

中药复方动力学数学模型—总量统计矩法的研究*

□贺福元** 罗杰英 (湖南中医药大学药学院 长沙 410007)

邓凯文 (湖南中医药大学附属第一医院 长沙 410007)

摘要:目的:建立中药复方的药物动力学总量统计矩分析方法。方法:用统计矩原理阐明并建立中药复方总成分动力学参数体系及其与单个成分的动力学参数的关系。结果:建立了中药复方总量统计矩数学模型,包括总量零阶矩(AUC)、一阶矩(MRT)、二阶矩(VRT)、表观半衰期、表观清除率、生物利用度、平均稳态浓度、达稳时间、平均吸收时间、平均溶解时间、平均崩解时间等动力学参数概念。结论:统计矩原理能建立适应中药复方多成分分析的药物动力学方法。

关键词:中药复方 药物动力学 数学模型

药物动力学研究方法主要有体内血药浓度法、尿药浓度法、药效学方法,多采用以单个成分(效应)指标为基础的线性房室、非线性 Michaelis - Menten 模型、统计矩原理模型^[1]、线性 - 非线性通用模型^[2]、群体药物动力学模型^[3]等进行分析。而对于多成分指标的中药复方,目前仍采用单一主要活性成分(效应)指标进行药物动力学研究,这与中药复方所体现的整体效应相悖^[4]。采用中药复方有效多成分的总量动力学参数才能较客观地描述中药复方整体的量变行为,由于各成分指标的房室模型的差异,而且可能有些成分为非房室模型,因此怎样整合各单个成分指标的药物动力学参数,建立中药复方成分总量的药物动力学参数体系是解决问题基本思路,而统计矩原理能克服诸模型的局限,可以将复方各成分动力学参数整合,寻找到多成分的动力学总量中心点及离中心点的方

差,即为总量一、二阶统计矩。由于非线性和非线性数学模型为药物动力学的基本数学模型,下面以这两个模型为基础,对中药复方多成分总量药物动力学数学模型进行探讨。

一、单一成分的药动学统计矩基本原理

统计矩原理为非房室模型分析方法,在化学工程上已被广泛地用于数据分析。1969年 Perl (1969) Yamnaoka 等(1979)及 Riegelman 等(1980)将统计矩原理用于评价剂型中药物在体内的溶解、释放与吸收,并进一步阐明了统计矩的概念^[5-6],主要有以下几方面。

1. 零阶矩

零阶矩(AUC)定义为血药浓度 - 时间曲线下的面积(时间从零到无限大),用式

$$AUC = \int_0^{\infty} c dt \quad (1)$$

表示,故对于单一成分的一室线性房室模型,有式

收稿日期:2006-03-13

修回日期:2006-07-24

* 国家自然科学基金(30472199)中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究,负责人:贺福元;中医药管理局中医药科研基金(02-03ZP41)总量统计矩对补阳还五汤有效部位药物动力学研究,负责人:贺福元。

** 联系人:贺福元,副教授,从事中药药剂提取工艺、生物药剂学及中医药信息数学分析工作, Tel:0731-5381372, E-mail: pharmsharking@tom.com。

$$AUC_1 = \int_0^{\infty} c_1 dt = \frac{X_{1,0}}{V_c k} \quad (2)$$

对于单一成分的二室线性模型,有式

$$AUC_2 = \int_0^{\infty} c_1 dt = \int_0^{\infty} \left(\frac{X_{2,0}(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_{2,0}(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right) dt$$

$$= \frac{X_{2,0}(\alpha - k_{21})}{\alpha V_c(\alpha - \beta)} + \frac{X_{2,0}(k_{21} - \beta)}{\beta V_c(\alpha - \beta)} \quad (3)$$

对于单一成分的二室线性模型,有式

$$AUC_3 = \int_0^{\infty} c_3 dt = \int_0^{\infty} \left(\frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\sigma t} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(\alpha - k_{31})}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\beta t} \right) dt$$

$$= \frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(\alpha - k_{31})}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} \quad (4)$$

由上诸式可知:设 M_i 表示 r_i 室模型第 i 项 e 的指数项前面的系数, α_i 表示第 i 项 e 的幂指数,故对于单一成分的 r_i 室线性模型,有式

$$AUC_{r_i} = \int_0^{\infty} \sum_{i=1}^{r_i} M_i e^{-\alpha_i t} dt = \sum_{i=1}^{r_i} \frac{M_i}{\alpha_i} \quad (5)$$

同理,对于单一成分的非线性模型,有式

$$AUC_{\#} = \int_0^{\infty} c_{\#} dt = \int_0^{\infty} \frac{k_m + c}{V_m} dt = \frac{k_m + c_0}{V_m} + \frac{c_0^2}{2V_m} \quad (6)$$

式中 k_m 、 V_m 为 Michaelis - Menten 常数。

2. 一阶矩

一阶矩为平均驻留时间 (mean residence time, MRT), 可定义如下式:

$$MRT = \int_0^{\infty} t c dt / \int_0^{\infty} c dt = \frac{AUMC}{AUC} \quad (7)$$

式中 $AUMC$ 为一阶矩曲线下的面积,即以 $(t \times c)$ 对 t 作图所得曲线下的面积。故对于单一成分的一室模型,有式

$$MRT_1 = \int_0^{\infty} t c_1 dt / \int_0^{\infty} c_1 dt = \frac{1}{k} \quad (8)$$

故对于单一成分的二室模型,有式

$$MRT_2 = \frac{\int_0^{\infty} \left(\frac{X_{2,0}(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_{2,0}(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right) t dt}{\int_0^{\infty} \left(\frac{X_{2,0}(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_{2,0}(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right) t dt}$$

$$= \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha^2 V_c(\alpha - \beta)} + \frac{k_{21} - \beta}{\beta^2 V_c(\alpha - \beta)}$$

$$= \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha V_c(\alpha - \beta)} + \frac{k_{21} - \beta}{\beta V_c(\alpha - \beta)} \quad (9)$$

故对于单一成分的二室模型,有式

$$MRT_3 = \frac{\int_0^{\infty} \left(\frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\sigma t} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(\alpha - k_{31})}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\beta t} \right) t dt}{\int_0^{\infty} \left(\frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\sigma t} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \sigma)(\alpha - k_{31})}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{I_{3,0}(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} e^{-\beta t} \right) t dt}$$

$$= \frac{\frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\sigma^2(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \sigma)(\alpha - k_{31})}{\alpha^2(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{\beta^2(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)}}{\frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\sigma(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \sigma)(\alpha - k_{31})}{(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{\beta(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)}} \quad (10)$$

由上诸式可知,故对于单一成分的 r_i 室线性模型,有式

$$MRT_{r_i} = \frac{\int_0^{\infty} M_i e^{-\alpha_i t} dt}{\int_0^{\infty} M_i e^{-\alpha_i t} dt} = \frac{\sum_{i=1}^{r_i} \frac{M_i}{\alpha_i^2}}{\sum_{i=1}^{r_i} \frac{M_i}{\alpha_i}} \quad (11)$$

故对于非线性 Michaelis - Menten 模型,则有式

$$MRT_{\#} = \frac{\int_{c_0}^0 \frac{c_0 - c_{\#} + k_m \ln(\frac{c_0}{c_{\#}})}{V_m} \cdot \frac{km + c_{\#}}{-V_m c_{\#}} dc_{\#}}{\frac{2k_m c_0 + c_0^2}{2V_m}}$$

$$= \frac{2c_0^2 + 9k_m c_0 + 12k_m^2}{V_m(12k_m + 6c_0)} \quad (12)$$

3. 二阶矩

定义为平均驻留时间 (MRT) 的方差,如下式:

$$VRT = \int_0^{\infty} (t - MRT)^2 c dt / \int_0^{\infty} c dt$$

二阶矩在单个成分的药物动力学研究中应用不多,但由于其描述各成分一阶矩的离散程度,故对于多成分中药复方体系有特别的用处,可用来描述总量各成分平均驻留时间的离散状态,描述中药复方多成分体系给药后体内药物各成分驻留时间离平均驻留时间的方差,刻划体内药物总浓度的在时间上的集中趋势。

故单一成分的一室模型有式

$$VRT_1 = \int_0^{\infty} (t - MRT)^2 c dt / \int_0^{\infty} c dt = \left(\frac{1}{k_1}\right)^2 \quad (13)$$

单一成分的二室模型有式

$$VRT_2 = 2 \frac{\frac{\alpha - k_{21}}{\alpha^3 V_c (\alpha - \beta)} + \frac{k_{21} - \beta}{\beta^3 V_c (\alpha - \beta)}}{\frac{\alpha - k_{21}}{\alpha V_c (\alpha - \beta)} + \frac{k_{21} - \beta}{\beta V_c (\alpha - \beta)}} - MRT_2^2 \quad (14)$$

单一成分的三室模型有式

$$VRT_3 = 2 \frac{\frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\sigma^3 (\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\alpha^3 (\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\beta^3 (\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)}}{\frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\sigma(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\alpha(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)} + \frac{(k_{21} - \sigma)(k_{31} - \sigma)}{\beta(\sigma - \alpha)(\sigma - \beta)}} - MRT_3^2 \quad (15)$$

同样对于 r_i 室线性模型有式

$$MRT_{r_i} = 2 \frac{\sum_{i=1}^{r_i} \frac{M_i}{\alpha_i^3}}{\sum_{i=1}^{r_i} \frac{M_i}{\alpha_i}} - MRT_{r_i}^2 \quad (16)$$

对于非线性 Michaelis - Menten 模型有式

$$VRT_{非} = \frac{(c_0 + 3k_m)(3c_0^2 + 13k_m c_0 + 24k_m^2)}{18V_m^2(2k_m + c_0)} - \frac{(2c_0^2 + 9k_m c_0 + 12k_m^2)^2}{6V_m^2(2k_m + c_0)^2} \\ = \frac{2c_0^4 + 85k_m^2 c_0^2 + 20k_m^3 c_0 + 180k_m^2 c_0 + 144k_m^4}{36V_m^2(2k_m + 6c_0)^2} \quad (17)$$

二、多成分体系的药动学总量统计矩参数的设定及与单个成分指标的关系

假设中药复方为一个由 n 个单体成分群构成的体系,其中 m 个成分服从线性药物动力学,第 i 个成分服从 r_i 室模型。 S_1 个成分服从非线性药物动力学, S_2 个为不规则模型。根据前述的定义可知,该中药复方成分总量的零阶矩、一阶矩、二阶矩及由此衍生的一系列动力学参数概念如下:

1. 中药复方的总量零阶矩 (AUC_{Σ})

可定义如下式:

$$AUC_{\Sigma} = \int_0^{\infty} \sum_{i=1}^n c_{\Sigma} dt = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^{S_1} \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{S_2} \int_0^{\infty} c_{非规,q} dt \quad (18)$$

式中 $c_{非规,q}$ 为产生多峰不规则成分。

2. 中药复方的总量一阶矩 (MRT_{Σ})

即为总量平均驻留时间,亦为各成分的总体均值,可定义如下式

$$MRT_{\Sigma} = \frac{\int_0^{\infty} t c_{\Sigma} dt}{\int_0^{\infty} c_{\Sigma} dt} = \frac{\int_0^{\infty} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} M_{i,j} e^{-\alpha_{i,j} t} dt + \int_0^{\infty} \sum_{i=1}^{S_1} c_{非,i} dt + \sum_{q=1}^{S_2} \int_0^{\infty} c_{非规,q} dt}{\int_0^{\infty} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} M_{i,j} e^{-\alpha_{i,j} t} dt + \int_0^{\infty} \sum_{i=1}^{S_1} c_{非,i} dt + \sum_{q=1}^{S_2} \int_0^{\infty} c_{非规,q} dt}$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^{S_1} \frac{(\frac{1}{6} c_{0,i}^3 + \frac{1}{4} k_{m,i} f_{0,i} + k_{0,i}^2 f_{0,i})}{V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{S_2} \int_0^{\infty} c_{非规,q} dt}{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^{S_1} \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{S_2} AUC_{非规,q}} \\ = \frac{\sum_{i=1}^n MRT_i \cdot AUC_i}{\sum_{i=1}^n AUC_i} \quad (19)$$

3. 中药复方的总量二阶矩 (VRT_{Σ})

亦可采用相同方法处理,可得式(20)

$$VRT_{\Sigma} = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT_{\Sigma})^2 c_{\Sigma} dt}{\int_0^{\infty} c_{\Sigma} dt} = \frac{\sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} t^2 c_{\Sigma} dt}{\sum_{i=1}^n AUC_{\Sigma,i}} \\ = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^{S_1} \frac{c_{0,i} f_{0,i} + k_{m,i} f_{0,i}^2}{V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{S_2} \int_0^{\infty} t^2 c_{非规,q} dt}{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^{S_1} \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{S_2} AUC_{非规,q}} \cdot MRT_{\Sigma}^2 \\ = \frac{\sum_{i=1}^n ((MRT_i^2 + VRT_i) \cdot AUC_i)}{\sum_{i=1}^n AUC_i} \cdot MRT_{\Sigma}^2 \quad (20)$$

由式(18)、(19)、(20)的关系式可知,一个复方的总体药物动力学趋势由单个成分的动力学参数决定。其总量零阶矩等于各单成分的零阶矩之和;总量一阶矩等于各单个成分一阶矩对零阶矩的算术平均值;总量二阶矩等于各单个成分的一阶矩的平方与二阶矩之和对零阶矩的算术平均值,再与总量一阶矩平方之差。因此单个成分的零、一、二阶矩参数决定中药复方的总量统计矩药物动力学参数。在求得中药复方总量零、一、二阶矩后,其它的总量药物动力学参数均可由此计算成相应的总量表观统计矩参数。

4. 中药复方的总量表观半衰期、清除率和表观分布容积

一阶矩为平均驻留时间,它表示成分总量在体内消除所需的平均时间,计算相当于一室模型的表现消除常数用下式:

$$MRT_{\Sigma,iv} = \frac{1}{k_{\Sigma,iv}} \quad (21)$$

故中药复方多成分的总量表观半衰期可由下式表示:

$$t_{1/2, \text{总}} = \frac{0.693}{k_{\text{总}, \text{表}}} = 0.693 MRT_{\text{总}, \text{表}} \quad (22)$$

式(22)是所有单个成分的药动学综合整体效果,即表观效应,由总量统计矩原理可将所有的不同室模型的药物动力学参数整合,求得相当于一室模型的表观动力学参数。

同理,总体表观消除平衡常数的倒数为 $MRT_{\text{总}, \text{表}}$ 的倒数,由下式表示:

$$k_{\text{总}, \text{表}} = \frac{1}{MRT_{\text{总}, \text{表}}} = \frac{0.693}{t_{1/2, \text{总}}} \quad (23)$$

总体表观清除率亦可定义为下式:

$$Cl_{\text{总}} = \frac{X_{0, \text{总}}(\infty)}{\sum_{i=1}^n AUC_{\text{总}, i}} = \frac{X_{0, \text{总}}(\infty)}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{2k_{m,i}c_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} \sum_{q=1}^{r_2} AUC_{\text{非线}, q}} \quad (24)$$

总体表观分布容积可定义为下式:

$$V_{\text{总}} = \frac{I_{0, \text{总}}(\infty) \cdot MRT_{\text{总}}}{(\sum_{i=1}^n MRT_{\text{总}, i})^2} = \frac{I_{0, \text{总}}(\infty) \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{1}{V_{m,i}} \frac{1}{2} (k_{m,i}^2 c_{0,i}^2 + k_{m,i}^2 c_{0,i}^2)}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{2k_{m,i}c_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} \sum_{q=1}^{r_2} MRT_{\text{非线}, q}^2} \quad (25)$$

5. 平均稳态血药浓度与达稳时间的预测

药物总量的平均血药浓度用下式表示:

$$\bar{c}_{\text{总}} = AUC_{\text{总}} / \tau \quad (26)$$

而以给药频率为 τ , 给药量为 X_0 , 其中非线性药物的百分含量为 $\sum_{i=1}^1 \omega_2$, 则非线性药物的给药速率 R 为

$\sum_{i=1}^1 \omega_1 X_0 / \tau$, 非线性成分浓度为 $f_q(c)$, 达稳态后总量血药浓度为用下式表示:

$$c_{\text{总}}^{\infty} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} \frac{1}{1 - e^{-\alpha_{i,j}\tau}} e^{-\alpha_{i,j}\tau} + \sum_{i=1}^n \frac{k_{m,i} f_{0,i} \tau}{V_{m,i} \tau - c_{0,i} \tau} + \sum_{q=1}^{r_2} f_q(c) \quad (27)$$

故稳态时一个 τ 子周期总量度的血药累积量由下式表示:

$$AUC_{\tau, \text{总}} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{k_{m,i} f_{0,i} \tau}{V_{m,i} \tau - c_{0,i} \tau} + \sum_{q=1}^{r_2} \int_0^{\tau} f_q(c) dt \quad (28)$$

而单剂量一次给药曲线下的面积,亦即总量零阶矩为

$$AUC_{\text{总}} = \int_0^{\infty} \sum_{i=1}^n c_i dt = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{r_2} AUC_{\text{非线}, q}$$

总量达稳分数为式

$$f_{\text{总}} = \frac{AUC_{0-\tau}}{AUC_{\tau, \text{总}}} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} (1 - e^{-\alpha_{i,j}\tau}) + \sum_{i=1}^n \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} \sum_{q=1}^{r_2} \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{r_2} \int_0^{\tau} f_q(c) dt}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{k_{m,i} f_{0,i} \tau}{V_{m,i} \tau - c_{0,i} \tau} + \sum_{q=1}^{r_2} \int_0^{\tau} f_q(c) dt} \quad (29)$$

由上式可知,中药复方的单剂给药曲线下的总面积 $AUC_{\text{总}}$ 并不等于稳态时一个 τ 子周期的曲线下的总面积 $AUC_{\tau, \text{总}}$, 这主要是由非线性和不规则成分造成的。比较(28)、(29)两式可知,稳态时一个 τ 子周期的 $AUC_{\tau, \text{总}}$ 与单剂量的 $AUC_{\text{总}}$ 之差由下式表示:

$$\begin{aligned} AUC_{\tau, \text{总}} - AUC_{\text{总}} &= \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^n \frac{k_{m,i} f_{0,i} \tau}{V_{m,i} \tau - c_{0,i} \tau} + \sum_{q=1}^{r_2} \int_0^{\tau} f_q(c) dt \\ &- \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{r_i} \frac{M_{i,j}}{\alpha_{i,j}} - \sum_{i=1}^n \frac{2k_{m,i} f_{0,i} + c_{0,i}^2}{2V_{m,i}} + \sum_{q=1}^{r_2} AUC_{\text{非线}, q} \\ &= \sum_{i=1}^n \frac{2k_{m,i} f_{0,i} \tau - 2k_{m,i} f_{0,i} \tau + 2k_{m,i}^2 \tau^2 - V_{m,i}^2 \tau^2 + c_{0,i}^2 \tau^2}{2V_{m,i} (V_{m,i} \tau - c_{0,i} \tau)} \\ &+ \sum_{q=1}^{r_2} (\int_0^{\tau} f_q(c) dt - AUC_{\text{非线}, q}) \\ &= \sum_{i=1}^n \frac{c_{0,i}^2 \tau^2 (c_{0,i} \tau + 2k_{m,i} - V_{m,i})}{2V_{m,i} (V_{m,i} \tau - c_{0,i} \tau)} + \sum_{q=1}^{r_2} (\int_0^{\tau} f_q(c) dt - AUC_{\text{非线}, q}) \quad (30) \end{aligned}$$

故两者之差与 τ 的大小有关,一般当非规则成分

影响可忽略不计时,即当 $\tau \leq (\sum_{i=1}^1 c_{0,i} \omega_{0,i} + \sum_{i=1}^1 2k_{m,i}) / \sum_{i=1}^1 V_{m,i}$, 则 $AUC_{\tau, \text{总}} - AUC_{\text{总}} \geq 0$, $AUC_{\tau, \text{总}} \geq AUC_{\text{总}}$, 反之亦然。故达稳分数 $f_{\text{总}}$ 复接近于 1, 则线性成分越多,偏离 1 的程度越大,说明非线性非规则成分越多,反之亦然。

三、生物利用度、平均吸收时间、平均溶解时间、平均崩解时间的计算

1. 生物利用度

中药复方多成分总量的生物利用度可定义为样品制剂单位总量的零阶矩与标准制剂单位总量零阶矩之

比,用下式表示:

$$F_{\text{复}} = \frac{AUC_{\text{复}(po)} X_{0,\text{复}(iv)}}{AUC_{\text{复}(iv)} X_{0,\text{复}(po)}} \quad (31)$$

表示,从而可以根据 $F_{\text{复}}$ 值的大小判断中药复方制剂的生物利用情况。

2. 平均吸收时间(mean absorption time, $MAT_{\text{复}}$)

血管外给药时,可先求得 $MRT_{\text{复}}(N_i)$,亦为制剂的崩解、溶解(溶出)、吸收及体内的处置总的动力学过程,然后求得 $MAT_{\text{复}}$,为下式表示:

$$MAT_{\text{复}} = MRT_{\text{复}(N_i)} - MRT_{\text{复}(iv)} \quad (32)$$

同理可求得平均溶出时间(mean dissolution time, $MDT_{\text{复}}$),以散剂与口服溶液给药为例,可用下式表示:

$$MDT_{\text{复}(散剂)} = MAT_{\text{复}(散剂)} - MAT_{\text{复}(溶液)} \quad (33)$$

同理可求得平均崩解时间(mean disintegration time, $MDIT_{\text{复}}$),以片剂为例,可用下式表示:

$$MDIT_{\text{复}(片剂)0} = MDT_{\text{复}(片剂)} - MDT_{\text{复}(散剂)} \quad (34)$$

四、讨论与小结

目前中药复方药物动力学研究多沿用基础药物动力学的数学模型^[5],多为一、二、三室线性模型,也有非线性模型,还有线性、非线性通用模型等^[2]。这些数学模型因成分不同,房室模型不同,其参数各异,各参数不能整合而构成总量药物动力学参数。而中药复方为多成分体系,由于成分彼此的影响,可能体现为三室以上的线性乳突模型,同时还包含非线性和不规则模型,因此要建立的是一个既能满足线性乳突模型(1, 2, 3……, n 室)要求,又能满足非线性模型(Michaelis - Menten)和不规则模型要求的多成分体系总质量变的药物动力学数学模型,这一模型必然是总量统计矩数学模型。

总量统计矩原理是根据统计学中多维随机向量(连续型)求数学期望及方差的思路^[7]来找到多群成分代谢的动力学中心,同时还要分析多成分离中心距离的偏差,即方差。其总量零阶矩为药时曲线下的面积,亦可反映多成分总体进入体内的总量;总量一阶矩为平均驻留时间,亦反映多成分代谢的整体表现驻留时间;总量二阶矩反映多成分在体内代谢的离散程度,也就是代谢的时间跨度。并且总量统计矩法能与指纹图谱联用,实现对多

成分、多维曲线中心及跨度的分析。

中药复方的多成分性决定了对平均驻留时间方差的研究在中药复方药物动力学研究中具有独特地位,二阶矩能反映了中药复方给药后各成分平均驻留时间的分散程度,反映总量各特征成分血药浓度的集中趋势(或分布状态)^[7],也就是时间跨度。

由式(1)至式(17)可知,各室线性模型、非线性 Michaelis - Menten 模型以及其它不规则药物动力学多峰模型都可以用统计矩原理进行处理求得统计矩模型参数;由式(18)至式(34)可知,中药复方为多成分体系的总量药物动力学数学模型及参数体系,完全可以根据统计矩原理建立中药复方总量零阶矩、一阶矩、二阶矩以及由此推导出的一系列总量药物动力学表观参数体系,如表观半衰期、表观清除率、表观分布容积、生物利用度、平均血药浓度、平均稳态血药浓度、达稳分数、平均吸收时间、平均溶解时间、平均崩解时间等。这些整体总量统计矩表观药物动力学参数由单个成分的药物动力学统计矩参数决定,这就实现微观各单一成分动力学参数与宏观总量动力学参数的统一,沟通了单个成分药物动力学(微观,可测)与整体总量(宏观,可算)药物动力学表观参数的关系,从而可建立既能满足中医“整体观念”需要(总量统计矩动力学参数)又能为现代科学技术阐明(单个成分的房室模型、非线性 Michaelis - Menten 模型药物动力学参数)的中药复方药物动力学新方法 - 中药复方有效多成分非房室模型总量统计矩法。

由于统计矩为非房室模型的统计分析,因此总量统计矩模型适合于各种成分在体内体现的各种量变模型的分析。

由于中药复方为多成分体系,其成分多采用中药指纹图谱分析,同样可将总量统计矩原理用于中药复方指纹图谱分析。再进一步将药物动力学总量统计矩与指纹图谱总量统计矩关联建立出峰时间与药物代谢时间二维向量统计矩分析,就能构建二维向量总量统计矩分析体系,由 MIVVT(指纹图谱的总量一阶矩)、MRTT 构成二维向量总量一阶矩的中心坐标,由 VIV-VT(指纹图谱的总量二阶矩)、VRTT 构成二阶矩的中心坐标,其中 MRTT、VRTT 为二维向量下的药物动力

学一、二阶矩,这样就能实现对多成分指纹图谱与药物动力学联合的研究,求得中药复方的药物动力学总量统计矩参数。

我们应在药物动力学总量统计矩法的基础上,继续从理论上攻克以下模型:①代谢产物辨识数学模型-段带总量统计矩指纹图谱新成分分析数学模型;②总室代谢网络图绘制数学模型;③真实代谢网络图的靶中心及靶范围的研究模型-代谢网络图总量统计矩分析与评价数学模型。在实验测定方面,应建立多成分指纹图谱多信息数学分析模型-多信息动力学关联模型;建立多成分快速准确定性定量分析方法;研制计算机软件等一系列核心问题,将中药复方药物动力学研究上升为中药复方药物动力学组学研究,从源头上创立其研究新方法-段带总量统计矩指纹图谱及总室代谢网络分析法。

本文为这一浩大系统研究的前期部分,旨在从源头上创立并阐明中药复方多成分体系药物动力学研究的基本方法-总量统计矩法。对于指纹图谱的总量统计矩分析方

法、与药物动力学关联的二维向量总量统计矩分析方法、段带总量统计矩指纹图谱新成分分析数学方法、总室代谢网络图绘制分析方法、真实代谢网络图的靶中心及靶范围的研究方法及相关实验研究将另文报道。

参考文献

- 1 韩国柱. 中草药药代动力学. 第一版. 北京:中国医药科技出版社, 1999, 10.
- 2 刘云妹,郑如宏. 一种线性-非线性药物动力学通用模型方法. 数理医学杂志. 1997, 12(2):109.
- 3 卢则,程刚,陈济民. 群体药物动力学简介. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(2):140. 4 向大雄,李焕德,胥新元. 中药复方药代动力学研究概况. 中国实验方剂学杂志, 2002, (1):61.
- 5 魏树礼. 生物药剂学与药物动力学. 北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社, 1997, 120.
- 6 Veng - pederain. Noncompartmentaly - based pharmacokinetics modeling. Adv Deliv Rev, 2001, 48(2-3):265-300.
- 7 陈家鼎,刘婉如,汪仁官编. 概率统计讲义. 第一版. 北京:人民教育出版社, 1980, 114.

A Study of Total Amount Statistic Moment for TCM Pharmacokinetics

He Fuyuan, Luo Jieying

(Hunan University of Tradition Chinese Medicine)

Den Kevin

(No. 1 Hospital affiliated to Hunan University of Tradition Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

The study tries to establish a new method, or the total amount statistic moment for the pharmacokinetic part of Chinese herbal medicine compound prescriptions (CHMCP). Here statistic moment principles are used to elaborate and establish a total amount pharmacokinetic system for CHMCP. Authors also try to explain its relationship with individual pharmacokinetic parameters. It is found that statistics moment principles can be employed to show pharmacokinetic statistic moment parameters not only in a total amount statistic moment model, but also in a parameter system. The model is made up of a range of parameters, including total amount zero rank moment (AUC), the total amount one rank moment (MRT, mean residence time), the total amount two rank moment (VRT, variance of mean residence time), apparent total amount half-decay time, clearance rate, distributive capacity, steady state of average blood concentration, time for reaching a steady state, average absorption time, average dissolution time, and average disintegration time. It is concluded that statistic moment principles can be used to establish a new method for CHMCP pharmacokinetic applications.

Keywords: CHMCP, pharmacokinetic, mathematical model

(责任编辑:张述庆, 责任编审:杜力军, 责任译审:邹春申)