值的算术平均数。

为了计算初始浓度 c_0 , 把方程组[4]中各式相加并整理, 即得:

$$\ln c_0 = \ln c + K \left(t_1 + \frac{T}{2} \right) \quad [6]$$

或

$$\lg c_0 = \lg c + 0.4343K \left(t_1 + \frac{T}{2} \right) \quad [6']$$

应该指出, 上述计算 K 和 $\ln c_0$ 的方法, 是以大小相等、符号相反的随机误差出现的概率相等这一误差理论的公理为依据的⁽⁴⁾。在同一实验条件下, n 越大, 按[5']和[6]式(或[5'']和[6']式)算得的 K 和 $\ln c_0$ 的值就越精确。

二、二项指数方程(静脉给药, 二室) 这时, $c-t$ 方程如[2]式所示。将上述 n 对数据代入, 有:

$$\left. \begin{aligned} c_1 &= Ae^{-\alpha t_1} + Be^{-\beta t_1} \\ c_2 &= Ae^{-\alpha(t_1 + \tau)} + Be^{-\beta(t_1 + \tau)} \\ c_3 &= Ae^{-\alpha(t_1 + 2\tau)} + Be^{-\beta(t_1 + 2\tau)} \\ c_4 &= Ae^{-\alpha(t_1 + 3\tau)} + Be^{-\beta(t_1 + 3\tau)} \\ &\dots\dots \\ c_n &= Ae^{-\alpha(t_1 + (n-1)\tau)} + Be^{-\beta(t_1 + (n-1)\tau)} \end{aligned} \right\} [7]$$

令

$$u = Ae^{-\alpha t_1} \quad v = Be^{-\beta t_1} \quad [8]$$

$$z_1 = e^{-\alpha \tau} \quad z_2 = e^{-\beta \tau} \quad [9]$$

把方程组[7]改写为

$$\left. \begin{aligned} c_1 &= u + v \\ c_2 &= u z_1 + v z_2 \\ c_3 &= u z_1^2 + v z_2^2 \\ c_4 &= u z_1^3 + v z_2^3 \\ &\dots\dots \\ c_n &= u z_1^{n-1} + v z_2^{n-1} \end{aligned} \right\} [10]$$

设 z_1, z_2 是某个二次方程

$$z^2 + s_1 z + s_2 = 0 \quad [11]$$

的根。这时, 可得下列方程组⁽⁵⁾:

$$\left. \begin{aligned} s_2 c_1 + s_1 c_2 + c_3 &= 0 \\ s_2 c_2 + s_1 c_3 + c_4 &= 0 \\ &\dots\dots \\ s_2 c_{n-2} + s_1 c_{n-1} + c_n &= 0 \end{aligned} \right\} [12]$$

用最小二乘法或平均法⁽⁴⁾, 从方程组[12]中解得 s_1 和 s_2 , 然后代入方程[11], 并解出该方程的根 z_1 和 z_2 (将其中较小者记为 z_1 , 较大

者记为 z_2)^{*}。然后, 由[9]式得:

$$\alpha = -\frac{\ln z_1}{\tau} \quad \beta = -\frac{\ln z_2}{\tau} \quad [13]$$

或

$$\alpha = -\frac{2.303 \lg z_1}{\tau} \quad \beta = -\frac{2.303 \lg z_2}{\tau} \quad [13']$$

最后, 将 z_1 和 z_2 值代入方程组[10], 又可用最小二乘法或平均法解得 u 和 v 值, 从而由[8]式得:

$$A = ue^{\alpha t_1} \quad B = ve^{\beta t_1}$$

三、二项指数方程(口服或肌注, 一室)

这时, $c-t$ 方程如[1]式所示。从数学角度看, 它是方程[2]的一种特殊情况, 因而可用同样的方法计算 K 和 k_a 。须注意, 若仍然规定 $z_1 < z_2$ 则**

$$K = -\frac{\ln z_2}{\tau} \quad k_a = -\frac{\ln z_1}{\tau} \quad [15]$$

或

$$K = -\frac{2.303 \lg z_2}{\tau} \quad k_a = -\frac{2.303 \lg z_1}{\tau} \quad [15']$$

计算 M 不必按上面计算 A 和 B 那种程序, 这里可导出一个直接计算的简捷公式。事实上, 把 n 对数据依次代入[1]式, 然后相加并整理, 便可得:

表 1 家兔一次静注 8 mg/kg 酒石酸锶钾后的 $c-t$ 数据

t (h)	1	2	3	4	5	6	合计
c ($\mu\text{g/ml}$)	1.13	0.93	0.80	0.75	0.67***	0.59	
$\ln c$	0.1222	-0.0726	-0.2231	-0.2877	-0.4005	-0.5276	-1.3893
\hat{c} ($\mu\text{g/ml}$)	1.13	0.98	0.85	0.74	0.64	0.56	
c^+ ($\mu\text{g/ml}$)	1.14	0.99	0.85	0.74	0.64	0.55	

*** 原文无此值, 为适合本法要求, 姑且由前后两值作线性内插而得

于是, 初始浓度为:

$$c_0 = 1.302(\mu\text{g/ml})$$

这样, 血药浓度的时间过程可表为

$$\hat{c} = 1.302e^{-0.1415t}$$

如用最小二乘法处理, 可得:

$$c^+ = 1.320e^{-0.1458t}$$

两法的血药浓度计算值 \hat{c} 和 c^+ 与实测值 c 的符合程度, 由表 1 可见都较好, 而且两者之间也很一致, 然而本法要简便许多。

$$M = \sum_{i=1}^n C_i / \left[\frac{e^{-Kt_1}(1 - e^{-nK\tau})}{1 - e^{-K\tau}} - \frac{e^{-k_a t_1}(1 - e^{-nk_a\tau})}{1 - e^{-k_a\tau}} \right] \quad [17]$$

由[15]式, $z_2 = e^{-K\tau}$, $z_1 = e^{-k_a\tau}$, 故[17]式可改写为

$$M = \sum_{i=1}^n C_i / \left[\frac{e^{-Kt_1}(1 - z_2^n)}{1 - z_2} - \frac{e^{-k_a t_1}(1 - z_1^n)}{1 - z_1} \right] \quad [16']$$

例 1, 给家兔一次静脉注射 8 mg/kg 酒石酸锶钾, 在 1-6 h 内测得全血锶浓度(c)见表 1 (数据自文献 6)。

采用一室开模型, 以[3]式拟合 $c-t$ 数据。这里, $n=6$, $t_1=1$ h, $\tau=1$ h, $T=5$ h, $\overline{\ln c} = -1.3893/6 = -0.2316$ 。代入[5']式, 便得该药的消除速率常数为

$$K = 2(0.1222 + 0.2316)/5 = 0.1415(\text{h}^{-1})$$

而由[6]式有:

$$\begin{aligned} \ln c_0 &= -0.2316 + 0.1415 \left(1 + \frac{5}{2} \right) \\ &= 0.2637 \end{aligned}$$

例 2, 给狗一次恒速静注常咯啉 20 mg/kg, 13 分钟注完的即刻及以后的一些时刻, 测得血浆药物浓度(C)见表 2 (数据取自文献 7)。

采用二室开模型, 以[2]式拟合 $c-t$ 数据。这里, 取 $\tau=0.5$ h, 用本法计算, 步骤如下:

* 这是考虑到在一般情况下, 常假定 $\alpha > \beta$

** 因为在一般情况下, k_a 常大于 K

第一步, 作形如[12]式的方程组:

$$\left. \begin{aligned} 12.23s_2 + 2.68s_1 + 2.38 &= 0 \\ 2.68s_2 + 2.33s_1 + 2.13 &= 0 \\ 2.33s_2 + 2.13s_1 + 1.99 &= 0 \end{aligned} \right\}$$

采用最小二乘法求解, 为此, 作出相应的正规方程组⁽⁴⁾:

$$\left. \begin{aligned} 162.4197s_2 + 44.3432s_1 + 39.6360 &= 0 \\ 44.3432s_2 + 17.5992s_1 + 15.9050 &= 0 \end{aligned} \right\}$$

解之, 得: $s_1 = -0.92304$, $s_2 = 0.007663$

第二步, 将 s_1 和 s_2 值代入[11]式, 有:

$$z^2 - 0.92304z + 0.007663 = 0$$

解之, 得: $z_1 = 0.00335$, $z_2 = 0.91465$, 然后, 代入[13]式, 即得:

$$\alpha = -\ln 0.00335/0.5 = 9.571(\text{h}^{-1})$$

$$\beta = -\ln 0.91465/0.5 = 0.173(\text{h}^{-1})$$

第三步, 将 z_1 和 z_2 值代入方程组[10], 有:

$$\left. \begin{aligned} u + v &= 12.23 \\ 0.00335u + 0.9147v &= 2.63 \\ 0.00007u + 0.8367v &= 2.33 \\ 0.766v &= 2.18 \\ 0.700v &= 1.99 \end{aligned} \right\}$$

为简便计, 用平均法⁽⁴⁾求解, 分别将第1, 3, 5和第2, 4个方程相加, 得:

$$\left. \begin{aligned} 1.00007u + 2.5367v &= 16.60 \\ 0.00335u + 1.6807v &= 4.86 \end{aligned} \right\}$$

解之, 得: $u = 9.33$, $v = 2.85$

第四步, 将 u, v, α, β 及 t_1 值代入[14]式, 注意到本例 $t_1 = 0$, 即得:

$$A = u = 9.33(\mu\text{g/ml})$$

$$B = v = 2.85(\mu\text{g/ml})$$

于是, 血药浓度的时间过程可表为

$$\hat{c} = 9.33e^{-9.571t} + 2.85e^{-0.173t}$$

原文(7)中, 用电子计算机拟合7对 $c-t$ 数据, 结果为

$$c^* = 9.19e^{-10.27t} + 3.04e^{-0.220t}$$

两法的计算值 \hat{c} 和 c^* 与实测值 c 的符合情况见表2。

表2 狗一次静注常咯啉 20 mg/kg 后的 $c-t$ 数据

t (h)	0	0.5	1	1.5	2
c ($\mu\text{g/ml}$)	12.23	2.68	2.38	2.18*	1.99
\hat{c} ($\mu\text{g/ml}$)	12.23	2.69	2.39	2.18	2.00
c^* ($\mu\text{g/ml}$)	12.23	2.72	2.39	2.19	1.91

* 此值系由前后两值作线性内插而得

例3, 24名正常男子口服含5 mg 哌唑嗪 (prazosin) 的一颗胶囊后, 测得平均血浆药物浓度(c)见表3 (数据取自文献8)。

采用一室开模型, 以[1]式拟合 $c-t$ 数据, 这里, $\tau = 1$ h, 计算 K, k_a 和 M 值的基本步骤同例2, 先求得:

$$s_1 = -0.7329 \quad s_2 = -0.09236$$

$$z_1 = 0.1046 \quad z_2 = 0.8425$$

$$K = 0.1713(\text{h}^{-1}) \quad k_a = 2.258(\text{h}^{-1})$$

后按[16']式算得:

$$M = 36.94(\mu\text{g/ml})$$

于是, $c-t$ 曲线方程可表为

$$\hat{c} = 36.94(c^{-0.1713t} - e^{-2.258t})$$

\hat{c} 与 c 值的符合情况见表3。

表3 24名正常男子一次口服5 mg 哌唑嗪胶囊后的平均 $c-t$ 数据

t (h)	1	2	3	4	5
c ($\mu\text{g/ml}$)	25.4	26.7	22.4	20.1	14.8
\hat{c} ($\mu\text{g/ml}$)	27.3	25.8	22.1	18.6	15.7

讨 论

一、本文提出了药理动力学实验的一种新的设计和分析方法。本法对实验设计的特定要求是: 1. 按固定不变的时间间隔采血样, 测定血药浓度; 2. $c-t$ 数据应有4对以上。

考虑到即使对所有的实验数据拟合良好的经验方程, 运用外推法作预测时, 仍有可能精度很低, 同时, 药物的体内过程除了有吸收、分布相外, 还有消除相, 所以, 本法虽然在理

论上只要有4对数据即可确定诸参数,但实践上以有6对数据为宜,而且这些数据应散布在各个时相,这意味着采样间隔不宜过短(可由预试来确定适宜的 τ 值)。

静注时,为了能准确判别模型,在注毕的短时间内,应尽可能多测得若干对 $c-t$ 数据,口服或肌注时,一个好的实验设计,应力求测得血药浓度的峰值,所以,应把这种要求和本法的要求结合起来进行实验设计。

二、本文对静脉给药一、二室,口服或肌注一室的情形,作了理论分析和例证,表明本法能有效地求得药理动力学参数,并有两个优点:

1. 能从实验数据同时求得 k_a 和 K (或 α 和 β)值,而且计算 k_a (或 α)不依赖于 K (或 β),从而可避免发生误差传递;而计算工作又可用手算来完成。2. 由于用剩余法必须完全从消除相的数据来计算 K (或 β)值,故采样的总时间须延续相当长,而用本法时,各相数据都被用来计算 K (或 β)值,故消除相的数据可适当减少,从而采样的总时间可比剩余法适当缩短。倘若药物的药理动力学模型的室数已知(由预试或由他人的研究获悉),则采样的总时间就更可缩短。比如,对于例2,用电子计算机拟合7对数据,采样的总时间为6h,而用本法

拟合5对数据,采样的总时间仅为2h。

三、静脉给药时显示三室,口服或肌注时显示二室开模型特征的药物,其血药浓度的时间过程一般用三项指数方程描述,理论上可用研究方程[2]和[1]相仿的方法求得诸参数,可是计算中须求解一个三次代数方程,用手算是不方便的。

致谢 本文承蒙朱恒璧教授细心审阅,并提供宝贵意见。

参 考 文 献

- 1 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1975: 281—292
- 2 周怀梧. 药学学报 1980年3月; 15(3): 129
- 3 Krüger-Thiemer E, Eriksen SP. *J Pharm Sci* 1966 Nov; 55(11): 1249
- 4 张启人. 测定值计算基础. 第1版. 北京: 科学出版社, 1959: 47 & 297—303
- 5 Simon W. *Mathematical techniques for biology and medicine*. 1st ed. Cambridge: MIT Press, 1977: 223—228
- 6 徐学峥、卢凤英、朱恒璧. 浙医学报 1959年4月; (2): 101
- 7 李良泉、瞿志祥、王志敏、曾衍霖、丁光生、胡国钧、杨学义. 中国科学 1979年7月; (7): 723
- 8 Hobbs DC, Twomey TM, Palmer RF. *J Clin Pharmacol* 1978 Aug-Sep; 18(8—9): 402

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1(2): 65—70

COMPUTING PHARMACOKINETIC PARAMETERS FROM BLOOD LEVEL-TIME DATA OF EQUI-INTERVAL SAMPLINGS

ZHOU Huai-wu (Department of Pharmacy, Medical College of Zhejiang, Hangzhou)

ABSTRACT In pharmacokinetics, the method of residuals is commonly used for calculating pharmacokinetic parameters of drug. In the case of oral, intramuscular or intravenous administrations, the drug elimination rate constant (K) obtained by

this method may contain significant errors which affect the accuracy of the drug absorption rate constant estimated, when k_a approach to K .

This paper suggested a new method of pharmacokinetic experimental design and

data-processing, that is, computing pharmacokinetic parameters of drugs from blood level-time data of equi-interval samplings. Theoretical analysis and examples were given for one- or two-compartment open models after iv administration and for one-compartment open model after po or

im administrations. The results show that this method can be used to calculate effectively pharmacokinetic parameters without the defects of the method of residuals.

KEY WORDS compartment analysis; method of residuals; equi-interval sampling; experimental design; data processing