

药物代谢动力学计算程序(PCP) 软件的研制及应用

浙江省医学科学院(杭州, 310013) 姜朝云 邹清森 曾俊 李文钧

提要 “药物代谢动力学计算程序 PCP Ver 1.0”是一个面向用户的实用软件。它采用了较为成熟的数值计算方法和新颖的程序设计语言, 输出图表清晰直观。为药物代谢动力学研究, 尤其是新药开发中有关药动学计算提供了有效的实用工具。

关键词 药物代谢动力学; 单纯形法; PASCAL语言

药物代谢动力学(简称药动学)在新药设计、开发、老药的重新评价和指导临床用药中起着越来越重要的作用。按照新药审批法的要求, 经我院多年的实践, 并参考国内外同类软件, 结合国情和实际应用情况, 用当今国际上流行的 TURBO-PASCAL 语言, 编制了药动学计算程序 Pharmacokinetic Computing Program 简称 PCP Ver 1.0版。

一、设计思想和研制策略

1. 源程序语言和机型的选择 药物动力学模型较多, 计算量大, 尚需图形和表格输出, 故要求编程环境好, 速度快, 生成的目标代码小, 并且有图形功能。Borland 公司的 TURBO-PASCAL 不仅具有标准 PASCAL 语言的优点, 并作了许多扩充, 它集编辑、编译、连接于一体, 具有快速理想的编程环境, 还具有图形功能, 正符合药物动力学计算的要求, 因此我们选用 TURBO-PASCAL 语言。

考虑到卫生系统计算机 CGA 显示方式的通用性(以前所有 IBM-PC 及其兼容机, 长城, 浪潮等机型), 为了便于软件的推广应

用, 本软件选用中分辨显示方式。

2. 模型和算法 数学模型常用于各种实验数据的定量分析, 帮助研究者解释试验的假设和预测试验结果。常用的经典线性房室动力学模型是用一个指数函数或多个指数函数之和的形式写出^[1]:

$$C(t) = \sum_{i=1}^N x_i e^{-\lambda_i t}$$

其中 $C(t)$ 为 t 时刻的血药浓度, N 为房室数, j 为房室序数。将实验数据按非线性最小二乘法进行回归处理, 即迭代拟合, 获得最佳拟合的药物浓度—时间曲线方程, 最后由此方程求出各种动力学参数。

此外, 非房室模型也可用于描述药物在体内的量变规律。

考虑到新药审批法中有关药物动力学的要求, 结合实际工作中的需要, 我们提供常用的一级吸收, 一级消除的线性房室动力学模型共11个(参考本软件使用说明书)。

采用非线性最小二乘法哈特莱(Hartley)法和最优化方法单纯形(Simplex)法对曲线进行拟合, 在 PCP 系统中, 单纯形法是主要的计算方法^[2], 虽然速度不快, 但它

对初值的依赖性小，计算中因发散而死机的机会较少。Hartlay 法是高斯牛顿法的改良，使用较为成熟。

3. 房室数和权重 药物动力学运算中的许多问题，如权重、房室数、参数的标准差等，是近10来年中受到重视和讨论的问题，同时，在房室模型中，房室数的选取对有关的动力学参数影响很大。我们根据如下两个标准来确定房室数和权重：(1) AIC 是否最小(赤池信息判据 Akaike's Information Criterion 简称 AIC, $AIC = NL_s(W_{..}) + 2P$)；其中 $W_{..}$ 为加权残差平方和，P 为参数个数。(2) 测定值是否均匀地随机分布在拟合曲线的两侧。

在实际工作中，存在个体差异和各种误差，因此在同一批数据中的各组不一定服从同一个模式，此外，确定房室数和权重的方

法有多种的。为正确选择房室数和权重，在 PCP 中，提供 8 个参数和室间 F 检验值及统计矩结果，同时给出三种最常用的权重：1、1/C、1/C²，供用户研究分析、适当选用。结果如表 1、表 2 所示。表中 $W_{..}$ 为加权残差平方和；R 为相关系数；Run-test 为游程检验值；房室选择功能如图 3 所示。

$$R_{\text{Square}} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (C_i - \hat{C}_i)^2}{(C - \bar{C})^2},$$

$$R_1 \text{ Square} = \left[\sum_{i=1}^N C_i^2 - \frac{\sum_{i=1}^N (C_i - \hat{C}_i)^2}{\sum C_i^2} \right]$$

式中N为实验数据点数、 $\bar{C}$ 为均值、 $\hat{C}_i$ 为第 i 点的理论值。

Tab. 1 The informations for selecting model for group 1 sub. mean of jia

no. Comp	Weight	WSS	R	R squares	R1 squares	AIC	Run test	Max. error	Kax. error%
1	1	4.2E+00	0.9996	0.9980	1.0E+00	1.55E+01	2	1.1E+00	27.23
2	1	4.1E-01	0.9999	0.9998	1.0E+00	9.03E-01	6	4.0E-01	10.20
3	1	1.9E-01	1.0000	0.9999	1.0E+00	-1.3E+00	4	2.5E-01	22.10
1	1/C	2.9E+00	0.9983	0.9948	1.0E+00	1.25E+01	2	2.7E+00	5.76
2	1/C	5.1E-02	0.9999	0.9997	1.0E+00	-1.6E+01	6	6.0E-01	1.25
3	1/C	3.8E-02	0.9999	0.9999	1.0E+00	-1.4E+01	5	3.6E-01	1.30
1	1/C*C	3.9E+00	0.8308	0.1579	2.5E-01	1.49E+01	2	4.2E+01	89.20
2	1/C*C	1.6E-02	0.9998	0.9995	1.0E+00	-2.5E+01	6	9.8E-01	2.53
3	1/C*C	2.0E-02	0.9998	0.9995	1.0E+00	-1.9E+01	5	8.9E-01	3.23

Tab. 2 F-test between compartmental models for group 1 sub. mean of jia

Weight	F value (1 and 2)	F value (1 and 3)	F value (2 and 3)
1	1.84293502E+01**	1.06022763E+01	1.17378943E+00
1/C	1.12568357E+02**	3.81697139E+01*	3.50101018E-01
1/C*C	4.77081222E+02**	9.80856026E+01*	-1.7687776E-01

* p<0.05, ** p<0.01

4. 软件界面 采用多窗口技术和框图式的屏幕菜单, 简单的汉字提示及求助功能, 借以改善人机界面。由于避免了使用计算机专用术语, 一般用户只需按提示送入数据、药名和初始浓度, 不要任何干涉, 就可以迅速得到各种参数和图表。软件具有多种功能特点(见后), 能适应不同水平和层次的用户使用。

二、实现方法

1. 框图式屏幕菜单。为改善人机界面, 提高屏幕菜单的直观性, 本系统采用框图式的屏幕菜单并附以简单的功能说明, 以取代传统的分屏多级菜单, 如图 1 所示。

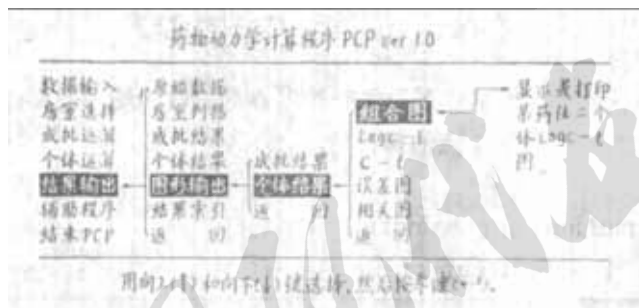


图 1 屏幕菜单

菜单采用树形结构和多窗口显示技术实现,根结点为主菜单,结点为分菜单,树叶为相应的功能子程序。可见,在层次和路径确定的情况下,实现窗口的设定、转换和对树叶(功能子程序)的访问是可行的。

窗口的设定和转换方法。针对 640×200 监视器显示 11 行汉字的情况, 定义如下公式以实现窗口的设定和转换。 $Window(X_1, Y_1, X_2, Y_2) = Window(10 * S + 1, 3, 80, 9)$, 其中 $window(l)$ 为一预定义的可变窗口显示程序, X_1, Y_1 为窗口左上角的坐标, X_2, Y_2 为窗口右下角的坐标。 $Y_1 = 3, X_2 = 80, Y_2 = 9, X_1 = 10 * S + 1$ 。 S 为现行窗口层次, 对于根结点 $S = 0$, 第一层 $S = 1, \dots$ 以次类推。

2. 数据输入模块及多窗口的实现。数据

输入模块是PCP与用户交互的主要窗口之一，它由数据标识录入和浓度时间(C-t)数据录入两部分组成。给药途径、时间、浓度和剂量单位采用预定义，提供默认值，按空格键选择，避免了由于单位上的差异和非法误操作而引起的错误，提高录入数据的可靠性。

C-t 数据录入部分,采用多窗口技术。将整个屏幕划分成时间输入窗口、小数位数窗口、数据录入窗口和求助提示窗口。除求助提示窗口外,其他窗口可用键盘命令访问。在数据录入窗口中,又采用虚拟窗口技术,在键盘操作下,可以上下左右移动,既直观又扩大了数据输入量。数据录入框图如图 2 所示。

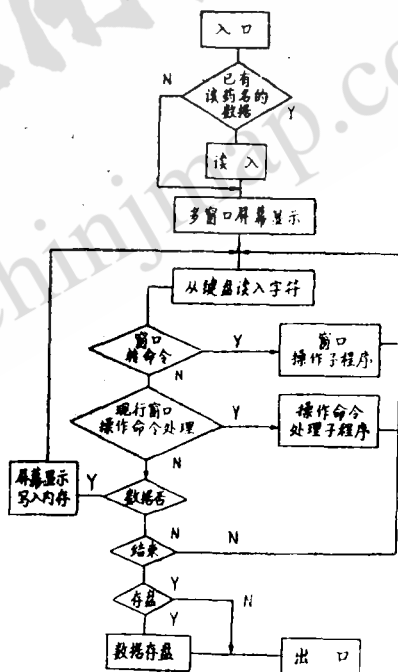


图2 数据录入

三、PCP 的特点及应用

PCP 经广大用户的实际使用和有关专家的鉴定,认为该软件有如下特点:(1)优越的人机界面。采用全中文显示,多窗口和框图式屏幕菜单。数据输入采用多窗口和全屏

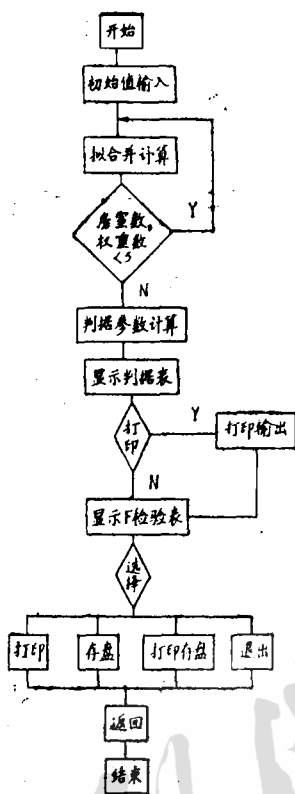


图3 房室选择

幕编辑, 提供了默认值的自由选择, 具有良好的人机界面。(2)软件能自动判室、自动加权, 又可提供8个判别参数和室内F检验值, 便于用户正确选择模型, 同时提供统计矩分

析结果。运算具有多种方式, 可成批和个体运算, 每种运算又有自动和用户选择两种途径。这样, 该软件便能适应不同层次用户的需要。(3)该软件具有各种文件管理功能, 自成一个系统。各种结果数据都可用图表形式输出, 也可存盘保留。

PCP 在下列硬件、软件支持下运行: IBM-PC、XT、AT、长城机及其他兼容机 (CGA 显示方式)。内存512K以上, 两个软盘或一个软盘一个硬盘驱动器; 适用于各种9针、M 2024(1724)、TH 3070、LQ 1500等打印机, 操作系统为CCDOS 2.1以上版本。

本软件已正式鉴定, 并在全国各地推广应用, 自北方的鞍山、北京, 南方的广东、云南, 上海和杭州都已有许多用户。由于使用方便灵活, 结果准确, 将会得到更大的推广。

参考文献

- [1] 曾衍霖等: 兔静注氯氮平药时数据的药代动力学分析. 药学报, 1986, 21(8):566~571
- [2] 姜朝云等: 单纯形最优化方法及其在药代动力学中的应用. 浙江省医学科学院院报, 1987, (38):225.

Development and Use of the Pharmacokinetic Computing Program(PCP)

Jiang Chaoyun Zhou Qingmiao Zeng Jun Li Weijun

(Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou 310013)

ABSTRACT

The Pharmacokinetic Computing Program (PCP) is a practical software geared to the needs of users. It has applied the established calculating methods and advanced programming language. Its calculating results are reliable, its figures and tables are clear. It is a useful tool for the study of pharmacokinetic, especially in developing new drugs.

Key words Pharmacokinetic, Simplex, PASCAL Language