

利用 SPSS估算血管外给药的药动学参数

莫志江 (广西壮族自治区人民医院药剂科,广西 南宁 530021)

摘要:目的 利用 SPSS估算血管外给药室模型的药动学参数。方法 使用 SPSS的非线性回归 (nonlinear regression)拟合模拟的两室模型血管外给药的药 时数据;依据 95%置信区间决定是否在模型中保留滞后时间 (t_{lag})项。结果 SPSS估算的药动学参数准确可靠;根据 t_{lag} 95%置信区间决定是否在模型中保留 t_{lag} 项是合理的。结论 SPSS适用于估算血管外给药室模型的药动学参数。

关键词:非线性回归;SPSS;药动学参数;拟合;血管外给药

中图分类号:R969.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2005)03-0221-04

Estimating the pharmacokinetic parameters in extravascular administration by SPSS

MO Zhi-jiang (Department of Pharmacy, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To estimate the pharmacokinetic parameters of compartment models with extravascular administration

using SPSS. **METHOD** Concentration-time data from the simulation of two-compartment model with the 1st order absorption and lag time(t_{lag}) were fitted using SPSS nonlinear regression. 95% confidence interval (95% CI) for t_{lag} was used to determine if t_{lag} item remained in the model. **RESULTS** The pharmacokinetic parameters obtained from SPSS were exact and reliable. It was reasonable to determine if t_{lag} item remains in the model according to its 95% CI. **CONCLUSION** SPSS is suitable for estimating the pharmacokinetic parameters of compartment models with extravascular administration.

KEY WORDS: nonlinear regression; SPSS; pharmacokinetic parameters; fit; extravascular administration

药动学参数的估算一般使用 3P87 或 3P97 软件。笔者在工作中发现,利用 SPSS 强大的数据处理能力同样可以很好地完成药动学参数的所有估算,结果准确可靠,且对拟合出的参数提供 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI),这对于进一步分析拟合结果十分有用。

1 材料

1.1 数据来源

两室模型血管外给药、一级吸收过程的药-时公式为 $C = A_1 e^{-\alpha(t-t_{lag})} + A_2 e^{-\beta(t-t_{lag})} - (A_1 + A_2) e^{-k_a(t-t_{lag})}$ 公式 (1)

为便于验证结果,依公式 (1) 所计算出的理论血药浓度进行拟合。设模型的基本参数为 $X_0 = 10\text{mg}$, $F = 1$, $k_a = 3\text{h}^{-1}$, $\alpha = 2\text{h}^{-1}$, $\beta = 0.1\text{h}^{-1}$, $A_1 = 20\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $A_2 = 1\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $T_{lag} = 0.02\text{h}$,按以上参数计算出的理论药-时数据见表 1。实际输入 SPSS 的浓度数据按公式 (1) 自动产生,精确至小数点后 16 位。

1.2 数据处理

使用 SPSS 10.0 for Windows,主要为非线性回归 (nonlinear regression)。

表 2 SPSS 依据单室模型、一级吸收过程 (含 t_{lag}) 拟合所得的药动学参数

Tab 2 The pharmacokinetic parameters estimated by SPSS according to one-compartment model with the 1st order absorption and t_{lag}

Parameter	Starting Value	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
k_a / h^{-1}	0.2	8.490819505	7.101960849	- 8.887052661	25.868691672
k / h^{-1}	0.01	0.658055199	0.146747868	0.298976103	1.017134296
V / L	0.2	2.214540574	0.260447555	1.577248365	2.851832783
t_{lag} / h	0	0.085034733	0.091256246	- 0.138261256	0.308330722

注: 1) $R^2 = 0.97275$ (Adjusted $R^2 = 0.95095$)。2) 关闭权重。3) 会聚精度: 1E-8

Note: 1) $R^2 = 0.97275$ (Adjusted $R^2 = 0.95095$)。2) Weight off. 3) Convergence precision: 1E-8

表 3 SPSS 依据单室模型、一级吸收过程 (不含 t_{lag}) 拟合的药动学参数

Tab 3 The pharmacokinetic parameters estimated by SPSS according to one-compartment model with the 1st order absorption without t_{lag}

Parameter	Starting Value	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
k_a / h^{-1}	0.2	4.962215864	1.282408539	1.929801532	7.994630196
k / h^{-1}	0.01	0.719287793	0.162566276	0.334879634	1.103695952
V / L	0.2	2.053986807	0.236749742	1.494162626	2.613810987

注: 1) $R^2 = 0.96923$ (Adjusted $R^2 = 0.95384$)。2) 关闭权重。3) 会聚精度: 1E-8

Note: 1) $R^2 = 0.96923$ (Adjusted $R^2 = 0.95384$)。2) Weight off. 3) Convergence precision: 1E-8

以表 2 或表 3 的结果 (Estimate) 为基础,其他药动学参数的求算请参考有关文献。

2.2 两室模型、一级吸收过程的拟合

表 1 依据两室模型血管外给药、一级吸收过程 (含滞后时间) 模拟产生的药-时数据

Tab 1 Concentration-time data from the simulation of two-compartment model with the 1st order absorption and t_{lag}

时间 (h)	浓度 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	时间 (h)	浓度 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
0.20	2.698	2.00	1.146
0.40	3.600	4.00	0.679
0.60	3.527	8.00	0.450
0.80	3.105	12.00	0.302
1.00	2.614	16.00	0.202

2 方法与结果

2.1 单室模型、一级吸收过程的拟合

该模型的药-时公式为 $C = \frac{F \cdot X_0 \cdot k_a}{V (k_a - k)} (e^{-k(t-t_{lag})} - e^{-k_a(t-t_{lag})})$ 公式 (2)

将公式 (2) 输入 SPSS 的非线性回归,将 $X_0 = 10\text{mg}$, $F = 1$ 的原假设代入,分别按考虑和忽略 t_{lag} 项拟合表 1 的数据,结果见表 2、表 3。

将公式 (1) 输入非线性回归,分别按考虑和忽略 t_{lag} 项拟合表 1 的数据,结果见表 4、表 5。

以表 4 或表 5 的结果 (Estimate) 为基础,其他药动学参

表 4 SPSS依据两室模型、一级吸收过程(含 t_{lag})拟合所得的药动力学参数

Tab 4 The pharmacokinetic parameters estimated by SPSS according to two-compartment model with the 1st order absorption and t_{lag}

Parameter	Starting Value	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
$A_1 / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1	20.000000000	1.16410E - 12	20.000000000	20.000000000
α / h^{-1}	0.1	2.000000000	2.33671E - 14	2.000000000	2.000000000
$A_2 / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.1	1.000000000	3.85733E - 15	1.000000000	1.000000000
β / h^{-1}	0.01	0.100000000	4.91426E - 16	0.100000000	0.100000000
k_a / h^{-1}	0.5	3.000000000	3.62234E - 14	3.000000000	3.000000000
t_{lag} / h	0	0.020000000	4.96454E - 16	0.020000000	0.020000000

注:1) $R^2 = 1.00000$ (Adjusted $R^2 = 1.00000$)。2)关闭权重。3)会聚精度:1E-8
Note:1) $R^2 = 1.00000$ (Adjusted $R^2 = 1.00000$)。2) Weight off。3) Convergence precision:1E-8

表 5 SPSS依据两室模型、一级吸收过程(不含 t_{lag})拟合所得的药动力学参数

Tab 5 The pharmacokinetic parameters estimated by SPSS according to two-compartment model with the 1st order absorption without t_{lag}

Parameter	Starting Value	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
$A_1 / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1	333.44604574	73127.625238	- 187647.0991	188313.99117
α / h^{-1}	0.1	2.308961057	6.265241865	- 13.79635588	18.414277990
$A_2 / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.1	0.971263105	0.078849393	0.768574287	1.173951923
β / h^{-1}	0.01	0.096648181	0.010401006	0.069911544	0.123384818
k_a / h^{-1}	0.5	2.366340760	6.363825257	- 13.99239285	18.725074371

注:1) $R^2 = 0.99972$ (Adjusted $R^2 = 0.99937$)。2)关闭权重。3)会聚精度:1E-5
Note:1) $R^2 = 0.99972$ (Adjusted $R^2 = 0.99937$)。2) Weight off。3) Convergence precision:1E-5

数的计算公式为

$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{\ln 2}{\alpha}, t_{1/2}(\beta) = \frac{\ln 2}{\beta}, t_{1/2}(k_a) = \frac{\ln 2}{k_a}$$
$$k_{21} = \frac{A_1 \cdot \beta (k_a - \alpha) + A_2 \cdot \alpha (k_a - \beta)}{A_1 (k_a - \alpha) + A_2 (k_a - \beta)}, k_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}}, k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$$
$$V_c = \frac{F \cdot X_0 \cdot k_a (k_{21} - \alpha)}{A_1 (k_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)}, AUC_{0-\infty} = \frac{A_1}{\alpha} + \frac{A_2}{\beta} - \frac{A_1 + A_2}{k_a}, CL_c = \frac{F \cdot X_0}{AUC_{0-\infty}}$$

2.3 室模型的选择

以 Adjusted R^2 为指标,越大越好。
Adjusted $R^2 = 1 - (1 - R^2) \cdot (n - 1) / (n - m - 1)$
 n 代表实验数据的个数, m 代表模型中参数的个数(本例单室模型 $m = 4$,两室模型 $m = 6$,如不含滞后时间 t_{lag} 项则需再减1)。

从表 2~5的结果来看,表 1 的药时数据最为符合两室模型、一级吸收过程(含 t_{lag} 项, Adjusted $R^2 = 1.00000$)。

2.4 达峰时间(t_m)和达峰浓度(c_m)的计算

用电脑从 0h 开始,以每隔很小一段时间(本实验为 0.01 h)为步长产生一个肯定包含 t_m 的时间等差数列(借助 Microsoft Excel 的自动填充功能可以方便地产生这一数列,然后将其复制并粘贴至 SPSS 中);因本例符合两室模型(含滞后时间),故将表 4 的结果代入公式(1)并输入 SPSS 的 transform→compute 对话框中,则可计算出对应的血药浓度,对其排序后很容易找到 $t_m = 0.47 \text{h}$, $c_m = 3.6433 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3 讨论

3.1 3P87拟合血管外给药的数据

有考虑和忽略 t_{lag} 项两种形式,因此有文献拟合时将其忽略,这不一定合理。本实验依据 t_{lag} 的 95% CI 来解决这个问题。

3.1.1 如果拟合后 t_{lag} 的 95% CI 包含零(表 2),表明从统计学的意义来说该参数的存在对模型无显著影响($P > 0.05$),尽管数值(0.0850)相对较大,仍可将它忽略,也就是将它从模型中剔除后重新拟合(表 3)。此时,虽然 R^2 稍有下降,但 Adjusted R^2 反而增大,且模型中其他参数的 95% CI 均不包含零,表明拟合相对较为成功(但这不一定是最佳模型,须与其它模型的 Adjusted R^2 进行比较)。

3.1.2 如果拟合后 t_{lag} 的 95% CI 不包含零(表 4),表明该参数的引入对模型有显著影响($P < 0.05$),尽管数值(0.02)相对较小,不应将它忽略。否则, R^2 或 Adjusted R^2 将有明显下降($P < 0.05$),甚至出现模型中其它参数的 95% CI 包含零,拟合结果可能不正确,见表 5 的 Std. Error 和 95% Confidence Interval。

因此,依据 t_{lag} 的 95% CI,而不仅是其数值的大小来决定它能否被忽略是合理的。

3.2 95% CI 的应用值

如果模型中其他参数的 95% CI 包含零,说明该参数可能无意义,即现模型可能不成立,应换一个进行拟合。但最终药动力学模型的确定主要应依据全局性指标 Adjusted R^2 而不是局部性指标 95% CI,后者仅用于判断模型中的参数是否具有存在的价值。在实际工作中,最重要的是使所选择的药动力学模型能反映药物的体内过程,而这只能由 Adjusted R^2

决定。如本实验使用两室模型一级吸收过程 (不含 t_{lag} , Adjusted $R^2 = 0.99937$, 见表 5) 相对于单室模型一级吸收过程 (不含 t_{lag} , Adjusted $R^2 = 0.95384$, 见表 3) 更能描述药物的体内过程, 尽管前者有多个参数的 95% CI 包含零, 而后者所有参数的 95% CI 均不包含零。

因此, 95% CI 的应用价值目前主要还是利用它决定 t_{lag} 的弃留上。

3.3 启动值

在非线性回归中, 需要给每个参数一个启动值 (Starting value)。启动值首先应符合药动学常理, 如应全部为正值, $k_a > k$ (单室模型), $k_a, \alpha > \beta$ 等 (两室模型); 其次应尽可能接近最终结果。从表 2 ~ 表 5 的结果来看, SPSS 的非线性回归对启动值的要求较为宽松, 并不要求很接近最终结果, 但偏差过大易造成拟合失败 (软件有提示) 或错误的拟合结果 (R^2 低或绝对值大于 1、所得参数为负值等)。此时, 应重新设置启动值进行拟合, 直至得出较为理想的结果。

从笔者实际使用的情况来看, SPSS 对启动值的要求较 3P87 宽松得多, 更易得到成功的拟合。

3.4 SPSS 的拟合结果

从表 4 的结果来看, SPSS 的拟合十分准确, 完全还原了原假设中指定的药动学参数, 说明本法有很强的准确性; 笔者还用他药拟合了其它血管外给药的实测药时数据, 所得结果与 3P87 基本相符, 完全可用于实际工作。

使用本方法计算 t_m 和 c_m (理论值) 仅需明确药时关系, 无需再做繁琐的公式推导, 且适用于各种药动学模型。所有的计算公式均可通过 Paste 键保存成 SPSS Syntax Files 文件, 再将这些 (程序) 文件分别保存于按给药途径命名 (如“血管外给药”) 的文件夹中, 以后就可以随时调出, 专门用于分析血管外给药的药时数据。

综上所述, SPSS 拟合药时数据所得的结果建立在统计学的基础上, 合理可靠, 是分析药物体内过程的有力工具。

收稿日期: 2003-10-24