

基于 Excel 软件的静脉滴注给药 (一级并行) 米氏消除药动学方程的数值解

苏银法 (温州市第二人民医院药剂科, 浙江 温州 325000)

摘要:目的 获得静脉滴注给药时 (一级并行) 米氏消除药物的血药浓度近似解。方法 根据四阶龙格-库塔算法, 采用 Excel 软件编写 (一级并行) 米氏消除药动学方程数值解的表格程序。结果 输入药动学参数 (V_m , K_m , V_d , k_e) 后, Excel 表格输出任一次给药后某时刻的预期血药浓度。结论 这一表格程序是静脉滴注给药 (一级并行) 米氏消除药动学方程一种可靠的数值解法。

关键词: 药动学; Excel 软件; 米氏消除; 龙格-库塔算法; 静脉滴注

中图分类号: R969.1; TP391.13 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)02-0145-04

A Numerical method for plasma concentration of drugs obeying parallel first order and Michaelis-Menten clearance kinetics by intravenous infusion administration based on Runge-Kutta algorithm and Microsoft Excel software

SU Yin-fa (Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Wenzhou, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To obtain a numerical method for the plasma concentration of drugs obeying parallel first and Michaelis-Menten clearance kinetics by intravenous infusion administration. **METHOD** Microsoft Excel was used to write a Microsoft Excel spreadsheet based on four stage Runge-Kutta algorithm. **RESULTS** After inputting the pharmacokinetic parameters (V_m , K_m , V_d , k_e), the Excel table displayed plasma concentration at mini interval after the administration. **CONCLUSION** The four stage Runge-Kutta algorithm is a reliable numerical method of plasma concentration of drugs obeying parallel first order and Michaelis-Menten clearance kinetics by intravenous infusion administration.

KEY WORDS: pharmacokinetics; Excel software; Michaelis-Menten clearance; Runge-Kutta algorithm; intravenous infusion administration

呈现非线性动力学特征的药物,其体内药动学过程较复杂,不能给出血药浓度与时间的关系式,从而使给药方案的设计变得十分困难。笔者根据四阶龙格-库塔 (Runge-Kutta) 算法,以电子表格的形式实现静脉滴注给药时 (一级并行) 米

氏消除药物血药浓度的数值解,为米氏消除药物临床用药的评价或血药浓度的预期提供一种新的方法。

1 原理和方法

1.1 药动学方程

基金项目: 温州市科技局资助项目 (Y2003A075)

作者简介: 苏银法, 主任医师; 研究方向: 给药方案设计。E-mail: suyinf@YAHOO.COM.CN Tel: 0577-88070828

设给药剂量为 d , 输注时间为 T , 则输注速度 k_0 为 d/T , 输注开始后经 τ 进行下一次给药, 则一级并行米氏消除药物静脉注射给药后的血药浓度动力学方程为

$$\frac{dc}{dt} = \frac{k_0}{V} - kc - \frac{V_m c}{K_m + c} \quad 0 \leq t \leq T \quad (1)$$

$$\frac{dc}{dt} = -kc - \frac{V_m c}{K_m + c} \quad T \leq t \leq \tau \quad (2)$$

其中 c 为第 s 次 (或稳态) 给药后的血药浓度 $c^{(s)}$ (或 c_{ss}), 初始浓度 $c^{(1)}(0) = 0$, $c^{(s)}(0) = c^{(s-1)}(\tau)$, $c_{ss}(0) = c_{ss}(\tau)$, 其中 k 为一级消除速率常数, V 为表观分布容积, k_m 为米氏常数, V_m 为最大消除速率。

1.2 Runge-Kutta算法及其程序

1.2.1 Runge-Kutta算法 (一级并行)米氏消除药物稳态动力学方程属于非线性微分方程, 不能积出它的解的一般形式。采用四阶 Runge-Kutta算法求解微分方程优点明显^[1], 是目前获得米氏方程式解析解的主要方法之一^[2-4], 这里采用 Excel表格程序实现这一算法过程。

1.2.2 Runge-Kutta算法的 Excel程序 首先在单元格 B3 ~ B9 依次输入 K_m , V_m , V_d , k , 给药剂量 d , 输注时间 T 及时间步长 H 。单元格 C3 输入时间初值, C4 输入 $=B\$9 + C3$, I3 输入血药浓度初值。

D4 = I3
E4 = IF (C4 < = B\$8, \$B\$7/\$B\$8/\$B\$5, 0) - \$B\$6 * D4 - \$B\$4 * D4 / (\$B\$3 + D4)
F4 = IF (C3 < = B\$8, \$B\$7/\$B\$8/\$B\$5, 0) - \$B\$6 * (D4 + (C4 - C3) / 2 * E4) - \$B\$4 * (D4 + (C4 - C3) / 2 * E4) / (\$B\$3 + D4 + (C4 - C3) / 2 * E4)
G4 = IF (C3 < = B\$8, \$B\$7/\$B\$8/\$B\$5, 0) - \$B\$6 * (D4 + (C4 - C3) / 2 * F4) - \$B\$4 * (D4 + (C4 - C3) / 2 * F4) / (\$B\$3 + D4 + (C4 - C3) / 2 * F4)
H4 = IF (C3 < = B\$8, \$B\$7/\$B\$8/\$B\$5, 0) - \$B\$6 * (D4 + (C4 - C3) * G4) - \$B\$4 * (D4 + (C4 - C3) * G4) / (\$B\$3 + D4 + (C4 - C3) * G4)
I4 = D4 + (E4 + 2 * F4 + 2 * G4 + H4) * (C4 - C3) / 6

如进行误差分析, 则根据时间与血药浓度的关系^[5], 编辑单元格 J4

= IF (B\$6 = 0, IF (C3 < = B\$8, B\$5 * (I3 - I\$3) / (B\$7 /

表 1 米氏消除药物第一次静脉滴注给药时血药浓度的数值解 ($k = 0$)

Tab 1 A numerical method for the plasma concentration of drugs obeying parallel first order and michaelis-Menten clearance kinetics after intravenous infusion adm inistration ($k = 0$)

参数	参数值	t/h	四阶 Runge-Kutta算法的计算过程				血药浓度 /mg. L ⁻¹	
Km /mg. L ⁻¹	6.8	0					0	
Vm /mg. L ⁻¹ . h ⁻¹	0.52	0.1	0.00000	16.66667	16.60514	16.60534	16.55696	1.66074
Vd/L. kg ⁻¹	0.6	0.2	1.66074	16.55695	16.51790	16.51798	16.48578	3.31265
K /mg. L ⁻¹	0	0.3	3.31265	16.48577	16.45876	16.45880	16.43580	4.95860
K0 /mg. kg. h	10	0.4	4.95860	16.43580	16.41598	16.41600	16.39875	6.60024
输注时间 T/h	1	0.5	6.60024	16.39875	16.38358	16.38360	16.37016	8.23863
步长 /h	0.1	0.6	8.23863	16.37016	16.35818	16.35819	16.34743	9.87446
		0.7	9.87446	16.34743	16.33772	16.33773	16.32892	11.50825

B\$8 - B\$4 * B\$5) - B\$3 * B\$4 * B\$5^2 / (B\$7 / B\$8 - B\$4 * B\$5) ^2 * LN (((B\$7 / B\$8 - B\$4 * B\$5) * I3 + B\$7 / B\$8 * B\$3) / ((B\$7 / B\$8 - B\$4 * B\$5) * I\$3 + B\$7 / B\$8 * B\$3)), (I\$13 - I3 + B\$3 * LN (I\$13 / I3)) / (B\$4 + C\$13), IF (C3 < = B\$8, “”, (B\$3 * LN (I\$13 / I3) + B\$4 / B\$6 * LN (((I\$13 + B\$3) * B\$6 + B\$4) / ((I3 + B\$3) * B\$6 + B\$4))) / (B\$6 * B\$3 + B\$4) + C\$13)), 单元格 C\$13, I\$13 表示停滴时的时间和血药浓度。

选定 C4 ~ I4 单元格区域, 鼠标指向右下角成 “+” 后, 按住鼠标左键向下拖曳 n 行单元格, 即可获得 (一级并行) 米氏消除药动学方程数值解的电子表格程序。对于静脉滴注给药, 单元格 I3 输入血药浓度初值, 首次给药 $c^{(1)}(0) = 0$; 若给药间隔不等, 譬如 $\tau_1 = 6$, $\tau_2 = 12$, 则单元格 I63 显示 $c^{(1)}(\tau_1)$ 值 (步长 = 0.1 h), 即是第二次给药时的血药初值, 若给药剂量也不同, 则将给药剂量的单元格作相应改变即可。

2 应用与结果

2.1 例 1

苯妥英钠是预防和治疗癫痫的主要药物, 在有效血药浓度范围内具有典型的非线性动力学特征, 治疗范围窄、个体差异大, 对长期使用者必须进行血药浓度监测。文献^[6]报道其群体药动学参数为: $K_m = 6.21 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $V_m = 7.32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $V_d = 0.6 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

某患者, 男, 50 岁, 体重 60 kg, 采用日常的苯妥英钠血药浓度监测结合 Bayesian 反馈法获得个体化参数为 $K_m = 6.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $V_m = 7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (即 $V_m = 0.52 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。由于患者自行停药, 半个月后出现持续性的癫痫大发作, 临床根据病情需要选用苯妥英钠静脉输注给药, 将苯妥英钠有关参数输入电子表格程序, 发现静脉输注速度为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 时间为 1.0 h 时, $c_{\max} = 16.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 有效血药浓度时间 18.2 h, 时间范围为 0.61 ~ 18.81 (h), 临床应根据苯妥英钠的用药效果和预期血药浓度, 考虑是否进行下一次给药, 必要时监测血药浓度。

2.1.1 数据输入 打开工作表, 单元格 B3、B4、B5、B6、B7、B8 分别输入参数值 $K_m: 6.21$, $V_m: 0.52$, $V_d: 0.6$, $k: 0$, $k_0: 10$, 输注时间: 1 h。取步长 0.1 h。

2.1.2 数据处理和结果输出

参数	参数值	t/h	四阶 Runge-Kutta算法的计算过程				血药浓度 /mg·L ⁻¹	
		0.8	11.50825	16.32892	16.32089	16.32090	16.31355	13.14035
		0.9	13.14035	16.31355	16.30680	16.30680	16.30058	14.77104

2.1.3 误差分析 表 1 计算结果与 Excel规划求解法和单变量求解法比较,结果见表 2。

2.2 例 2

某药的体内过程为单室模型和一级并行米氏消除动力学过程, $k = 1.2\text{h}^{-1}$, $K_m = 9.86\text{ug} \cdot \text{mL}^{-1}$, $V_m = 3.96\text{ug} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。给药剂 200mg,输注时间 $T_1 = 2\text{h}$, $V_d = 10\text{L}$,预期停滴后的血药浓度变化情况。结果见表 3。

表 2 Runge-Kutta算法与 Excel规划求解法和单变量求解法计算结果的比较 (k = 0)

Tab 2 Comparison of three calculated results from Runge-Kutta algorithm with programming solution and single variable solution (k = 0)

表 3 米氏消除药物静脉滴注给药时血药浓度的数值解 (k > 0)

Tab 3 Numerical method for the plasma concentration of drugs obeying parallel first order and Michael-Menten clearance kinetics after intravenous infusion administration (k > 0)

参数	参数值	t/h	四阶 Runge-Kutta算法的计算过程					血药浓度 /mg·L ⁻¹
K _m /mg• L ⁻¹	9.86	1.5	2.89677	0.62464	0.57969	0.58292	0.54077	2.9549521
V _m /mg• L ⁻¹ · h ⁻¹	3.96	1.6	2.95495	0.54094	0.50206	0.50486	0.46840	3.0053382
V _d /L	10	1.7	3.00534	0.46854	0.43491	0.43732	0.40578	3.0489847
K /mg• L ⁻¹	1.2	1.8	3.04898	0.40590	0.37680	0.37889	0.35158	3.086799
K ₀ /mg• kg• h	100	1.9	3.08680	0.35169	0.32650	0.32830	0.30467	3.119565
输注时间 /h	2	2	3.11957	- 4.69524	0.64189	0.25883	0.26771	3.0757966
步长 /h	0.1	2.1	3.07580	- 4.63254	- 4.29956	- 4.32356	- 4.01222	2.6442801
		2.2	2.64428	- 4.01056	- 3.71903	- 3.74028	- 3.46799	2.2709939
		2.3	2.27099	- 3.46653	- 3.21188	- 3.23063	- 2.99304	1.9485839
		2.4	1.94858	- 2.99176	- 2.76983	- 2.78633	- 2.57947	1.6705249

Runge-Kutta算法与 Excel规划求解法和单变量求解法计算结果的比较见表 4。

表 4 Runge-Kutta算法与 Excel规划求解法和单变量求解法计算结果的比较 (k > 0)

Tab 4 Comparison of three calculated results from Runge-Kutta algorithm with programming solution and single variable solution (k > 0)

Runge-Kutta算法		规划求解法		单变量求解法	
T ₁	C ₁	T ₂	C ₂	T ₃	C ₃
2.1	2.706812	2.0999999	2.7068101	2.1001088	2.7063636
2.2	2.325093	2.1999999	2.3250902	2.2001014	2.3247303
2.3	1.995317	2.2999999	1.9953134	2.3001158	1.9949587
2.4	1.710805	2.3999999	1.710834	2.4001027	1.7105627
2.5	1.4657159	2.4999999	1.4657691	2.5001078	1.4655241
2.6	1.2548568	2.5999999	1.2549274	2.6001087	1.2547148
2.7	1.0736588	2.6999999	1.0737411	2.700115	1.073548
2.8	0.9181142	2.7999999	0.9182037	2.8001026	0.9180559
2.9	0.7847182	2.8999998	0.7848113	2.9001065	0.7846798
3	0.6704142	2.9999998	0.6705081	3.0001046	0.6703974

Runge-Kutta算法		规划求解法		单变量求解法	
T ₁	C ₁	T ₂	C ₂	T ₃	C ₃
0	0	0	0	0	0
0.1	1.66074	0.1	1.66074	0.1000352	1.66132
0.2	3.31265	0.2	3.31265	0.2001029	3.31435
0.3	4.95860	0.3	4.95859	0.3001596	4.96122
0.4	6.60024	0.4	6.60024	0.4002258	6.60394
0.5	8.23863	0.5	8.23862	0.5	8.23862
0.6	9.87446	0.6	9.87446	0.6005946	9.88418
0.7	11.50825	0.7	11.50825	0.7004395	11.51543
0.8	13.14035	0.8	13.14035	0.8005019	13.14854
0.9	14.77104	0.9	14.77104	0.9005627	14.78021

3 讨论

常微分方程的数值解法一般有欧拉法, Runge-Kutta法, 线性多步法等, 四阶 Runge-Kutta法在求解非线性药动力学方程时使用得尤为广泛, 对于静脉滴注给药, 步长 H 小于 1 时结果可靠。表 2, 表 4 分别表示 k = 0 和 k > 0, 步长为 0.1 时三种计算方法的误差分析结果, 血药浓度绝对误差均在万分位上。规划求解法或单变量求解法, 每一次只能计算一个时间的血药浓度, 且 k > 0 时因没有相应的时间 t 关于血药浓度 c 的关系式, 无法计算血药浓度; 而 Runge-Kutta法可以显示 k = 0 或 k > 0 时不同时间的血药浓度, 有利于药后血药浓度预期和给药方案设计。

该电子表格程序适用性很强, 不仅用于初值 $c^{(1)}(0) = 0$, 而且可用于 $t > 0, c^{(1)} > 0$ 的情况, 将相应的时间初值和血药浓度初值输入单元格 C3 与 B3 即可。若给药间隔不等, 上一次给药末的血药浓度即是下一次给药的血药浓度初值。有关稳态血药浓度的计算, 可以利用 Excel规划求解法, 根据 $C_{ss}(0) = C_{ss}(T)$ 的关系并使 $C_{ss}(0)$ 与 $C_{ss}(T)$ 的差值绝对值最小化而获得 (具体从略)。Excel 软件是 Office 办公软件的一个组件, 不需掌握专用编程软件的编程技能, 采用单元格引用即可完成表格程序的编辑过程, 不失为一种有效而简便的给药方案设计方法。

参考文献

- [1] 曹德欣,曹瓔珞. 计算方法 [M]. 江苏徐州:中国矿业大学出版社, 2001. 160 ~ 186.
- [2] 李霞,郭政,王慕洁,等. 应用药物动力学评价按 (一级并行) 米氏过程消除药物的给药方案 静脉注射 [J]. 数理医药学杂志, 1996, 9(3): 198.
- [3] 李进文,范志刚,曾平,等. 首剂 Bayesian 反馈一点法预测苯妥英钠个体化给药方案 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 1999, 4(3) 226.
- [4] Robert Macey and George Oster. Modeling and analysis of dynamic systems [CP/OL]. <http://www.berkeleymadonna.com/>, 2004/5/21.
- [5] 刘昌孝,刘定远. 药物动力学概论 [M]. 北京:中国学术出版社, 1984: 348.
- [6] 芮建中,蔡民虹,储小慢,等. NONMEM 法估算中国癫痫患者苯妥英的群体药动学参数 [J]. 药学学报, 1995, 30(3): 172.

收稿日期: 2004-02-11