

线性房室模型的室数自动判别

邹赛德

(计算中心)

用迭代算法在计算机上对动物或临床试验的血药浓度数据 $\{C_i, t_i\}_1^m$ 按药动学线性房室模型 $\sum_1^n A_i e^{-\alpha_i t}$ 进行参数 $\{A_i, \alpha_i\}_1^n$ 的拟合计算, 为药动学参数的科学计算提供了精确和有效的方法。无论采用那一种迭代算法, 模型室数 n 的合理确定, $\{A_i, \alpha_i\}_1^n$ 的迭代初始值 $\{A_i^{(0)}, \alpha_i^{(0)}\}_1^n$ 的尽可能对精确解的近似, 是迭代计算收敛和加速的重要条件。

本文在前文^[1]基础上, 进一步提出实现用计算机自动判别室数 n 及选段计算 $\{A_i^{(0)}, \alpha_i^{(0)}\}_1^n$ 的具体算法。为了便于说明, 本文的理论分析和算法描述以一次静脉推注给药方式为例。

一、自动判别算法原理

定义 1、 $\alpha' = \frac{-dc}{dt}/C$, 其中, $C = C(t)$ 为血药浓度对时间 t 的函数。

定义 2、 $\alpha'_i = -C[i, i-1]/C_i \approx \alpha'(t_i)$, 其中 $C[i, i-1] = (C_i - C_{i-1})/(t_i - t_{i-1})$ 称为 C_i 的差商,

$\{C_i, t_i\}_1^m$ 为实验血药浓度数据。

前文^[1]详尽论述了血药浓度数据 $\{C_i, t_i\}_1^m$ 的 $\{\alpha'_i\}$ 数值变化规律反映了该药物 ADME 过程的分室特征。以二室为例 $\{\alpha'_i\}_1^m$ 若从 α'_S ($S \geq 2$) 到 α'_{S+1} 有一个较大变化 (称作一个大跌落, α'_S 为大跌落点), 就说明 $C-t$ 曲线从 α_1 为主的分布相进

入到以 α_2 为主的消除相。以后 α'_i ($i > S+1$) 趋于平稳。因此大跌落点的个数 $P+1$, 就是模型的室数。而平稳段对应的 $C-t$ 数据就可以用来分段计算对应的 $\{A_i^{(0)}, \alpha_i^{(0)}\}$ 。(用剩余法^[2])

实现计算机算法对“大跌落→平稳”的变化的判断必然比人的经验思维要困难得多。所以判别算法分三大部分实现。第一要对 $\{C_i, t_i\}_1^m$ 进行净化处理, 尽可能从逻辑上 ($C_i > C_{i+1}$) 排除奇异数据。第二对整体属于单室或多室模型作一划分。第三对多室模型的室数及分段进行判断。

对多室模型的判别关键是判定大跌落点。从

$\alpha'_S \rightarrow \alpha'_{S+1}$, 是否有大的变化可习惯用相对变化率

$H_1 = (\alpha'_S - \alpha'_{S+1})/\alpha'_S \geq D_1$ (D_1 为判据)

来判断。但可以证明 H_1 受采样时间间隔 $\Delta t_s (= t_{s+1} - t_s)$ 影响较大, 所以除了用 H_1 作为粗判外, 还设置了

精判来严格判别方法, $H_2 = (\alpha'_S - \alpha'_{S+1})/\alpha'_S / \Delta t_s \geq D_2$ (D_2 为精判判据)。

这一过程的逻辑关系见 (图 1)。

量 H_1 与时间增量 Δt_s 的线性关系证明如下:

由 [1]:

$$\alpha'_S \approx \alpha_1 \left[1 - \frac{(\alpha_1 - \alpha_2)}{\alpha_1 \left(1 + \frac{A_1}{A_2} e^{-(\alpha_1 - \alpha_2)t_s} \right)} \right]$$

$$\therefore (\alpha'_S - \alpha'_{S+1})/\alpha'_S = H_1 \approx \frac{(\alpha_1 - \alpha_2)^2 \cdot \Delta t}{M_1 \cdot M_2}$$

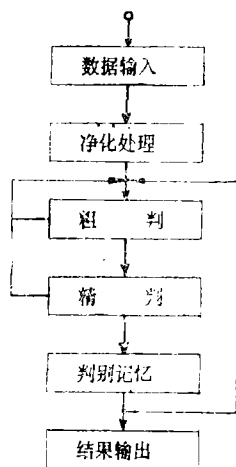
即 $H_1 \propto \Delta t$

设置 $H_2 = H_1/\Delta t$ 是合理的。

二、自动判别算法

1. 数据净化算法

算法, if $C_i \leq C_{i+1}$ then $C_i = C_{i+1}$,

$$ti = ti + 1 (i = 1, 2, \dots, m-1)$$


自动判室逻辑框图

用取大剔小的原则剔除 $C-t$ 数据中的奇异值, 以排除奇异数据对判别的干扰, 保证算法的执行是十分重要的 (详见例 1)。

2. 整体分类算法

算法: if $[(\alpha'_2 - \alpha'_m)/\alpha'_2 \geq 0.5 \text{ or } (\alpha'_2 - \alpha'_{m-1})/\alpha'_2 \geq 0.5 \text{ or } (\alpha'_2 - \alpha'_{m-2})/\alpha'_2 \geq 0.5]$ then $n > 1$, go 多室分室判别
else $n = 1$, go 一室处理。

由 [1] 文, $\{\alpha'_i\}_2^m$ 整个平稳是 $n=1$ 的模型特征, 所以如果首尾 α'_i 相对变化率不大时, 作一室处理。

3. 多室分室判别算法

(1) 粗判算法:

$$W = (\alpha'_5 + \alpha'_{5-1} + \alpha'_{5-2}) / 3$$

$$S = S - 3$$

$$H_1 = (\alpha'_5 - W) / \alpha'_5$$

if $H_1 \geq D_1$ then α'_5 为疑点, go 精判算法。

else $S = S - 1$, go 重复上面算法过程。

($S = m$ 开始, D_1 一般可取 0.5)

(2) 精判算法

$$H_2 = (\alpha'_5 - \alpha'_{5+1}) / \alpha'_5 / (t_{5+1} - t_5)$$

if $H_2 \geq D_2$ then $P = P + 1$, $V(P) = S + 1$,

* 为节省篇幅, 不载该图。

go 粗判算法

else $S = S - 1$, go 粗判算法。

精判判据 D_2 一般可取 0.5; 上式中 P 为判定的大跌落点的个数, $V(P)$ 为第 P 个大跌落点的序号。

判据 D_1 、 D_2 选取可通过积累来修正, 笔者用 0.5 对大多数药物都合适。原则上 D_1 选得大, 分室就粗糙些, D_2 选得小, 分室就细致些。

三、自动判室算法框图(略)*

粗判 H_1 与精判 H_2 是循环执行的, 从 $S = m$ 开始, 如果 $m \geq 5$ (有 5 个以上的数据点), 则逆向搜索大跌落点。被记录的 P 和 $V(P)$ 提供对

$\{A_i^{(0)}, \alpha_i^{(0)}\}_1^n$ 的剩余法计算。即

$\{C_i, t_i\}_{V(1)}^m$ 用来计算 $A_n^{(0)}, \alpha_n^{(0)}$;

$\{C_i, t_i\}_{V(2)}^{V(1)-1}$ 计算 $A_{n-1}^{(0)}, \alpha_{n-1}^{(0)}$, 一直

到 $\{C_i, t_i\}_1^{V(n-1)-1} \rightarrow A_1^{(0)}, \alpha_1^{(0)[2]}$ 。

四、自动判别实例分析

例 1^[3]、给一只兔一次静注 100mg 西利宾 (Silybin) 所得 $C-t$ 数据分析。

从表 1 原始数据 $\{C_i, t_i\}_1^{11}$ 见, $C^5 < C_6$, $C^7 <$

C_8 这是违反静注 $C-t$ 数据规律的。为保证判别的合理进行, 令 $C_5 = C_6$, $t_5 = t_6$, C_{i+2} , $t_i = t_{i+2}$ ($i = 6, \dots, 9$); 这就是数据净化处理。比较由原始

数据所得 $\{\alpha'_i\}_2^{11}$ 与净化后数据所得 $\{\alpha'_i\}_2^9$,

可见净化结果解决了由原奇异数据 C_5 、 C_7 带来的

$\alpha'_5 \sim \alpha'_8$ 的不可判别的问题。

为了检验自动判别的效果, 表 1 的最后一栏, 又作了 $n=3$ 的拟合, 虽然 $R_{03} (= 26.7711) < R_{02} (= 31.5300)$, 但不符合目前国内比较推荐的判法 AIC 判据, $AIC_3 (= 48.1605) > AIC_2 (= 45.9603)$ 。可见自动判结果不仅与原文献资料的结果一致, 且经得起 AIC 判据的检验。

例 2^[3]、给某男子一次静注 0.75 mg 地戈辛 (digoxin) 后所得 $C-t$ 数据分析。

从表 2 $\{C_i, t_i\}_1^{13}$ 可见, 无奇异点, 所以程序

表 1

静注silybin(100mg/kg)c-t数据分析表

	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	单 位
原始数据	ci	300.4	54.9	35.4	23.6	7.8	8.2	2.4	3.4	2.5	1.9	1.7			($\mu\text{g/ml}$)
	ti	0.17	0.5	0.83	1.17	1.67	2.17	2.67	3.17	3.67	4.17	4.67			(h)
	α_i'		13.55	1.67	1.47	4.05	-0.10	4.83	-0.59	0.72	0.63	0.24			
净化后	ci	300.4	54.9	35.4	23.6	8.2	3.4	2.5	1.9	1.7					($\mu\text{g/ml}$)
	ti	0.17	0.5	0.83	1.17	2.17	3.17	3.67	4.17	4.67					(h)
	α_i'		13.55	1.67	1.47	1.88	1.41	0.72	0.63	0.24					
自动判别结果		$P = 1 \quad V(1) = 3 \quad n = 2$ 取净化后的C3—C9点计算 A_2, α_2 的迭代初始值 取净化后的C1—C2点计算 A_1, α_1 的迭代初始值													
按自判选初		$A_1 = 11662.9368$				$A_2 = 106.5485$				$Re = 31.5300$					
值拟合结果		$\alpha_1 = 23.4803$				$\alpha_2 = 1.3296$				$AIC = 45.9603$					
按 3 室模型		$A_1 = 3852.4353$				$A_2 = 101.3907$				$A_3 = 10.2652$		$Re = 26.7711$			
拟合结果		$\alpha_1 = 17.0281$				$\alpha_2 = 1.5431$				$\alpha_3 = 0.5758$		$AIC = 48.1605$			

表 2

静注digoxin(0.75mg)c-t数据分析表

	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	单 位
	ci	23.8	13.8	9.3	5.6	3.6	2.28	1.6	1.34	1	0.86	0.74	0.58	0.42	(ng/ml)
	ti	0.08	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	24	48	(h)
	α_i'		4.26	1.94	1.32	1.11	1.16	0.43	0.19	0.17	0.081	0.081	0.02	0.02	
自动判别结果		$P = 2 \quad V_{(1)} = 8 \quad n = 3$ 取 $C_6 \sim C_{13}$ 点计算 A_3, α_3 初值 取 $C_1 \sim C_3$ 计算 $V_{(2)} = 4$ 取 $C_4 \sim C_7$ 点计算 A_2, α_2 初值 A_3, α_3 初值													
按自判选初		$A_1 = 20.2847$				$A_2 = 14.4154$				$A_3 = 1.1494$		$Re = 0.1148$			
值拟合结果		$\alpha_1 = 9.4370$				$\alpha_2 = 1.1780$				$\alpha_3 = 0.0262$		$AIC = -16.1441$			
按 4 室模型		$A_1 = 19.8835$				$A_2 = 12.5547$				$A_3 = 3.0280$		$A_4 = 0.9084$		$Re = 0.1020$	
拟合结果		$\alpha_1 = 10.1363$				$\alpha_2 = 1.4718$				$\alpha_3 = 0.5657$		$\alpha_4 = 0.0141$		$AIC = -13.6725$	

不执行净化处理。自动判别结果 $P = 2$ ，即室数 $N = 3$ ， $V_{(1)} = 8$ ， $V_{(2)} = 4$ ，即按 $C_1 \sim C_3$ ， $C_4 \sim C_7$ ， $C_8 \sim$

C_{13} 分三段用剩余法计算 $\{A_i^{(0)}, \alpha_i^{(0)}\}_1^8$ 后拟合结果见表 2 倒数第二栏。

表 2 最后一栏取 $N = 4$ ，按 $C_1 \sim C_2$ ， $C_3 \sim C_6$ ， $C_7 \sim C_9$ ， $C_{10} \sim C_{13}$ 分段计算初始值后拟合。这是人为比较自动判室算法的可靠程度专门计算的。比较这两栏结果，虽然 $R_{A4} (= 0.1020) < R_{A3} (= 0.1148)$ ，

但 $AIC_4 (= -13.6725) > AIC_3 (= -16.1441)$ 。即自动判别结果更为合理。

笔者按本文的自动判别算法框图编制了自动判室程序，并对有关资料中 34 例线性房室模型的 C-t 数据进行处理，33 例与原资料分析完全一致，有一例虽不同，但经 AIC 判别准则计算比较，自动判别结果更合理。

限于篇幅，本文不列出自动判别程序清单，但按框图自行编写亦非困难的。

参 考 文 献

- [1] 邹赛德. 房室模型的室数预判和初值计算的差商- α' 方法. 生物数学学报 1987, 2(2):119.
- [2] 周怀梧. 数理医药学. 上海: 科技出版社 1983; 8:106.
- [3] 药理学进展(1982)—数学药理分册, 北京: 人民卫生出版社 1983, 10:93.

The Auto Discrimination of Linear Compartment Models

Zou Saide

(Computer Center)

Abstract

The iteration method is used to program to fit the experimental data of plasma concentration to the parameters of linear compartment models. It is currently an effective method used to analyse both the drug ADME processes and the prescription-making. It has some advantages, such as the faster convergence rate, high accuracy, and so on. However, there is a shortage in the programs made in China (including the imported programs) that can do neither the mode auto-discrimination nor the auto-selection of initial values.

In 1986, the author used a variable $\alpha' = (-dc/dt)/C$ to describe the compartment characteristics of the curve $C(t)$, and published a paper "The Difference-Quotient- α' Method for the Initial Estimation Value Calculation of Compartment Models". The method leads to a numerical discrimination compartments. Furthermore, this foaper have proved that the approximate formula of the relative varying rate of α' :

$$(\alpha'_s - \alpha'_{s+1})/\alpha'_s \approx \frac{(\alpha_1 - \alpha_2)^2 \cdot \Delta t}{\left[\frac{1}{A_1} e^{(\alpha_1 - \alpha_2)t_s} + \frac{1}{A_2} e^{-(\alpha_1 - \alpha_2)\Delta t} \right] \cdot \left[\frac{\alpha_2}{A_1} e^{(\alpha_1 - \alpha_2)t_s} + \frac{\alpha_1}{A_2} \right]}$$

Therefore, it is realized to use the "Difference-Quotient- α' " method to autodiscriminate what compartment the experimental data fit and to auto-select the initial values. The auto-discrimination algorithm introduced in this paper includes "data-purging", "sharp-falling comparison between head α_i' and tail α_j' ", "discrimination method of falling variables H_1 and H_2 ", and the selection of discriminants D_1 and D_2 . The program written by this new algorithm was tested by dozens of the cases (the experimental data of plasma concentration) from some published papers. The results were almost the same as those mentioned by the papers, and the compartments auto-selected were also the same as those got by the AIC values calculated by some other methods.

There are some auto-discrimination examples and the flowcharts of the auto-discrimination algorithm in the final part of this paper.