

3 结论

本实验制备并评价多奈哌齐乙醇脂质体、45%乙醇溶液及脂质体,考察比较其体外透皮性能。经处方优化,药物量为1%、药脂比为1:3、乙醇浓度为45%时制得的乙醇脂质体包封率最高(81.93±3.16)%,粒径较小,易于满足临床需要。体外经皮渗透实验表明多奈哌齐乙醇脂质体透皮量最高为45%,荧光素共聚焦激光扫描实验表明,与脂质体及45%乙醇溶液相比,乙醇脂质体可携带药物进入皮肤深层。因而,多奈哌齐乙醇脂质体有望开发成为一种易于满足临床需要的有效制剂。

REFERENCES

- [1] MA Z, CHEN Y. A system review of efficacy of donepezil in treatment of vascular dementia [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(5): 569-572.
- [2] 应霞, 吴振, 雷严. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(33): 3152-3154.
- [3] 马崔, 施佳军. 早老素1基因多态性与迟发型阿尔茨海默病的遗传相关研究[J]. 中华精神科杂志, 2000, 33(3): 344-347.
- [4] 冯亚青, 王建华, 赵大卫等. 多奈哌齐与多奈哌齐加银杏叶提取物合用治疗阿尔茨海默病的疗效比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(11): 792-794.
- [5] TOUTIE E, BERGELSON L, GODIN B, et al. Ethosome novel vesicular carriers for enhanced delivery : characterization and skin penetration properties [J]. J Cont Rolled Release, 2000, 65 (3) :403-418.
- [6] DUBEY V, MISHRA D, ASTHANA A, et al. Transdermal delivery of a pineal hormone: melatonin via elastic liposomes [J]. Biomaterials, 2006, 27(18): 3491-3496.
- [7] WANG H, WEI Y H, LIU W J, et al. Preparation and evaluation of amorphous hydrochloride ethosomes [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2010, 19(13): 1175-1179.
- [8] YUAN H L, HU J M, WEI Y H, et al. Preparation of ibuprofen ethosomes and their *in vitro* transdermal preparation [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(3): 284-286.
- [9] QI X R, LIU M H, ZHANG K B, et al. The release and percutaneous permeation of econazole nitrate liposome gel [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2001, 10(7): 507-510.

收稿日期: 2016-03-28

基于小波神经网络时间序列模型预测血药浓度的研究

闫辉辉¹, 朱智慧¹, 刘伦铭¹, 方晴霞^{1,2}, 王刚³, 赵华军^{1*} (1.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 2.浙江省人民医院, 杭州 310014; 3.杭州市第一人民医院, 杭州 310006)

摘要: 目的 基于小波神经网络时间序列模型预测阿司匹林血药浓度, 评价模型的适应性。方法 对4组家兔灌胃, 分别于0.15, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 13.0, 22.0 h时间点获取血药浓度数据, 利用计算机软件MATLAB对其中3组实验数据进行网络训练, 利用训练好的网络对剩下的1组血药浓度数据进行预测。之后联合药动学, 判断其房室模型和药动学特点。结果 模拟仿真结果与实际数据基本符合, 网络的绝对平均误差范围在0.3%~5.39%, 在统计学允许误差范围之内。联合药动学仿真证明了阿司匹林的血管外给药药动学特点是二室模型。结论 小波神经网络时间序列模型在预测阿司匹林血药浓度时有较好拟合能力和优良预测能力, 同时与药动学的结合更为现代临床药理的研究起到积极的推动作用。

关键词: 小波神经网络; 时间序列; 血药浓度; 药动学; MATLAB

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)11-1417-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.015

Prediction of Plasma Concentration Based on Wavelet Neural Network Time Series Model

YAN Huihui¹, ZHU Zhihui¹, LIU Lunming¹, FANG Qingxia^{1,2}, WANG Gang³, ZHAO Huajun^{1*} (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China; 3.Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the adaptability of wavelet neural network time series model through predicting the concentration of aspirin in blood. **METHODS** Four groups of rabbits were fed with aspirin, and plasma concentration data were obtained in 0.15, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 13.0, 22.0 h time points. Then through the software

作者简介: 闫辉辉, 男
E-mail: zhj@zcmu.edu.cn

Tel: (0571)86633145

E-mail: divine_hui@sina.com

*通信作者: 赵华军, 男, 博士, 教授

Tel: 13738133548

MATLAB, 3 groups of experimental data were trained by network, and the trained network was used to predict the plasma concentration data of the left one group. Its characteristics of the compartment model and pharmacokinetic were determined by combination of pharmacokinetics. **RESULTS** The simulation results were consistent with the actual data, and the absolute mean error of the network was in the range of 0.3%–5.39%. The pharmacokinetics of aspirin in two compartment model was proved by combination of pharmacokinetic simulation. **CONCLUSION** Wavelet neural network time series model in predicting the plasma concentration of aspirin are with good fitting capability and excellent predictive ability, at the same time with the combination of pharmacokinetics plays a more positive role in promoting modern clinical pharmacology research.

KEY WORDS: wavelet neural network; time series; plasma concentration; pharmacokinetics; MATLAB

血药浓度系指药物吸收后在血浆内的总浓度^[1]。药物进入人体后,大多数借助血液运输到达作用部位或受体部位。药物在血液中浓度变化常可反映药物在作用部位的浓度变化,所以血药浓度的测定对临床合理用药、安全用药、有效用药具有重大的意义。血药浓度的预测是现代医学研究与发展的方向,近年来研究学者常用线性拟合、非线性混合效应模型、多元回归等预测方法来建立预测模型,基于人工智能网络的研究尚欠缺。人工神经网络(Artificial Neural Network ANN)是一种由大量处理单元神经元以某种方式相互连接,用以模拟生物体神经网络的某些结构与功能的大规模非线性自适应系统。其中反向传播神经网络因其广泛的适应能力、学习能力、鲁棒性和非线性拟合能力,近年来逐渐在各大研究领域中得到应用^[2]。

而小波神经网络是近几年国际上新兴的一种数学建模分析方法,是结合最新发展的小波变换与人工神经网络的思想而形成的,已广泛而有效地应用于信号处理、数据压缩、故障诊断等众多领域。它是通过对小波分解进行平移和伸缩变换后而得到的级数,具有小波分解的一般逼近函数的性质。同时,由于它引入了2个新的参变量(平移因子和伸缩因子),所以小波神经网络具有比小波分解更多的自由度,从而使其具有更灵活有效的函数逼近能力,经过恰当的筛选各个参数,用较少的级数项组成的小波神经网络就能达到优良的逼近效果。它的特点包括:①时域都具有紧支集或近似紧支集;②直流分量都为0。因此小波神经网络结构更简单,收敛速度更快^[3]。本研究建立小波神经网络时间序列模型来预测阿司匹林在家兔体内的血药浓度,并联合药动学,判断房室模型和药动学特点,从而为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

UV-2800H 型紫外分光光度计(尤尼克上海仪

器有限公司); 1-14K 离心机(美国 Sigma); BSA124S-CW 万分之一电子天平(Santoris); HYQ-3111 涡旋混合器(Silent Shake); KQ-500E 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); HHS 电热恒温水浴锅(上海博迅实业有限公司); Finpipette F2 移液器(Thermo)。

1.2 药品与试剂

水杨酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100106-201104,含量:HPLC $\geq$ 98%);升汞、硝酸铁(杭州何德化工有限公司);阿司匹林(批号:BJ25958,拜耳医药保健有限公司)

1.3 动物家兔

购自新昌县大市聚镇欣健兔场,体质量为2.5~3 kg,合格证号:SCXK(浙)2015-0004。

1.4 软件

MATLAB 是美国 MathWorks 公司出品的商业数学软件,用于算法开发、数据可视化、数据分析以及数值计算的高级技术计算语言和交互式环境。

2 方法与结果

2.1 血清水杨酸标准曲线测定

将水杨酸对照品配置成浓度为500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,取15 mL离心管5支,各加入空白家兔血清0.5 mL,依次加入水杨酸对照品溶液0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9 mL,各加蒸馏水至2.0 mL,加入混合试剂(升汞+硝酸铁)4.0 mL,振摇混合,离心10 min,分离上清液,并以2.0 mL蒸馏水加4.0 mL混合试剂作空白对照。在 $\lambda=540\text{ nm}$ 处测定上清液的吸收度(A)。

2.2 血药浓度测定

2.2.1 实验家兔给药及血清吸光度的测定 取4只体质量2.5~3 kg,耳完整无缺,静脉清晰,血流通畅无阻滞的健康家兔,提前12 h禁食,口服阿司匹林(50~100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)片剂,给药后0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 9.0, 11.0, 15.0 h时间点分别取兔耳静脉血2 mL。将血样置于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中2 h左右,待血清渗出后,离心

5 min(2 500 r·min⁻¹), 分离上清液(血清)。吸取血清 0.5 mL 置试管中, 按“2.1”项下从各加蒸馏水至 2.0 mL 起操作, 在 λ=540 nm 处测定上清液的吸光度。

2.2.2 血药浓度计算 “2.1”项下得到的标准吸光度值可以拟合出线性方程: $y=0.001\ 84x-0.002\ 50$ ($R^2=0.998\ 9$)。

然后将实验组测得的吸光度数据, 带入标准曲线方程中(y), 计算出阿司匹林在体内产生代谢物水杨酸的浓度(x), 即为血药浓度, 本实验中阿司匹林经过计算得到的血药浓度数据见表 1。

表 1 阿司匹林血药浓度

Tab. 1 Blood drug concentration of aspirin

时间/h	组 1/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	组 2/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	组 3/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	组 4/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
0.15	151.34	147.34	153.85	150.83
0.25	169.29	157.94	170.34	167.34
0.5	211.14	205.78	211.67	198.23
1	232.52	221.45	236.47	228.46
1.5	247.01	250.63	258.65	249.85
2	252.33	259.85	266.24	261.85
2.5	255.87	264.46	273.45	270.46
3	258.42	269.74	277.46	275.27
2.5	231.21	249.83	257.53	252.99
4	211.85	228.73	237.35	230.53
6	170.36	192.35	209.35	201.75
13	126.55	143.63	151.43	149.64
22	93.43	106.42	111.34	109.25

2.3 小波神经网络时间序列计算机模型仿真

2.3.1 小波神经网络结构参数设置 根据血药浓度的特性设计小波神经网络, 该网络分为输入层、隐含层和输出层 3 层。其中输入层输入为当前时间点的前 n 个时间点的血药浓度, 隐含层节点由小波函数构成, 输出层输出当前时间点的血药浓度预测浓度^[4-5]。隐含层节点的设置一般公式为 $m=2\times n+1$ 其中 m 为隐含层节点数, n 为输入层节点数^[5-9]。

模型中输入层为组 1, 2, 3, 3 组数据采用的小波神经网络结构类型为 3-7-1, 输入层为 n 个节点, 表示预测时间节点前 3 组的血药浓度。隐含层有 7 个节点。输出层有 1 个节点, 表示为网络预测输出的阿司匹林血药浓度。

2.3.2 数据归一化预处理 在进行小波神经网络时间序列预测之前, 首先要做的工作就是对数据进行预处理, 即归一化处理, 将数据处理为[0, 1]

之间的数据, 目的就是为了减小当各组数据之间有较大出入带来的误差。归一化的方法很多, 这里采用如下公式为:

$$\hat{X} = \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}}$$

其中 $\hat{X}$ 为归一化结果, x 为输入矩阵数据, $x_{\min}$ 和 $x_{\max}$ 分别为矩阵中最小值和最大值, 通过这个公式可以得到归一化的实验数据, 为下一步网络训练奠定基础。

2.3.3 小波神经网络训练 用归一化好的数据进行小波神经网络训练, 能够有效提升其预测能力。其中网络的参数配置: 迭代次数、学习率和目标决定着网络的构型。

本实验中这 3 个参数设置为 Epochs=1 000, lr1=0.1, goal=0.001。

网络权值和小波基函数在参数初始化时随机得到。小波神经网络训练: 用训练数据(如表 1 所示)训练小波神经网络, 网络反复训练 1 000 次。

小波神经网络测试: 用训练好的小波神经网络预测第 4 组家兔血药浓度, 并对预测结果进行分析。

2.3.4 小波神经网络时间序列仿真及结果 通过 MATLAB 强大的功能, 实现了上述基于小波神经网络时间序列预测阿司匹林的药浓度。评价模型预测能力的指标为预测误差, 在统计学中较为常用的为相对百分误差, 其计算公式如下:

$$\text{APE} = \frac{|C_M - C_P|}{C_P} \times 100\%$$

其中 C_M 为模型预测浓度, C_P 为实测血药浓度, APE 表示平均相对误差, 主要加强了数值较大的误差在结果分析中的影响, 在统计学意义上, 相对百分误差 $\text{sig}<0.05$ 即在可以接受误差范围内。

通过 MATLAB 软件对模型进行仿真, 当训练次数 Epochs 为 1 221 次, 隐含层为 7 个节点, 数据仿真结果见表 2。

从表 2 数据结果可以看出, 误差 $\text{sig}<0.05$, 说明仿真结果良好, 小波神经网络时间序列模型比较准确的预测出了阿司匹林的药浓度, 预测值接近期望值。

通过 MATLAB 得到预测结果, 结果见图 1。从图中可以直观的发现, 小波神经网络模型与实验操作测得的数据具有良好的趋势性, 证明了小

波神经网络时间序列模型在阿司匹林血药浓度预测中的可行性。

表 2 仿真结果数据

Tab. 2 The results of simulation

实际值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	预测值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	APE/%
153.85	156.416 0	0.016 7
170.34	173.603 5	0.019 2
211.67	211.511 7	0.000 7
236.47	239.314 9	0.012 0
258.65	257.880 5	0.003 0
266.24	266.163 2	0.000 3
273.45	272.024 9	0.005 2
277.46	274.026 1	0.012 4
257.53	254.919 7	0.010 1
237.35	230.275 6	0.029 8
209.35	202.146 9	0.034 4
151.43	142.843 2	0.056 7
111.34	111.897 8	0.005 0

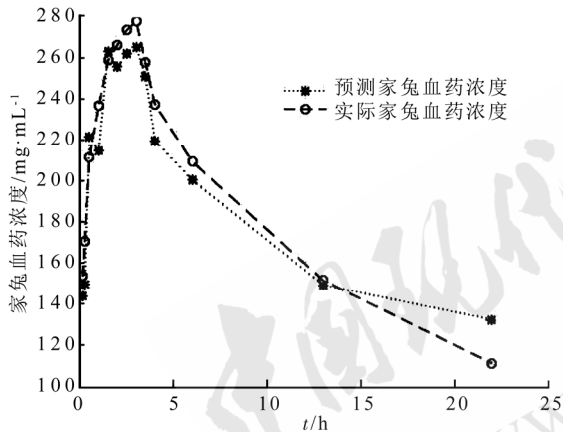


图 1 真实值与预测值曲线图

Fig. 1 True value and predictive value curve

2.4 与药动学的联合应用

2.4.1 血管外给药后面积/浓度比值法判断房室模型 由于对家兔的给药方式是为口服药物, 属于单次血管外给药。本研究采用血管外给药后面积/浓度比值法^[10]预测房室数。在血管外给药方式中, 单次给药属于一级吸收与消除的情况, 此时通过计算药时曲线下面积与各个时刻下血药浓度的比值即 $AUC^{t \sim +\infty}/C(t)$, 其中 $t > T_{\max}$, $T_{\max}$ 为达峰时间, 可以根据数据比值的离散程度的规律性来对房室数做出预测。

单次血管外给药后, 许多药物的药动学过程一般可以用一室模型来确定, 也有部分药物可以用二室模型进行描述。血管外给药中三室模型以

及其以上的模型非常少^[11]。本实验由前面小波神经网络预测出的血药浓度进行房室模型判断。

血管外给药后面积/浓度比值法的公式^[10]:

$$f_i = AUC^{t \sim +\infty} / C(t)$$

$$X_t = DF \left(\frac{AUC^{t \sim +\infty}}{AUC^{0 \sim +\infty}} - e^{-k_d t} \right)$$

$$V_t = DF \left(\frac{AUC^{t \sim +\infty}}{AUC^{0 \sim +\infty}} - e^{-k_d t} \right) / C(t)$$

式中, f_i 表示曲线下面积与血药浓度比值; X_t 表示给药后 t 时刻的体内药量; V_t 表示表观分布容积。

根据上述 3 个式子可以得出结论: 当 V_t 为一不变定值时, 说明此时药物在体内的是属于均匀分布, 满足一室模型的定义。首先通过图解判断, 以血药浓度的对数对时间作图; 当 V_t 随着时间延长不断增大到一定值时, 表明药物此时在体内由中央室逐渐向外周组织分布, 最后达到平衡, 因此可以预测此时的药物不是一室模型, 根据前面论述前提, 此时为二室模型。

AUC 的为药时曲线下面积, 通过 MATLAB 数值积分可以得到其计算结果, 从结果中可以看到, 此时的 f_i 是在不断变化的, 根据上面的结论可以得出, 此时的隔室数为二室模型的血管外给药模型。结果见表 3。

表 3 血药浓度-时间数据

Tab. 3 Plasma concentration-time data

时间/h	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	AUC	f_i
22	111.897 8	1 146.335 0	10.244 477 55
13	142.843 2	1 207.465 0	8.453 082 471
6	202.146 9	432.422 5	2.139 149 797
4	230.275 6	121.298 8	0.526 755 006
3.5	254.919 7	132.236 5	0.518 737 665
3	274.026 1	136.512 8	0.498 174 262
2.5	272.024 9	134.547 0	0.494 612 901
2	266.163 2	131.010 9	0.492 220 281
1.5	257.880 5	124.298 9	0.482 001 741
1	239.314 9	112.706 7	0.470 955 423
0.5	211.511 7	48.139 4	0.227 596 866
0.25	173.603 5	16.500 98	0.095 049 783
0.15	156.416		

2.4.2 二室模型血管外给药 二室模型的血管外给药方式, 药物经代谢吸收后进入中央室, 之后会进行消除和与周边室的转运, 其示意图见图 2。

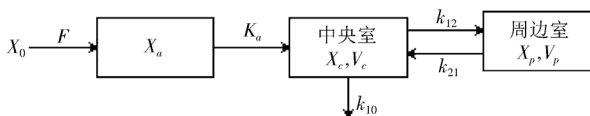


图2 二室模型血管外给药示意图

Fig. 2 Schematic diagram of two compartment model

二室模型血管外给药后，各隔室间药物的转运速率微分方程组如下：

$$\begin{aligned}\frac{dX_a}{dt} &= -k_a X_a \\ \frac{dX_c}{dt} &= k_a X_a - (k_{21} + k_{10}) X_c + k_{21} X_p \\ \frac{dX_p}{dt} &= k_{12} X_c - k_{21} X_p\end{aligned}$$

上述等式左边分别代表吸收部位药物的变化速率、中央室药物转运速率、周边室药物的转运速率。 k_{10} 为药物从中央室消除的一级速率常数， X_c 为中央室药量， X_p 为周边室的药量， X_0 为给药剂量， V_c 为中央室的表观分布容积， k_a 为吸收速率常数， k_{21} 为周边室向中央室转运的一级速率常数， k_{12} 为中央室向周边室转运的二级速率常数。

2.4.3 血药浓度与时间的关系 对上述方程组进行拉普拉斯变换和解线性方程组，整理可得：

$$X_c = \frac{k_0 F X_0 (k_{21} - k_a)}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} e^{-k_a t} + \frac{k_0 F X_0 (k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{k_0 F X_0 (k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

其中 α, β 分别为分布相混合一级速率常数和消除相混合一级速率常数。

$$\begin{aligned}\alpha &= \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21}k_{10}}}{2} \\ \beta &= \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21}k_{10}}}{2}\end{aligned}$$

以二室模型中血药浓度与时间的关系($X_c = V_c \cdot C$)求得 C ，如下：

$$C = \frac{k_0 F X_0 (k_{21} - k_a)}{V_c (\alpha - k_a)(\beta - k_a)} e^{-k_a t} + \frac{k_0 F X_0 (k_{21} - k_a)}{V_c (k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{k_0 F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_c (k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

化简可得：

$$C = N e^{-k_a t} + N e^{-\alpha t} + M e^{-\beta t}$$

又由于 $k_a \gg \beta, \alpha \gg \beta$ ，当 t 趋于无穷大时，可以化简为 $C = M \cdot e^{-\beta t}$ 。

取对数可得：

$$\lg C = -\frac{\beta}{2.303} t + \lg M$$

2.4.4 残数法求解二室模型参数 通过残数法对血药浓度的对数进行拟合，通过MATLAB对消除相数据拟合的polyfit函数可以得到血药浓度对数与时间的关系式，斜率为-0.017 3，截距为2.412 3，

根据上述关系即可得：

$$\beta = -0.017 3 \times (-2.303) = 0.007 5 \text{ h}^{-1}$$

$$M = 10^{2.412 3} = 258.431 3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

同样依此法对直线进行外推求出残数曲线前相对应时间点的浓度 C_{t1} ，MATLAB拟合后3点得到的方程的斜率为-0.761 2截距为3.316 1，根据关系式可以得到：

$$\alpha = -0.761 2 \times (-2.303) = 0.330 5 \text{ h}^{-1}$$

$$L = 10^{3.316 1} = 2 070.6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

同样依此法对直线进行外推求出残数曲线前相对应时间点的浓度 C_{t2} ，MATLAB拟合各点得到的方程斜率为-0.157 6，截距为3.337 3，根据关系式可以得到：

$$k_a = -0.157 6 \times (-2.303) = 0.068 4$$

$$N = 10^{3.336 3} = 2 174.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

综上阿司匹林在此模型中的动力学方程为 $C = 2 174.2 \times e^{-0.068 4t} + 2 070.6 \times e^{-0.330 5t} + 258.4313 \times e^{-0.0075t}$

残数法求解残数浓度见表4。

表4 残数法解得各残数浓度

Tab. 4 The residual concentration of each residue was solved by the method of residue number

时间	$C/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	$C'/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	$C_{t1}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	$C_{t1}'/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	$C_{t2}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
0.15	156.42	258.14	-101.72	1 970.47	2 072.20
0.25	173.60	257.95	-84.34	1 906.41	1 990.75
0.5	211.51	257.46	-45.95	1 755.22	1 801.17
1.0	239.31	256.50	-17.18	1 487.85	1 505.03
1.5	257.88	255.54	2.34	1 261.22	1 258.87
2.0	266.16	254.58	11.58	1 069.10	1 057.52
2.5	272.02	253.63	18.40		
3.0	274.02	252.68	21.35		
3.5	254.92	251.73	3.19		
4.0	230.28				
6.0	202.15				
13.0	148.84				
22.0	111.90				

通过小波神经网络预测了阿司匹林的药浓度，又通过预测后的血药浓度数据来观测药物在药动学中的特点，证明阿司匹林药动学过程属于二室房室模型。

3 讨论

随着医药科学的飞速发展，人们从大量实践中发现，许多药物的药理作用(疗效与不良反应)往往与血药浓度密切相关。药物疗效或毒性与血药浓度的关系较之与剂量的关系更为密切。因此，

药物的血药浓度预测及监测成为现代医学发展的方向,这对患者的合理用药及临床用药指导都有着积极的作用,希望通过血药浓度预测来减小其不良反应。

目前小波神经网络主要应用在通信、工业等领域,在药学领域的应用基本空白。首次将小波神经网络时间序列模型与药物血药浓度的预测结合并联合药动力学进行仿真,实现了小波神经网络时间序列模型预测阿司匹林血药浓度,同时也研究了药物的代谢变化过程,模型预测的结果误差率在0.3%~5.39%,效果良好。药物的血药浓度的预测及监测是现代医学发展的重要方向,这对患者的合理用药及临床用药指导都有着积极的作用,也期望可以通过血药浓度预测后为药物开发者的工作带来更多便利。小波神经网络时间序列可以随时来预测出服药后的血药浓度,同时可以检测药物在体内存在的形式。而当建立较好的模型后,患者可以免去了检测血药浓度的复杂步骤,通过已有数据来预测出服药后某个时间点的血药浓度。

通过此小波神经网络预测阿司匹林血药浓度,并联合药动力学进行药物药效的仿真,这将使得计算机模拟药物发展成为可能,提高药物的开发效率。在药物的代谢过程中,可以用此模型的联合仿真来为临床药效的研究提供参考依据。同时在此药动力学的基础上,可以实现对患者的用药管理,通过其血药浓度的预测及体内代谢的变化,可以在指导患者用药方面有很较好的指导作用,通过本研究模型的方法,其他药物也能得出其房室模型,经药动力学房室模型的分析,可以对患者

进行个体化跟踪以及治疗,较为科学精准的得出药物使用剂量、体质代谢情况等用药指导方案,这使得计算机算法与临床药学能够联合应用,以数据挖掘形式服务于人类健康,具有较好的开发前景。

REFERENCES

- [1] 张振华, 韩世富. 血药浓度与临床合理用药的关系[J]. 河南医药, 1984, 4(5): 297-298.
- [2] 张国彬. 小波神经网络算法的改进与应用[D]. 福州大学, 2005.
- [3] ZHU W X, LONG Y P, JIA L. Traffic volume forecasting algorithm based on RBF neural network [J]. J Shandong Univ Eng Sci(山东大学学报), 2007, 37(4): 24-27.
- [4] TANG J T, CAO Y, XIAO J Y, et al. Plasma concentration predication for propofol of optimized BP Neural Network Based on Genetic Algorithm [J]. Sci Technol Eng(科学技术与工程), 2013, 13(13): 3552-3558.
- [5] 史峰, 王小川, 郁磊, 等. MATLAB神经网络30个案例分析[M]. 北京航空航天大学出版社, 2010.
- [6] 丁春雷, 刘丽宏, 马萍, 等. 他克莫司治疗药物监测研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(20): 580.
- [7] YANG Z F, WEN A D, WANG Z C, et al. Blood concentrations monitoring and rational use of carbamazepine in 820 epileptic patients [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2008, 17(5): 270-274.
- [8] 邱枫, 郭善斌, 孙亚欣, 等. 卡马西平血药浓度的监测及其与临床疗效的关系[J]. 辽宁药物与临床, 2004, 7(1): 12.
- [9] GONG Q Y, XIU P, LI Z P. Analysis of the usage of the prophylactic antibiotics in patients undergone type I incision operations [J]. Chin J Naut Med Hyperbaric Med(中国航海医学与高气压医学杂志), 2006, 13(5): 276-278.
- [10] 李进文. 血管外给药后面积/浓度比值法预测房室数[J]. 中国药理学通报, 1993, 9(5): 393.
- [11] GLABALDI M, PERFIER D. Pharmacokinetics [M]. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 1982: 440-442.

收稿日期: 2016-03-14

生地低聚糖微粉中水苏糖在大鼠体内的组织分布研究

周扬^{1,2}, 刘力^{1,2*}, 徐德生^{1,2}, 裘福荣^{1,2}, 徐光临¹, 许希宁², 罗会龙², 张志荣^{1,2} (1.上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021; 2.上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 目的 研究生地低聚糖微粉中水苏糖在大鼠体内的组织分布特点。方法 选取健康 SD 大鼠, ♂, 肺部给药生地低聚糖微粉 100 mg·kg⁻¹, 并于给药后 0.25, 0.5, 1, 3, 5, 8 和 12 h 共 7 个时间点各处死 1 组大鼠, 取肝、肾和肺, 采用 HPLC-MS/MS 测定各组织中水苏糖的浓度。色谱条件: 采用 Shodex Asahipak NH₂P-50 4E 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)和 Asahipak NH₂P-50G 4A 保护柱(10 mm×4.6 mm), 柱温为 25 °C, 流动相为乙腈-水(55 : 45), 体积流量 1.0 mL·min⁻¹,

基金项目: 上海市科技计划基金项目(05dz19102)

作者简介: 周扬, 女, 博士生 Tel: 18896909167 E-mail: catzysheep@163.com *通信作者: 刘力, 女, 主任药师, 博导 Tel: (021)53827660 E-mail: liuli2750@hotmail.com