

·OH 活性氧, 作为短寿命氧化还原剂, 在辐射致癌方面, 和在致癌活化方面的机理。

## 参 考 文 献

- [1] Fridovich, I.: *Free Radicals in Biology*, (Pryor, W. A., ed.), Academic Press, N. Y. 1, 239, 1976.
- [2] Fridovich, I.: *Science*, **201**, 875, 1978.
- [3] Osamu Hayaishi et al.: *Biochemical and Medical Aspects of Active Oxygen*. University Park Press, Baltimore, 1977.
- [4] Michelson, A. M. et al.: *Superoxide and Superoxide Dismutases*, Academic Press, London, 1977.
- [5] Radgers, M. A. J. et al.: *Oxygen and Oxy-Radicals in Chemistry and Biology*, Academic Press, 1981.
- [6] Root, R. et al.: *Radiat. Res.*, **64**, 306, 1975.
- [7] Greenstock, C. L.: *Radiat. Res.*, **86**, 196, 1981.

- [8] Biaglow, J. E. et al.: *ibid.*, **39**, 623, 1969.
- [9] Harris, J. W. et al.: *ibid.*, **56**, 291, 1973.
- [10] Chapman, J. D. et al.: *ibid.*, **56**, 291, 1973.
- [11] Petkau, A. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **65**, 886, 1975.
- [12] 杜德林, 施秉仪, 刘东平, 任建平: 《中华放射医学与防护杂志》1982, **4**, 26.
- [13] Lin, P. S. et al.: *Radiat. Res.*, **77**, 501, 1979.
- [14] Westman, G. et al.: *ibid.*, **83**, 303, 1980.
- [15] 方允中, 刘智峰: 《中国人民解放军军事医学科学院院刊》1982 年, 第 1 期, 29—32 页。
- [16] Tsó, P. O. P. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **51**, 272, 1964.
- [17] Cardona, R. A. et al.: *Cancer Res.*, **35**, 2007, 1974.
- [18] Lesko, S. A. et al.: *Biochemistry*, **19**, 3023, 1980.

[本文于 1982 年 8 月 9 日收到]

# 房室模型的系统辨识与药物研究

何 绍 雄

(天津药物研究所)

房室模型 (Compartment Model) 最早是由研究药物动力学发展起来的<sup>[1]</sup>。早在二十年代, 就提出了房室的初步概念, 至三十年代则已建立了多室线性模型。近二十年来, 由于药物研究逐步向定量化发展, 房室模型在药物研究中的应用有了进一步的发展。特别在六十年代中期, 由工业自控系统发展起来的系统辨识法<sup>[2]</sup>被引入房室模型分析, 两者相互渗透结合, 促进了房室模型分析的发展。本文在讨论房室模型与系统辨识法相互结合的某些基本问题的基础上, 重点说明房室模型的辨识应用于药物研究的进展, 并对在实际应用中某些问题提出初步讨论。

## 房室模型的辨识

房室模型分析与系统辨识法的研究对象主要是生物系统, 两者的目的都是要了解系统的结构, 有关参数以及功能特性, 以便运用模型定

量地解决实际问题。由于两者研究对象和目的基本一致, 特别是房室模型现在不仅广泛应用于药物动力学领域, 而且越来越多地应用于代谢、生理以至生态等领域。这就使得系统辨识法与房室模型分析更密切地结合起来, 并通过房室分析, 使系统辨识法的原理和方法在生物医药科学中得到进一步的应用。

系统辨识与参数估计属于现代控制理论的范畴, 后者的特点是以状态空间来描述系统, 结合应用电子计算机技术, 使系统达到某一性能指标下的最优结果。系统辨识就是从系统工作状态下的输入与输出数据的观测, 去建立系统的数学模型, 使模型与实际系统在特定的指标下差别最小。作为数学模型的房室分析显然可以应用系统辨识法的原理和方法来进行辨识, 即房室模型的辨识。因之房室模型的辨识实质上已成为系统辨识在医药科学中应用的重要方面。

房室模型的辨识首先遇到的问题是合理建模及约简。目前应用于药物研究中的房室模型主要是在统计学的基础上与输入输出数据拟合得很好的并结合业务知识的简化模型。因之模型的结构辨识必须确定模型的阶数(室数)。在药物研究中确定阶数的常用方法为  $F$  检验法<sup>[3]</sup>,它是根据数理统计中假设检验原理提出的,较易掌握;此外 AIC 准则<sup>[4]</sup>也已开始采用,此准则通过权衡拟合精度和模型的复杂程度(参数的个数)来得到一个合适的模型。房室模型的合理建模不仅要确定阶数,且要使所得模型易于理解和应用,并要防止实验数据有限而室数较多时,难以进行参数估计,造成模型和数据失配,此时便应加以约简。例如下列两条描述房室模型的曲线:

$$y_1(t) = 100 (0.25e^{-t} + e^{-2t} - 0.25e^{-4t}) + c_1(t) \quad (1)$$

$$y_2(t) = 104e^{-1.53t} + c_2(t) \quad (2)$$

当振幅在 85 到 10 之间,相对误差在  $|c_1(t) - c_2(t)| < 1$  范围内,以上两条曲线是难以区别的,即既可拟合三室模型,亦可拟合单室模型。分析(1)式在频率域的传递函数:

$$\bar{Y}_1(s) = 100 \left[ \frac{(s+4.5)(s+1.2)}{(s+4)(s+2)(s+1)} \right] \quad (3)$$

可见有两对很接近的零极点。如系统为真一阶的,就等于用引进了相近零极点的三室模型代替了一室模型,这将使问题复杂化,影响辨识可以约简。如仅在实验数据范围内是一阶,而实际为真三阶,则不能约简。所以约简的实质是约去相近的零极点。用于药物动力学的房室模型可采用流程图,降阶等方法约简,以得到简易实用的模型。

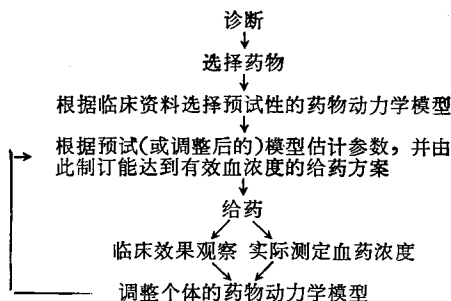
房室模型辨识的另一重要问题是参数估计。当模型结构确定后就需用输入、输出数据去估计模型的参数,因之用实验数据去估计参数的可能性,即所谓可辨识性问题是模型参数估计中的重要问题。在取定数据之后,模型参数能得到唯一结果的,称为整体可辨识性;如得

到有限组可能结果,为局部可辨识性;否则就是不可辨识的。由于所谓唯一结果的含义是在于当实验数据增加时参数值是否能收敛到唯一的值,因之,可辨识性问题必然与实验设计有关。为了便于估计参数,应考虑最优输入问题。在药物动力学中现在常用且比较成功的是脉冲输入和阶跃输入。对估计参数所必须的测量条件也应注意,如对于线性时不变房室模型,给定输入后,仅当参数值的任何变化能引起输出数据的相应变化时,转运参数才是可辨识的。此外,可辨识理论还指出,必需取得与模型和参数相关的数据来估计参数,而不能采用不受模型限制和参数影响的数据。在药物动力学中,线性房室血药浓度-时间曲线下的面积数据与模型无关,不能用以估计参数。

### 在药物研究中应用的进展

近年来,房室模型在药物研究中的应用范围已日益扩大,现仅简要介绍其主要的进展。

**1. 治疗药物的监测和给药方案个体化** 不同的病人采用同一剂量的药物常会引起完全不同的疗效,这主要由于不同年龄、性别和病理状态的病人对药物的吸收、排泄和代谢能力的不同,以及与其他药物合用时发生相互作用的结果。既然机体对药物的反应个体差异很大,如用同一给药方案给予不同病人显然不能完全收到理想的治疗效果。因之,现在已实行在监测血药浓度的基础上,对每个特定病人给予个体化的给药方案,以保证用药的安全有效。根据近代药理学研究,大多数药物作用与体内血药浓度存在密切关系。因此对个体病人进行血药浓度的监测,比给药剂量更能反映临床效果。另外药物作用在不同病人身上的差异,很大程度上是由于药物在体内消除上的差异,实现个体给药就必须根据药物动力学的原理利用数学模型求得消除速率常数和/或其他有关参数。由于许多常用药物的有效血浓度范围及某些药物动力学参数已经测定,这种个体化给药过程便可如下列程序进行<sup>[5]</sup>:



药物动力学中房室模型的辨识必须测取一定数量的血药浓度-时间数据组,并由此来计算参数。但在临床使用时,多次取血十分不便。为此,Ritschel 等<sup>[6]</sup>提出了只在消除相的任何时刻( $tx$ )测一次血药浓度( $Cx$ )来估算消除速率常数( $K$ )的方法。如按固定的给药间隔( $\tau$ )连续给予此试验剂量( $Dt$ )则达到稳态时最小血药浓度( $C_{min}^{ss}$ )可由下式计算:

$$C_{min}^{ss} = \frac{Cx}{e^{-K \cdot tx}} \cdot e^{-K\tau} / (1 - e^{-K\tau}) \quad (4)$$

其稳态时最大血药浓度( $C_{max}^{ss}$ )可依下式计算:

$$C_{max}^{ss} = \frac{Cx}{e^{-K \cdot tx}} \cdot e^{-Kt_p} / (1 - e^{-K\tau}) \quad (5)$$

$t_p$  为最高血药浓度到达的时间。如果最小血药浓度低于有效浓度( $C^{ssd}$ )或最大血药浓度高于最低中毒浓度时,可依下式调整试验剂量,得到正确的剂量( $Dd$ ):

$$Dd = \frac{C^{ssd}}{C_{min}^{ss}} Dt \quad (6)$$

为了避免取血,现在还可测定尿药浓度或唾液中的药物浓度来计算药物动力学参数。

## 2. 药物动力学与药效动力学模型的结合

药物动力学主要研究体液和组织中药量与时间的动态规律,而药效动力学则是研究药物剂量(或体内药量、药物浓度)与药理效应间的动态规律的科学。任何一种药物的最终临床应用价值必须取决于药物的药效动力学作用,特别是某些药物的体内浓度与药理效应并不显著相关,因此,将剂量-效应-时间三者的动态规律结合起来加以研究就十分必要。

最近,Sheiner 等<sup>[7]</sup>在药物动力学房室模型的基础上以一级速率常数与中心室连系一个药

理效应室(图1),此速率常数并不改变药物动力学房室模型的性质,但却能简单地使效应室(药效动力学)与中心室的药物浓度相关。由此而得的效应室的药量,采用 Hill 方程式时可与实测的药理效应相关。此种结合模型已用于 D-筒箭毒碱的药物动力学和药效动力学的结合研究之中。

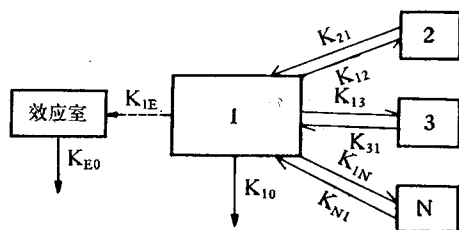


图1 与中心室相连系的药物/药效动力学结合模型

此外,如果希望预测外周的药理效应,则可建立效应室与外周室相联系的模型(图2)。

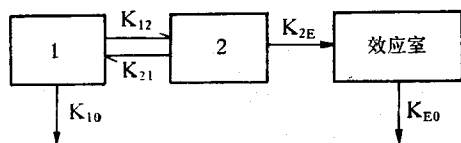


图2 与外周室相连系的药物/药效动力学结合模型

这种结合模型的发展不仅为定量研究药物量、效、时三者的动态规律提供新的手段,而且由于实测的药理效应与靶器官的药物浓度是相关的,如果已知受体的部位,那末就可以采用比较复杂一些的效应模型,以提高房室模型结构辨识的水平,从而为房室模型的辨识提出了新的内容。

3. 定量结构-活性关系(QSAR)与药物动力学 QSAR 研究近十余年来取得相当进展,已成功地将化合物分子结构的理化性质与生物

活性通过一定的数学模型建立了定量关系,以定向地改变分子的理化性质,提高和改善药物的生物活性。因之, QSAR 研究不仅可为阐明药物作用机制,以及为受体性质提供依据,并可预测药物分子的生物活性,为新药设计服务。目前 QSAR 研究中应用最广的一种方法是超热力学方法,该法将药物的生物活性与自由能贡献,特别是转运过程中相对自由能变化联系起来,而对分子的空间和构象的效应只作简略的考虑。这类方法最重要的是 Hansch 分析,其基本关系式如下:

$$\log BR = fh(xh) + fe(xe) + fs(xs) + \text{常数} \quad (7)$$

生物活性的对数( $\log BR$ )可由三个函数的线性组合来描述, $xh$ 、 $xe$ 、 $xs$  分别表示分子的疏水性、电子和空间取代效应。用分子机制或受体特性解析 QSAR 时必需满足的基本条件之一是(7)式中的三个函数必须是独立的,即疏水性、电子和空间效应能被分离。由于式(7)中函数  $fh(xh)$ ,既描述药物与受体的疏水性结合,又表明药物在疏水区转运的关系,因此必须分成两项:

$$fh(xh) = [fh(xh)]_i + [fh(xh)]_t \quad (8)$$

式中  $i$  示疏水交互作用, $t$  示转运。由于许多模型对(8)式右侧的两项函数密切相近,致使难于辨识所观察到的疏水性生物反应是由于受体起疏水交互作用或由于转运过程,还是由于两种原因共存而引起。为此必须用特殊方法将两者分离,而最有效的方法是对所合成的系列化合物进行药物动力学房室模型转运参数的测算,这样才能达到受体交互作用与转运过程的最佳化分离。此外,时间系列的主要组成分析也是一种有希望的方法。这种方法已应用于研究双取代水杨酸的抗炎活性中。分别在三个时间点(或更多)测定 14 个化合物的抗炎活性,分析三个时间点所测得的  $\log BR$  与两个主要组分间的相关系数,表明其中一个组分与药物动力学的参数相关,这便可说明该组分描述的抗炎活性的时间相关性。显然, QSAR 研究与药物动力学房室模型的辨识间存在着密切的联

系,而且具有进一步结合的可能。但是,目前由于房室模型辨识和参数估计的具体过程比较复杂,工作量很大,不能适应大系列化合物 QSAR 研究的需要,这就为系统辨识法提出了如何从实验设计和参数估计等方面简化房室模型辨识的问题。

## 问题与讨论

随着房室模型辨识在药物研究中的应用日益广泛,出现了一些新的动向。现就以下几点提出初步讨论。

**1. 生理同构模型与经验模型** 前已提及药物动力学的模型常为实验数据与输入,输出数据拟合得很好的经验模型。这种模型尽管有相当的实用价值,但房室的划分没有直观的生理解剖学意义,难以联系体内生理,生化过程或遗传深入地研究药物的体内过程。为弥补这一缺点现有人试图建立生理同构模型,这类模型是根据一定数量的先验知识推证而得的,其结构与机体系统的各部分对应,且模型的参数均有明确的生理意义。但这类模型一般比较复杂,需要辨识的参数较多,计算难度较大。

**2. 确定性模型和随机性模型** 房室模型中的状态变量和系数均为确定性的常数或函数时,称为确定性模型;如两者均为随机变量时,则为随机性模型。药物研究中所用的房室模型绝大部分为确定性模型,但在实践中却经常可以遇见需要随机性模型解决的问题。例如当房室内物质微粒数变得很少时,房室内物质转运时微粒数的随机性质十分突出,此时就应采用随机性模型。如研究人类中致癌物的转运时,有人便采用了随机性的生理模型。又如在研究同样实验条件下不同受试者药物动力学参数的随机差异性时,此时速率常数为随机变量,也应采用随机性模型。因之,在药物研究中,随机性模型是一个值得深入研究的方面。

**3. 实验设计** 房室模型的辨识需要得到足够容量的准确的实验数据,但由于实验条件的限制以及生物个体差异的影响,实验数据的可靠性和重现性往往不好。为此,在实验设计中

应注意输入信号的设计和采样间隔的选择。药物动力学研究中常用的输入信号为脉冲信号和阶跃信号,但两者对机体的扰动较大,如何进一步克服困难试用伪随机信号输入是值得探讨的。在用于药物动力学研究的最优采样间隔的选择方面,已经做了不少工作,但尚难满足各方面的实际需要,尤其在临床药物动力学的研究方面,最优采样间隔问题尤为突出。

**4. 模型的检验** 系统辨识法要求所建立的房室模型最后通过检验来加以确认。药物研究中,房室模型的主要检验准则是观察模型的理论预测值和实测值是否一致,即拟合精度是否达到要求。近年来,提出了确定度<sup>[8]</sup>的概念来确认模型,它是根据专业知识、参数的可辨识性以及拟合精度等准则来选择最合理的模型,是一个更为广泛的概念。显然将确定度的概念引入房室模型的检验是值得探讨的。

房室模型的辨识在药物研究中的发展前景

相当广阔,不但有应用上的广度,也有理论上的深度,尽管现在还存在着许多有待克服的困难,但已经和必将吸引药理学和数学科学工作者的注意,逐步向更高的水平开拓。

## 参 考 文 献

- [1] Gibaldi, M. et al. (朱家璧译):《药物动力学》,科学出版社,1981。
- [2] 涂序彦等编:《生物控制论》,科学出版社,18,1980。
- [3] Astrom, K. J. et al.: *Automatica.*, 7, 123, 1971.
- [4] Akaike, H.: *IEEE Trans.*, AC-19, 716, 1974.
- [5] Sadee, W. et al.: *Drug Level Monitoring*, John. Wiley & Sons, 19, 1980.
- [6] Ritschel, W. A. et al.: *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 15, 279, 1977.
- [7] Sheiner, L. B. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25, 358, 1979.
- [8] Brown, R. F. et al.: *Math. Biosciences.*, 40, 205, 1978.

[本文于1982年7月16日收到]

## 科技消息

# 辐射保藏鲜猪肉技术通过国家鉴定

辐射保藏鲜猪肉的科研任务,经四川省这一课题研究协作组几年的努力,现已全面完成,并通过国家鉴定。经辐射保藏的鲜猪肉,在室温下可存放两个月以上,其食用品质比新鲜猪肉稍差,但比冻肉好。此项成果如能推广,将对改善野外工作人员和边防战士的肉食供应,减少运、贮、销过程中的损失及节约能源,有重要作用。

辐射保藏鲜猪肉是国家科委下达的科研任务,现在完成的有以下几个方面:

**辐射保鲜工艺** 经研究证明,将鲜猪肉去骨分割,用具为隔水,隔氧性能好的塑料膜真空封装(600mmHg),然后在室温条件下(15°—25℃)用<sup>60</sup>Co- $\gamma$ 射线照射,剂量为1.5兆拉德,即可在室温下存放两个月以上。经广泛征求各类消费人员食用评定,其品质近似新鲜猪肉。

**包装材料** 研制出适于此种保鲜方法的真空包装用的聚乙烯/聚乙烯醇复合薄膜。选用聚乙烯/聚偏二氯乙烯、聚乙烯/聚酰胺等复合薄膜,也能满足保藏包装要求。

**营养、卫生分析** 检测表明,贮藏二月的辐射鲜猪肉蛋白质、脂肪品质正常、氨基酸含量无明显变化;所有大肠菌、沙门氏菌、志贺氏菌均杀灭,辐解物为猪肉自身成分,未发现有毒物质;无感生放射性。

**食用安全问题** 长期饲养大白鼠,对其生长、繁殖、寿命、致畸、致突变、致癌性试验,及其它有关生化测定、病理检查等,均与对照组无显著性差异;无任何毒性、病理反应。对狗进行四年饲养观察,生长发育,食物利用率、血相、生理生化指标、病理及染色体分析,与对照无显著性差异;未发现毒性反应或不良影响。

**经济效益分析** 据初步估算,以18万居里<sup>60</sup>Co装置与500吨冷库比较,前者投资虽多五万元,但省地一百平米,省钢料、节电。辐射处理每斤鲜肉生产成本0.08元,冷冻处理的为0.087元。辐射鲜肉运输不用冷藏车,销售不用冰櫃,并能延长出售时货架寿命。

以上研究内容是分别由四川省原子核应用技术研究、四川医学院卫生系、四川省工业卫生研究所、四川省食品公司等十个单位共同努力完成的。

(四川省原子核应用研究所)