

血管外给药的非线性房室模型解的逼近*

胡晓虎, 唐三一

(陕西师范大学 数学与信息科学学院, 西安 710062)

(本刊编委唐三一来稿)

摘要: 药物动力学模型的解析求解公式在新药设计特别是药物动力学参数确定等方面具有非常重要的意义. 近年来, 由于非线性米氏消除速率过程确定的药物动力学模型解析求解公式的获得, 使得大多数单房室模型的解析解基本确定. 但是, 由于刻画血管外给药的非线性米氏药物动力学模型是一个非自治系统, 进而不可能寻求其解析求解公式. 该文的目的是讨论一次性血管外给药和周期血管外给药下非线性药物动力学模型解的逼近问题. 采用微分方程和脉冲微分方程的比较定理并借助 Lambert W 函数的定义以及相关性质给出模型的不同上下界, 估计模型解的逼近程度, 并通过数值模拟进行验证.

关键词: 房室模型; 米氏消除速率; 血管外给药; Lambert W 函数; 药物动力学

中图分类号: O241.8; O242 **文献标志码:** A

doi: 10.3879/j.issn.1000-0887.2014.09.009

引 言

药物的主动转运, 肝脏的代谢, 胆汁的分泌以及肾小管的分泌都需要酶或载体参与. 这些酶或载体参与的过程不但特异性强, 而且受酶或载体本身数量的限制, 也就是说其转运或消除速度有一定的限制. 上述特性决定了一级消除、零级消除速率过程不能准确刻画药物在体内的消除过程, 需要采用基于酶催化反应而提出的非线性米氏消除速率过程^[1-4]来刻画, 即有下面的方程:

$$\frac{dC(t)}{dt} = -\frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)}, \quad C(0) = C_0 = \frac{D}{V}, \quad (1)$$

其中 $C(t)$ 表示血药浓度, V_{\max} 表示最大反应速率, K_M 是 Michaelis-Menten 常数, D 是一次静脉注射给药的药物剂量, V 是中心室表现分布容积. 米氏消除速率过程在药物动力学中应用非常广泛, 尤其是在酶动力学中^[5-6].

Lundquist 和 Wolthers^[7] 在 1958 年将米氏消除速率过程应用在恒定静脉注射和周期静脉注射中, 提出了模型(1)并得到了该模型如下积分形式的解析解:

$$\frac{1}{V_{\max}} \left[\frac{D}{V} - C(t) + K_M \ln \left(\frac{D}{VC(t)} \right) \right] = t - t_0. \quad (2)$$

* 收稿日期: 2014-03-18; 修订日期: 2014-06-16

基金项目: 国家自然科学基金(11171199)

作者简介: 胡晓虎(1989—), 男, 湖北宜城人, 硕士;

唐三一(1970—), 男, 教授, 博士生导师(通讯作者. E-mail: sytang@snnu.edu.cn).

利用上述积分形式的解,作者结合试验数据进行了药物动力学模型的数据拟合和相应药物动力学参数估计的研究.

后来,Beal^[8-9],Godfrey 和 Fitch^[10]系统地研究了积分方程(2)关于药物浓度 $C(t)$ 的可解性.进一步,Goudar 等^[11],Schnell 和 Mendoza^[12]分别给出了模型具有一次静脉推注时如下的解析求解公式:

$$C(t) = K_M W\left(\frac{C_0}{K_M} \exp\left(\frac{C_0 - V_{\max}(t - t_0)}{K_M}\right)\right), \quad (3)$$

其中, $W()$ 表示 Lambert W 函数,下同.有关 Lambert W 函数定义和有关性质在第 1 节给出.

Tang 和 Xiao^[13]首先给出具有周期静脉推注给药方式下模型(1)的解析求解公式,同时建立了具有治疗窗口的药物动力学模型并给出了模型的解析求解公式.特别地,文献[7]首次对如下恒定给药下的非线性药物动力学模型的解析求解公式进行了系统研究:

$$\frac{dC(t)}{dt} = r - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)}, \quad C(t_0^+) = C_0 = \frac{D}{V}, \quad (4)$$

其中 r 代表常数输入率.Tang 和 Xiao^[13]同样借助 Lambert W 函数的定义和性质给出了其相应的解析求解公式:

$$C(t) = \begin{cases} -\frac{rK_M}{b} + \\ K_M V_{\max} W\left(-1, -\frac{rK_M + bC_0}{K_M V_{\max}} \exp\left(-\frac{rK_M + bC_0 + b^2(t - t_0)}{K_M V_{\max}}\right)\right), & b > 0, \\ -K_M + \sqrt{(K_M + C_0)^2 + 2V_{\max}(t - t_0)}, & b = 0, \\ -\frac{rK_M}{b} + \\ K_M V_{\max} W\left(0, -\frac{rK_M + bC_0}{K_M V_{\max}} \exp\left(-\frac{rK_M + bC_0 + b^2(t - t_0)}{K_M V_{\max}}\right)\right), & b < 0, \end{cases}$$

其中 $b = r - V_{\max}$.

近些年,针对上述解析求解公式的数值计算和近似计算,也得到深入研究^[14-15].

对于血管外给药(比如口服给药),由于药物从用药部位进入血液循环要经过吸收过程.因此,通过口服剂量为 D 的药物首先进入吸收室,在室内逐渐被吸收,同时将吸收到的药物逐渐向中心室输送,根据这一过程可以建立相应的血管外给药的单房室模型.如果记 C_a 为吸收室药物的浓度, V_a 为吸收室表观分布容积,则药物浓度在吸收室的变化规律为

$$\frac{dC_a(t)}{dt} = -K_a C_a(t), \quad C_a(0) = C_0^a = \frac{D}{V_a},$$

其中, K_a 为药物在吸收室的消除速率常数.求解上述方程得到一次性血管外给药吸收室的浓度为

$$C_a(t) = C_0^a e^{-K_a t}.$$

如果假设从吸收室吸收的药物以生物利用度 F 的比率输送到中心室,因此中心室的血药浓度 $C(t)$ 的变化规律可以描述为

$$\frac{dC(t)}{dt} = FK_a C_a(t) - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)} = FC_0^a K_a e^{-K_a t} - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)}. \quad (5)$$

明显地,上述方程是一个非自治的一阶微分方程,由于变量 C 和 t 是不可分离的,因此无法求出该方程的解析解.由于实际问题和药物动力学研究的需要,有必要知道上述血管外给药下药物在体内的浓度如何变化? 因此采用微分方程和脉冲微分方程的比较定理并借助 Lambert W 函数的定义以及相关性质给出模型(5)的不同上下界,估计模型解的逼近程度,并通过数值模拟分析解的可行性.

1 Lambert W 函数和特殊情形

在介绍具体的方法之前,首先给出 Lambert W 函数的定义和一些基本性质^[16].

定义 1 Lambert W 函数是函数 $f(z) = ze^z$ 的反函数,且满足:

$$W(z) \exp(W(z)) = z,$$

为了方便使用,本文将 Lambert W 函数记做 W . 注意函数 $f(z) = ze^z$ 在 $z > -1$ 时有正导数 $f'(z) = (z+1)e^z$. 在区间 $[-1, \infty)$ 上定义 $f(z) = ze^z$ 的反函数为 $W(0, z) = W(z)$. 易得当 $z > 0$ 时有 $W(0, z) > 0$, 且当 $z > -1$ 时 $W(0, z)$ 为增函数. 类似地,可以在区间 $(-\infty, -1]$ 上定义 ze^z 的反函数为 $W(-1, z)$. 通过计算容易得到其导数满足如下关系式:

$$W'(z) = \frac{W(z)}{z(1+W(z))}.$$

为了研究模型的解的性质,首先考虑以下特殊情形.

情形 1 米氏常数远远大于血药浓度时的情形,即 $K_M \gg C$.

假设 $K_M \gg C$, 则方程(5)可以简化成

$$\frac{dC(t)}{dt} = FC_0^a K_a e^{-K_a t} - \frac{V_{\max}}{K_M} C(t). \quad (6)$$

上述方程是一个简单的一阶线性非齐次方程,求解得到血药浓度 $C(t)$ 满足:

$$C(t) = \begin{cases} -\frac{FC_0^a K_a K_M}{K_a K_M - V_{\max}} (e^{-V_{\max} t / K_M} - e^{-K_a t}), & K_a \neq \frac{V_{\max}}{K_M}, \\ FC_0^a K_a t e^{-K_a t}, & K_a = \frac{V_{\max}}{K_M}. \end{cases}$$

由此可见,当 $K_M \gg C$ 时方程(5)刻画了血管外给药时体内药物浓度与时间的关系,即药物浓度在时刻

$$t_{\max} = -\frac{K_M}{K_a K_M - V_{\max}} \ln\left(\frac{V_{\max}}{K_a K_M}\right)$$

时达到峰值,血药浓度在时间区间 $(0, t_{\max})$ 内由小变大,然后从 t_{\max} 开始逐渐变小,其数值结果如图 1 所示.

情形 2 米氏常数远远小于血药浓度时,即有 $K_M \ll C$.

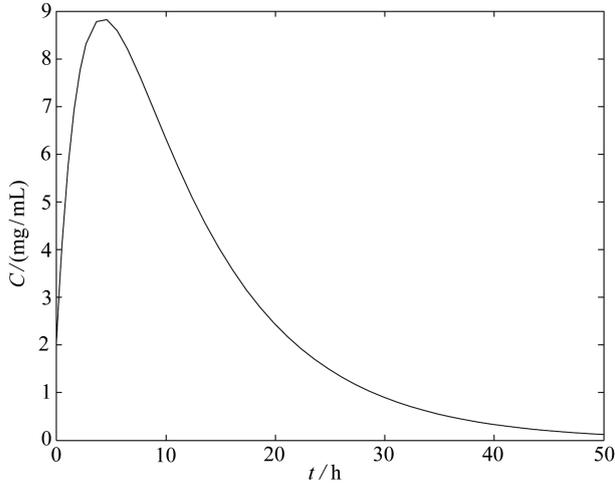
假设 $K_M \ll C$, 则方程(5)可以简化成

$$\frac{dC(t)}{dt} = -V_{\max} + FC_0^a K_a e^{-K_a t}.$$

求解上述微分方程得到血药浓度 $C(t)$ 为

$$C(t) = C_0 - V_{\max}t - FC_0^a e^{-K_a t}.$$

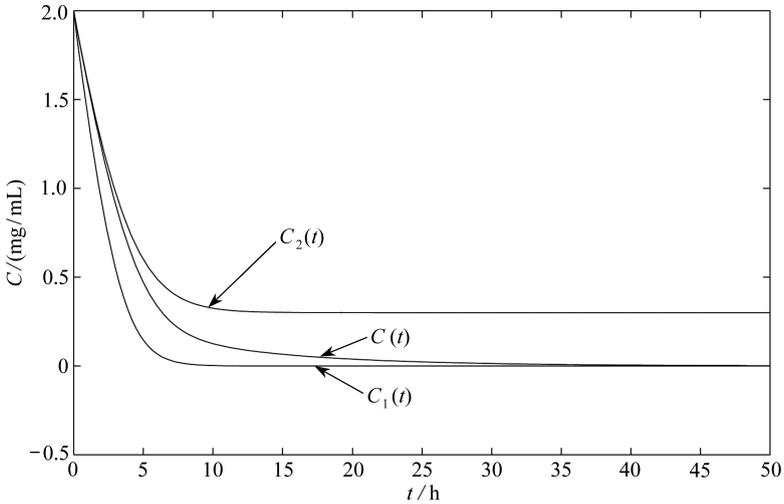
容易看出,若 $V_{\max} \geq FC_0^a K_a$, 此时 $C'(t) \leq 0$, 即在此时血药浓度始终是降低的.



$C_0^a = 15$ mg/mL, $V_{\max} = 1$ mg/(h·mL), $K_M = 10$ mg/mL, $K_a = 0.4$ mg/(h·mL), $F = 0.8$

图 1 当 $K_M \gg C$ 时方程(5)刻画的血药浓度与时间的关系

Fig.1 Plasma concentration vs. time according to model(5) when $K_M \gg C$



$C_0^a = 2$ mg/mL, $V_{\max} = 1$ mg/(h·mL), $K_M = 1.2$ mg/mL, $K_a = 0.1$ mg/(h·mL), $F = 1$

图 2 模型(5)血药浓度的一个粗略上下界

Fig.2 A rough upper and lower bounds of model(5)

情形 3 方程(5)刻画的血药浓度的一个粗略上下界.

情形 1 和情形 2 在两种非常特殊的情况下得到了模型(5)的解析求解公式.正如引言中所强调的那样,一般形式的模型(5)已经不可能得到其解析公式了.因此,笔者希望借助引言中讨论的两类可求解非线性米氏消除速率过程刻画的药物动力学模型,即模型(1)和(4),通过微分方程的比较定理得到模型(5)解的一个粗略下界和上界.

为此记 $C_1(t)$ 和 $C_2(t)$ 分别表示下述两个模型

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\frac{V_{\max} C_1(t)}{K_M + C_1(t)}, \quad \frac{dC_2(t)}{dt} = FC_0^a K_a - \frac{V_{\max} C_2(t)}{K_M + C_2(t)}$$

的解,其解析求解公式引言中已经给出.由于

$$-\frac{V_{\max} C_1(t)}{K_M + C_1(t)} < FC_0^a K_a e^{-K_a t} - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)} \leq FC_0^a K_a - \frac{V_{\max} C_2(t)}{K_M + C_2(t)}.$$

根据微分方程的比较定理,模型(5)的解 $C(t)$ 满足关系 $C_1(t) < C(t) \leq C_2(t)$, 这样就得到了模型(5)解的一个粗略下界和上界,如图 2 所示.

由于在寻找模型(5)解的一个上下界时放缩幅度过大,得到了如图 2 所示的精确解与上下界相距甚远.这样不能用这两个上下界确定或判别模型(5)解的一些行为特点.为此,在下面将采用更加技巧性的方法确定模型(5)的一个非常精确的上下界.

2 一次性血管外给药下模型(5)解的精确上下界

为了寻求模型(5)的一个非常精确的上下界,采用如下的分析办法:在每一个整数区间 $[n, n+1]$ ($n = 0, 1, 2, \dots$) 上考虑模型(5),寻找该模型在区间 $[n, n+1]$ 上的一个上下界,然后推广到整个区间上,实现寻求模型(5)解的一个精确上下界的目标.

在区间 $[n, n+1]$ 上首先考虑如下微分方程:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = FC_0^a K_a e^{-K_a [t]} - \frac{V_{\max} C_1(t)}{K_M + C_1(t)}, \quad t \in [n, n+1], \quad (7)$$

其中 $[t]$ 表示取整,即在区间 $[n, n+1]$ 上 $[t] = n$ 或 $[t] = n+1$.为此先考虑 $[t] = n$ 时的情形,即在区间 $[n, n+1]$ 上先考虑如下的微分方程:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = FC_0^a K_a e^{-K_a n} - \frac{V_{\max} C_1(t)}{K_M + C_1(t)}, \quad t \in [n, n+1]. \quad (8)$$

将上述方程重新整理得

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = \frac{u_n + g_n C_1(t)}{K_M + C_1(t)}, \quad t \in [n, n+1], \quad (9)$$

其中 $u_n = FC_0^a K_a K_M e^{-K_a n}$, $g_n = FC_0^a K_a e^{-K_a n} - V_{\max}$.

下面根据 g_n 的符号考虑几种不同情形.首先考虑 $g_n = 0$ 的情形,此时关于 n 求解 $g_n = 0$ 得到一个根,记做 N_1 ,且

$$N_1 = \frac{1}{K_a} \ln \left(\frac{FC_0^a K_a}{V_{\max}} \right). \quad (10)$$

因此,如果

$$FC_0^a K_a > V_{\max}, \quad (11)$$

则 N_1 是正的.当 $g_n = 0$ 时容易得到方程(9)在区间 $[n, n+1)$ 上的解为

$$C_1(t) = -K_M + \sqrt{(C_1(n) + K_M)^2 + 2u_n \cdot (t - n)}.$$

若 $g_n \neq 0$ 时,模型(9)在区间 $[n, n+1)$ 上的解可以转化为下述等价形式:

$$\left(1 + \frac{K_M g_n - u_n}{u_n + g_n C_1(t)} \right) dC_1(t) = g_n dt.$$

将上述方程右端从 n 到 t 开始积分得

$$\int_{C_1(n)}^{C_1(t)} \left[1 + \frac{K_M g_n - u_n}{u_n + g_n C_1(t)} \right] dC_1(t) = g_n \int_n^t dt,$$

则

$$C_1(t) - C_1(n) + l_n \ln \left(\frac{u_n + g_n C_1(t)}{u_n + g_n C_1(n)} \right) = g_n \cdot (t - n),$$

其中 $l_n = K_M - u_n/g_n$. 将 u_n, g_n 分别代入 l_n 中, 可得 $l_n = -(V_{\max} K_M)/g_n$. 由此可见 l_n 的符号完全由 g_n 的符号决定.

上式进一步变形可得

$$\frac{C_1(t) + u_n/g_n}{l_n} \exp \left(\frac{C_1(t) + u_n/g_n}{l_n} \right) = \frac{C_1(n) + u_n/g_n}{l_n} \exp \left(\frac{C_1(n) + u_n/g_n + g_n \cdot (t - n)}{l_n} \right). \quad (12)$$

令
$$z_1(t) = \frac{C_1(n) + u_n/g_n}{l_n} \exp \left(\frac{C_1(n) + u_n/g_n + g_n \cdot (t - n)}{l_n} \right),$$

本文分 $g_n > 0$ 和 $g_n < 0$ 考虑下面两种情形:

(I) 假设条件(11)成立. 若 $g_n > 0$, 此时 $l_n < 0$, 即 $n < N_1$. 由于

$$\frac{dz_1(t)}{dt} = \frac{g_n [C_1(n) + u_n/g_n]}{l_n^2(n)} \exp \left(\frac{C_1(n) + u_n/g_n + g_n \cdot (t - n)}{l_n} \right),$$

此时 $z_1'(t) > 0$, 从而

$$z_1(t) \geq \frac{C_1(n) + u_n/g_n}{l_n} \exp \left(\frac{C_1(n) + u_n/g_n}{l_n} \right).$$

已知对于函数 $f(x) = xe^x$ 总有 $xe^x \geq -e^{-1}$. 因此, 当 $t \geq n$ 时, $z_1(t) \geq -e^{-1}$, 故 $z_1(t) \in [-e^{-1}, 0)$. 此时

$$W(k, z_1(t)) = \frac{C_1(t) + u_n/g_n}{l_n} < 0,$$

其中 $k = 0, -1$. 由于

$$W(k, z_1(t)) + 1 = \frac{C_1(t) + K_M}{l_n} < 0,$$

即 $W(k, z_1(t)) < -1$. 因此, 方程(12)的解可以由 Lambert W 函数的下支确定. 故当 $n > N_1$ 时, 模型(9)的解析解为

$$C_1(t) = -\frac{u_n}{g_n} + l_n W \left(-1, \frac{C_1(n) + u_n/g_n}{l_n} \exp \left(\frac{C_1(n) + u_n/g_n + g_n \cdot (t - n)}{l_n} \right) \right). \quad (13)$$

当 $t \rightarrow n + 1$ 时,

$$F(C_n) \doteq C_{n+1} = -\frac{u_n}{g_n} + l_n W(-1, z_n),$$

其中

$$z_n = \frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \exp \left(\frac{C_n + u_n/g_n + g_n}{l_n} \right).$$

通过上面的讨论可知 $W(-1, z_n) < -1$, 故有

$$F'(C_n) = \frac{W(-1, z_n)}{1 + W(-1, z_n)} \frac{C_n + K_M}{C_n + u_n/g_n} > 0.$$

则

$$\Delta C_n = W(-1, z_n)(C_n + K_M) - (1 + W(-1, z_n))\left(C_n + \frac{u_n}{g_n}\right) = l_n W(-1, z_n) - C_n - \frac{u_n}{g_n},$$

即

$$C_{n+1} = l_n W(-1, z_n) - \frac{u_n}{g_n}. \tag{14}$$

由于

$$z_n > \frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_n + u_n/g_n}{l_n}\right) \in [-e^{-1}, 0)$$

和

$$\frac{dW(-1, z)}{dz} = \frac{W(-1, z)}{z(1 + W(-1, z))} < 0,$$

从而

$$l_n W(-1, z_n) - C_n - \frac{u_n}{g_n} > l_n \left(\frac{C_n + u_n/g_n}{l_n}\right) - C_n - \frac{u_n}{g_n} = 0,$$

即 $\Delta C_n > 0$. 因此, 根据 $0 < F'(C_n) < 1$ 和 $\Delta C_n = C_{n+1} - C_n$, 故始终有 $C_{n+1} > C_n$.

(II) 假设条件(11)成立. 若 $g_n < 0$, 即 $n > N_1$, 则有 $l_n > 0$. 此时 $z_1(t)$ 的符号依赖于 $C_1(n)$ 和 $C_n^* = -u_n/g_n$ 的关系. 为此分情况考虑.

(i) 当 $C_1(n) < -u_n/g_n$, 此时 $z_1'(t) > 0$, 从而可以得到 $z_1(t) \in [-e^{-1}, 0)$. 由于方程(12)的右端小于0, 从而左端也是小于0的, 则 $(C_1(t) + u_n/g_n)/l_n < 0$, 即 $W(k, z_1(t)) < 0$. 可知

$$W(k, z_1(t)) + 1 = \frac{C_1(t) + K_M}{l_n} > 0,$$

从而 $W(k, z_1(t)) > -1$. 因为

$$\frac{dW(k, z_1(t))}{dt} = \frac{W(k, z_1(t))}{z_1(t)[1 + W(k, z_1(t))]} \frac{dz_1(t)}{dt} = \frac{g_n}{l_n} \frac{W(k, z_1(t))}{1 + W(k, z_1(t))} > 0,$$

根据 $C_1(n) < -u_n/g_n$ 和方程(9)解的唯一性, 可知式(12)左边的 $C_1(t)$ 是单调递增的而且趋向于 C^* . 因此, 有

$$\frac{C_1(t) + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_1(t) + u_n/g_n}{l_n}\right)$$

趋向于0, 并且方程(12)的解可以由 Lambert W 函数的实上支确定.

当 $t \rightarrow n + 1$ 时

$$F'(C_n) = \frac{W(0, z_n)}{1 + W(0, z_n)} \frac{C_n + K_M}{C_n + u_n/g_n} > 0.$$

由上述已知 $W(0, z_n) \in (-1, 0)$, 由于

$$z_n = \frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_n + u_n/g_n + g_n}{l_n}\right) > \frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_n + u_n/g_n}{l_n}\right) \in [-e^{-1}, 0)$$

和

$$\frac{dW(0,z)}{dz} = \frac{W(0,z)}{z(1+W(0,z))} > 0,$$

从而有

$$\Delta C_n = l_n W(0, z_n) - C_n - \frac{u_n}{g_n} > l_n \left(\frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \right) - C_n - \frac{u_n}{g_n} = 0,$$

即 $\Delta C_n > 0$. 因此, 根据 $0 < F'(C_n) < 1$ 和 $\Delta C_n = C_{n+1} - C_n$, 故始终有 $C_{n+1} > C_n$.

(ii) 当 $C_1(n) > -u_n/g_n$, 此时 $z_1(t) > 0$. 由于方程(12)的右端是大于0的, 左端同理也是大于0的, 从而可知 $(C_1(t) + u_n/g_n)/l_n > 0$, 即 $W(k, z_1(t)) > 0$. 因为

$$\frac{dW(k, z_1(t))}{dt} = \frac{g_n}{l_n} \frac{W(k, z_1(t))}{1+W(k, z_1(t))} < 0,$$

则式(12)左边的 $C_1(t)$ 是单调减少的. 因此方程(12)可以由 Lambert W 函数的实上支确定.

当 $t \rightarrow n+1$ 时

$$F'(C_n) = \frac{W(0, z_n)}{1+W(0, z_n)} \frac{C_n + K_M}{C_n + u_n/g_n} > 0.$$

由上述已知 $W(0, z_n) > 0$, 由于

$$z_n = \frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_n + u_n/g_n + g_n}{l_n}\right) < \frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_n + u_n/g_n}{l_n}\right) \in (0, +\infty)$$

和

$$\frac{dW(0,z)}{dz} = \frac{W(0,z)}{z(1+W(0,z))} > 0,$$

从而有

$$\Delta C_n = l_n W(0, z_n) - C_n - \frac{u_n}{g_n} > l_n \left(\frac{C_n + u_n/g_n}{l_n} \right) - C_n - \frac{u_n}{g_n} = 0,$$

即 $\Delta C_n > 0$. 因此, 根据 $0 < F'(C_n) < 1$ 和 $\Delta C_n = C_{n+1} - C_n$, 故始终有 $C_{n+1} > C_n$.

故当 $n < N_1$ 时, 模型(9)的解析解为

$$C_1(t) = -\frac{u_n}{g_n} + l_n W\left(0, \frac{C_1(n) + u_n/g_n}{l_n} \exp\left(\frac{C_1(n) + u_n/g_n + g_n \cdot (t-n)}{l_n}\right)\right).$$

由于 $t \geq [t]$, 根据比较定理, 从而得到了 $C(t)$ 的一个上界, 即 $C(t) \leq C_1(t)$.

为了得到 $C(t)$ 的一个下界, 考虑如下系统:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = FC_0^a K_a e^{-K_a \cdot (n+1)} - \frac{V_{\max} C_2(t)}{K_M + C_2(t)}. \quad (15)$$

可将上述方程写为

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = \frac{u_{n+1} + g_{n+1} C_2(t)}{K_M + C_2(t)}, \quad \forall t \in [n, n+1), \quad (16)$$

其中

$$u_{n+1} = FC_0^a K_a K_M e^{-K_a \cdot (n+1)}, \quad g_{n+1} = FC_0^a K_a e^{-K_a \cdot (n+1)} - V_{\max}.$$

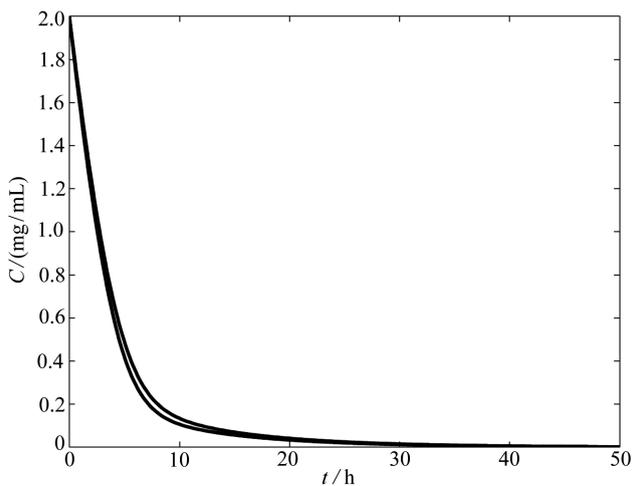
当 $FC_0^a K_a > V_{\max}$, $\ln(FC_0^a K_a / V_{\max}) > K_a$ 时, 同样地, 可以得到 $C_2(t)$ 的解析解为

$$C_2(t) = \begin{cases} -\frac{u_{n+1}}{g_{n+1}} + l_{n+1} W \left(-1, \frac{C_2(n) + \frac{u_{n+1}}{g_{n+1}}}{l_{n+1}} \exp \left(\frac{C_2(n) + \frac{u_{n+1}}{g_{n+1}} + g_{n+1} \cdot (t-n)}{l_{n+1}} \right) \right), & n > N_2, \\ \sqrt{(C_2(n) + K_M)^2 + 2u_{n+1}(t-n)}, & n = N_2, \\ -\frac{u_{n+1}}{g_{n+1}} + l_{n+1} W \left(0, \frac{C_2(n) + \frac{u_{n+1}}{g_{n+1}}}{l_{n+1}} \exp \left(\frac{C_2(n) + \frac{u_{n+1}}{g_{n+1}} + g_{n+1} \cdot (t-n)}{l_{n+1}} \right) \right), & n < N_2, \end{cases}$$

其中

$$N_2 = \frac{1}{K_a} \ln \left(\frac{FC_0^a K_a}{V_{\max}} \right) - 1, \quad l_{n+1} = -\frac{V_{\max} K_M}{g_{n+1}}.$$

此时,根据微分方程的比较定理,得到模型(9)所刻画血药浓度 $C(t)$ 的上下界为 $C_2(t) < C(t) \leq C_1(t)$.采用图3中给出的参数,得到相应的数值结果.由此可见,可以利用解析求解公式 $C_2(t)$ 和 $C_1(t)$ 来近似的刻画模型 $C(t)$ 的解的动态行为.



$C_0^a = 2 \text{ mg/mL}, V_{\max} = 1 \text{ mg}/(\text{h}\cdot\text{mL}), K_M = 1.2 \text{ mg/mL}, K_a = 0.1 \text{ mg}/(\text{h}\cdot\text{mL}), F = 1$

图3 一次性血管外给药精确解与其上下界之间的逼近关系

Fig.3 Approximation between the exact solution and the upper and lower bounds in the case of single extravascular administration

3 周期血管外给药下模型(5)解的精确上下界

大多数药物需要重复多次给药才能使血药浓度达到并保持在有效范围内,从而产生预期的疗效.多次重复周期性地血管外给药对于合理用药和制剂设计都是十分重要的.当药物按一定时间间隔 T 等量多次给予,每一次给药时体内药物浓度基线发生改变,药物在体内不断地得到积累,最终达到稳定水平^[17-19].对于周期血管外给药,本文采用脉冲微分方程^[20-21]的思想来刻画.药物在吸收室和中心室的浓度变化规律可用如下的脉冲微分方程描述:

$$\begin{cases} \frac{dC_a(t)}{dt} = -K_a C_a(t), & t \neq nT, \\ \frac{dC(t)}{dt} = FK_a C_a(t) - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)}, & \\ \begin{cases} C_a(nT^+) = C_a(nT) + C_0^a, \\ C(nT^+) = C(nT), \end{cases} & t = nT, \end{cases} \quad (17)$$

其中 $n = 1, 2 \dots$. 对 $\forall t \in ((n-1)T, nT]$, 方程可变形为

$$\frac{dC(t)}{dt} = FC_a((n-1)T^+) K_a e^{-K_a(t-(n-1)T)} - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)}.$$

进一步化简

$$\frac{dC(t)}{dt} = \lambda(T) e^{-K_a t} - \frac{V_{\max} C(t)}{K_M + C(t)},$$

其中 $\lambda(T) = FC_a((n-1)T^+) K_a e^{K_a(n-1)T}$.

同上一节一样, 可以构造两个相应的子系统, 并记相应的解为 $C_1(t)$ 和 $C_2(t)$. 假设 $\lambda(T) > V_{\max}$ 且 $\ln(\lambda(T)/V_{\max}) > K_a$, 在区间 $((n-1)T, nT]$ 上可以得到方程(17)的上下界为

$$C_2(t) < C(t) \leq C_1(t),$$

其中

$$C_1(t) = \begin{cases} -\frac{u_m}{g_m} + l_m W \left(-1, \frac{C_1(m) + \frac{u_m}{g_m}}{l_m} \exp \left(\frac{C_1(m) + \frac{u_m}{g_m} + g_m \cdot (t-m)}{l_m} \right) \right), & m > M_1, \\ \sqrt{(C_1(m) + K_M)^2 + 2u_m(t-m)}, & m = M_1, \\ -\frac{u_m}{g_m} + l_m W \left(0, \frac{C_1(m) + \frac{u_m}{g_m}}{l_m} \exp \left(\frac{C_1(m) + \frac{u_m}{g_m} + g_m \cdot (t-m)}{l_m} \right) \right), & m < M_1, \end{cases}$$

$$C_2(t) = \begin{cases} -\frac{u_{m+1}}{g_{m+1}} + l_{m+1} W \left(-1, \frac{C_2(m) + \frac{u_{m+1}}{g_{m+1}}}{l_{m+1}} \exp \left(\frac{C_2(m) + \frac{u_{m+1}}{g_{m+1}} + g_{m+1} \cdot (t-m)}{l_{m+1}} \right) \right), & m > M_2, \\ \sqrt{(C_2(m) + K_M)^2 + 2u_{m+1}(t-m)}, & m = M_2, \\ -\frac{u_{m+1}}{g_{m+1}} + l_{m+1} W \left(0, \frac{C_2(m) + \frac{u_{m+1}}{g_{m+1}}}{l_{m+1}} \exp \left(\frac{C_2(m) + \frac{u_{m+1}}{g_{m+1}} + g_{m+1} \cdot (t-m)}{l_{m+1}} \right) \right), & m < M_2, \end{cases}$$

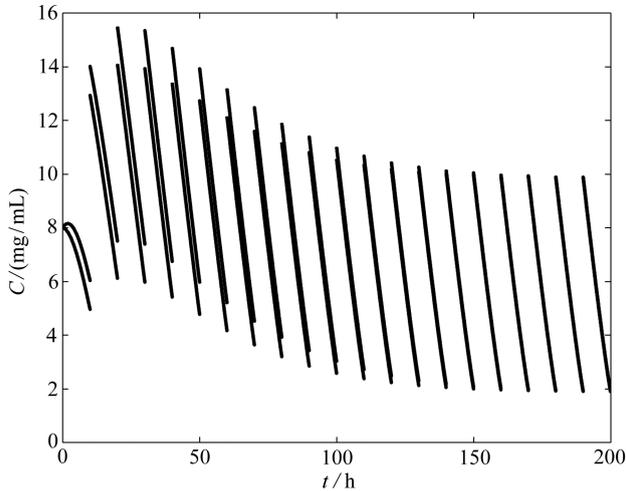
其中

$$u_m = K_M \lambda(T) e^{-K_a m}, \quad g_m = \lambda(T) e^{-K_a m} - V_{\max}, \quad l_m = -\frac{V_{\max} K_M}{g_m},$$

$$M_1 = \frac{1}{K_a} \ln\left(\frac{\lambda(T)}{V_{\max}}\right), u_{m+1} = K_M \lambda(T) e^{-K_a(m+1)},$$

$$g_{m+1} = \lambda(T) e^{-K_a(m+1)} - V_{\max}, l_{m+1} = -\frac{V_{\max} K_M}{g_{m+1}}, M_2 = \frac{1}{K_a} \ln\left(\frac{\lambda(T)}{V_{\max}}\right) - 1.$$

同样利用图 4 中给出的参数,得到模型(17)的一个上界和下界分别如图所示。



$$C_0^a = 2 \text{ mg/mL}, V_{\max} = 1 \text{ mg}/(\text{h}\cdot\text{mL}), K_M = 1.2 \text{ mg/mL}, K_a = 0.1 \text{ mg}/(\text{h}\cdot\text{mL}), F = 1$$

图 4 周期性血管外给药精确解与其上下界之间的逼近关系

Fig.4 Approximation between the exact solution and the upper and lower bounds in the case of periodic extravascular administration

4 结 论

在新药设计过程中,为了描述血管外给药时药物在机体内的浓度变化,通常建立相应的米氏消除速率过程的非线性药物动力学模型,并探讨模型解析求解公式的存在性.对于部分非线性房室模型(如,恒定给药、一次静脉推注和周期静脉推注),可以直接求出其相应的解析解^[5,13].但是,无论是一次性血管外给药还是周期性血管外给药,由于相应的非线性药物动力学模型是一个非自治系统,采用初等积分法已经没有办法求出相应的解析公式,进而采用了寻求模型解的上下界的方法对其进行比较和逼近.基本思想是通过将时间 t 取整和引入 Lambert W 函数,得到了系统的上下界.并通过微分方程比较定理以及相应的逼近序列讨论解的逼近程度.最后采用数值验证的方法确定了模型上下界与真实解的逼近程度.但是由于所选用的方法不同,放缩的幅度也就不一样,从而对解的判断可能迥然不同.这种方法也只能知道解的大致走向,更进一步的研究却很难进行下去.那么,是否可以找到一个更好的方法来研究非线性药物动力学模型真实解与近似解之间的逼近关系是笔者后期继续研究的问题.

参考文献 (References):

- [1] 唐三一, 肖燕妮. 单种群动力系统[M]. 北京: 科学出版社, 2008. (TANG Shan-yi, XIAO Yan-ni. *Single Population Dynamics*[M]. Beijing: Science Press, 2008. (in Chinese))
- [2] 肖燕妮, 周义仓, 唐三一. 生物数学原理[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2011. (XIAO Yan-ni, ZHOU Yi-cang, TANG Shan-yi. *Theory of Biomathematics*[M]. Xi'an: Xi'an Jiaotong U-

- niversity Press, 2011.(in Chinese))
- [3] 蒋新国. 现代药物动力学[M]. 上海: 人民卫生出版社, 2011.(JIANG Xin-guo. *Modern Pharmacokinetic*[M]. Shanghai: People Health Press, 2011.(in Chinese))
- [4] Cornish-Bowden A. *Fundamentals of Enzyme Kinetics*[M]. Portland Press, 1995.
- [5] Wagner J G. Properties of the Michaelis-Menten equation and its integrated form which are useful in pharmacokinetics[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1973, **1**(2): 103-121.
- [6] Gerber N, Wagner J G. Explanations of dose-dependent decline of diphenylhydantoin plasma levels by fitting to the integrated form of the Michaelis-Menten equation[J]. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1972, **3**(3): 455-466.
- [7] Lundquist F, Wolthers H. The kinetics of alcohol elimination in man[J]. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 1958, **14**(3): 265-289.
- [8] Beal S L. On the solution to the Michaelis-Menten equation[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1982, **10**(1): 109-119.
- [9] Beal S L. Computation of the explicit solution to the Michaelis-Menten equation[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1983, **11**(6): 641-657.
- [10] Godfrey K R, Fitch W R. On the identification of Michaelis-Menten elimination parameters from a single dose-response curve[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **12**(2): 193-221.
- [11] Goudar C T, Harris K S, McInerney M J, Suflita J M. Progress curve analysis for enzyme and microbial kinetic reactions using explicit solutions based on the Lambert W function[J]. *Journal of Microbiological Methods*, 2004, **59**(3): 317-326.
- [12] Schnell S, Mendoza C. Closed form solution for time-dependent enzyme kinetics[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 1997, **187**(2): 207-212.
- [13] TANG Shan-yi, XIAO Yan-ni. One-compartment model with Michaelis-Menten elimination kinetics and therapeutic window; an analytical approach[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 2007, **34**(6): 807-827.
- [14] Mu S, Ludden T M. Estimation of population pharmacokinetic parameters in the presence of non-compliance[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 2003, **30**(1): 53-81.
- [15] Friberg L E, Isbister G K, Hackett L P, Duffull S B. The population pharmacokinetics of citalopram after deliberate self-poisoning: a bayesian approach[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 2005, **32**(3/4): 571-605.
- [16] Corless R M, Gonnet G H, Hare D E G, Jeffrey D J, Knuth D E. On the Lambert W function[J]. *Advances in Computational Mathematics*, 1996, **5**(1): 329-359.
- [17] Wagner J G. Time to reach steady state and prediction of steady state concentrations for drugs obeying Michaelis-Menten elimination kinetics[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1978, **6**(3): 209-225.
- [18] Duggleby R G. Analysis of progress curves for enzyme-catalyzed reactions; application to unsteady enzymes, coupled reactions and transient-state kinetics[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1994, **1205**(2): 268-274.
- [19] Meiske W. An approximate solution of the Michaelis-Menten mechanism for quasi-steady state and quasi-equilibrium[J]. *Mathematical Biosciences*, 1978, **42**(1/2): 63-71.
- [20] Tang S Y, Cheke R A. State-dependent impulsive models of integrated pest management

- (IPM) strategies and their dynamical consequences [J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2005, **50**(3): 257-292.
- [21] Tang S Y, Xiao Y N, Chen L S, Cheke R A. Integrated pest management models and their dynamical behavior [J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2005, **67**(1): 115-135.

Approximate Solutions to the Nonlinear Compartmental Model for Extravascular Administration

HU Xiao-hu, TANG San-yi

(School of Mathematics and Information Science,
Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, P.R.China)
(Contributed by TANG San-yi, M. AMM Editorial Board)

Abstract: The analytical solution to the pharmacokinetics model plays a key role in the design of new drugs, especially in determining the pharmacokinetic parameters. In recent years, the analytical formulae for most of the pharmacokinetics models decided by the nonlinear Michaelis-Menten elimination process, were investigated and solved. However, the pharmacokinetics model with nonlinear Michaelis-Menten elimination rate for extravascular administration was a non-autonomous system, which resulted in difficulties in seeking its analytical solutions. Therefore, the problem of approximation to the solutions to the non-autonomous nonlinear pharmacokinetics models in the cases of single or periodic extravascular administrations was addressed. Different upper and lower bounds were given based on the comparison theorems for differential equations and impulsive differential equations, with the definition and related properties of the Lambert W function employed. Numerical simulations show the effectiveness of the proposed approximation method.

Key words: compartmental model; Michaelis-Menten elimination rate; extravascular administration; Lambert W function; pharmacokinetics

Foundation item: The National Natural Science Foundation of China(11171199)