

药物剂量效应关系研究中常见数学模型及应用

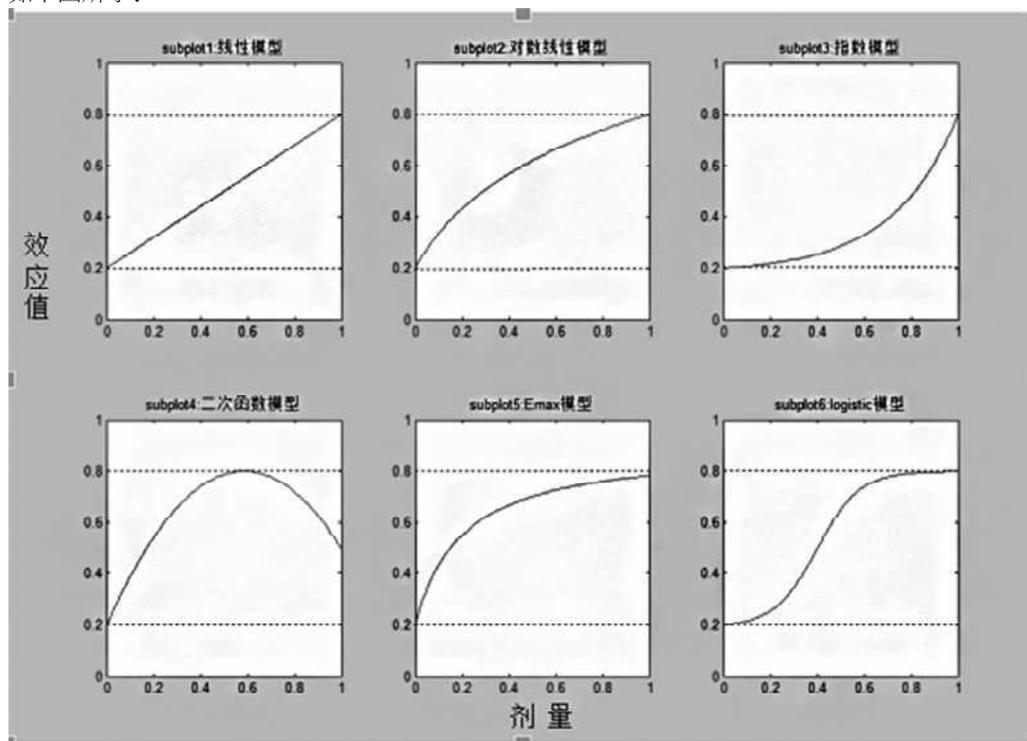
石 佳

渭南职业技术学院 医学院 陕西 渭南 714000

【基金课题】 Ⅱ期临床 试验剂量-效应关系统计设计方法的研究, 渭南职业技术学院, WZYY201909.

药物剂量与临床疗效间存在某些比例关系, 一定范围内药物效应随剂量增减而发生相应改变, 这种比例关系称为药物的剂量-效应关系^[1](简称量效关系)。药物量效关系研究是确定临床应用剂量的基础, 可为新药临床试验设计与统计分析方法的选择提供依据。

常见量效关系模型有简单线性模型, 对数线性模型, 指数模型, 二次函数模型, Emax 模型, Logistic 模型等。常见模型形态如下图所示:



1 简单线性模型

简单线性模型是药物剂量与效应间最简单的一种量效关系, 剂量与效应呈直线关系, 即随着剂量增加, 效应随之增强, 成正比关系。简单线性模型的反应强度是恒定不变的。参数 $\theta = (E_0, \delta)$, 线性模型的表达式为

$$f(d, \theta) = E_0 + \delta \times d \quad (1)$$

这里 E_0 为给药前的效应水平, 该参数通过前期试验数据确定, d 为给药浓度 (也可以理解为给药剂量) δ 为斜率。

简单线性模型的优点是应用方便, 适用于剂量与药效的某段数据大部分位于 $ED_{50} \sim ED_{80}$ 间的量效关系研究。对处于该范围的临床常用量可做药效的经验描述, 但并不适于估计 E_0 和 E_{max} 。合理应用简单线性模型, 可对试验数据进行量效关系分析, 对拟合量效曲线, 指导临床用药十分有用。很多药物都应用该模型进行研究, 但考虑到该模型受到试验剂量范围的局限, 只能反映药物疗效关系的部分特征, 超出该范围, 将会在模型拟合时产生较大偏差, 因此往往所得信息有限。

2 对数线性模型

药物效应与药物剂量的对数值具有线性关系, 随剂量增加,

效应和反应的强度也随之增强, 它有效压缩了横坐标尺度^[2]。参数 $\theta = (E_0, \delta)$, 该模型的表达式为

$$f(d, \theta) = E_0 + \delta \times \log(c + d), c > 0 \quad (2)$$

c 为大于 0 的常数, E_0 为基线效应值, δ 为剂量的对数值斜率。

该模型应用简便, 相较线性模型剂量范围增大, 多用于群体药效动力学数据分析^[3]。对于多数药物而言, 在 20%~80% E_{max} 范围内适用, 同样具有线性模型的缺陷, 不能反应全部药物量效关系特征, 所得信息有限。理论上, 对数线性模型在 80% E_{max} 以上时效应值预测偏高, 而 20% E_{max} 以下时, 效应值预测又会偏低。因而在 20%~80% E_{max} 范围外应用本模型, 应慎重^[2-3]。该模型被用于金银花颗粒效价的测定^[4]。

3 指数模型

参数 $\theta = (E_0, E_1, \delta)$, 指数模型的表达式为

$$f(d, \theta) = E_0 + E_1 \times e^{\left(\frac{d}{\delta}\right)} \quad (3)$$

E_0 为基线值即用药前情况, E_1 为常数, $\delta \neq 0$ 控制效应值随剂量值增加而增加或增加而减小的

幅度。

其模型优缺点同上述两模型相似, 在辐射生物学中应用广泛, 例如 $^{60}Co_{\gamma}$ 射线的剂量-效应曲线多呈指数型, 妥卡尼抗心律失常的量效研究也曾应用该模型。

4 二次函数模型

参数 $\theta (E_0, \alpha_1, \alpha_2)$, 该模型的表达式为

$$f(d, \theta) = E_0 + \alpha_1 \times d + \alpha_2 \times d^2 \quad (4)$$

二次函数模型并非单调的剂量效应关系模型, $\alpha_2 > 0$ 时, 模型形态为“U形”, 曲线开口向上, 极值为最小值; $\alpha_2 < 0$ 时, 二次函数模型则为“伞形”, 曲线开口向下, 极值为最大值。 $d = -\alpha_1 / 2\alpha_2$ 为效应值取极值所对应的剂量点。剂量均大于 0, 所以 α_1 与 α_2 符号不同。本文模型统一设定 $\alpha_2 < 0$, 为“伞形”模型。

二次函数模型为非单调模型, 其效应先随剂量增长而逐步增长, 之后达最大效应后随剂量增长反而下降。这一模型多用于描述生物繁殖特点, 如密闭空间中细菌含量的变动规律^[5]等。

5 Emax 模型

该模型表示药物效应随药物剂量增加逐渐趋近饱和的曲线形

态,适用于剂量效应曲线呈非线性关系(见图1-subplot5),即随剂量增加,效应强度变得越来越高,但到一定限度时,效应强度不会无限增长,随效应增强,增长速度越来越慢,直至效应达到 E_{max} ,此时无论如何增加药物剂量,效应强度也不再变化,反而随药物剂量增加有可能出现中毒反应。曲线走行先陡直后平缓,参数 $\theta=(E_0, E_{max}, ED_{50})$, E_{max} 模型表达式为

$$f(d, \theta) = E_0 + \left(\frac{E_{max} \times d}{ED_{50} + d} \right) \quad (5)$$

E_0 表示基线效应参数,即剂量 $d=0$ 时对应的药效强度; E_{max} 表示研究药物所能产生的最大药效强度, ED_{50} 表示该处药物剂量(或浓度)可产生50%最大效应强度; E_{max} 模型随剂量增长效应增长变化时 $E_{max} > 0$,反之, E_{max} 模型随剂量增长效应减小变化时 $E_{max} < 0$ 。公式(11)是 E_{max} 模型的通用表达式。该模型通常用来反映所研究的效应室对药物作用的敏感度,一般药效学模型均以此模型为依据^[6-7]。

6 Logistic模型

Sheiner等(1979)认为Hill方程具有理论和实践意义,如果参数选取适当,可转化为Logistic函数。其特点是量效曲线中段陡峭,两端平缓,斜率呈渐变过程。Logistic模型略呈拉长的“S”型(见图1-subplot6),表述累计增长或生长过程。Logistic模型含有四个参数,参数 $\theta=(E_0, E_{max}, ED_{50}, \delta)$, Logistic模型的表达式为

$$f(d, \theta) = E_0 + \frac{E_{max}}{1 + e^{-\frac{(ED_{50}-d)}{\delta}}} \quad (6)$$

E_0 表示基线水平, E_{max} 表示药物产生的最大效应值, ED_{50} 为半数有效量,量反应中表示能引起50%最大效应所对应的药物剂量, δ 表示控制效应值随剂量变化的速率。

Logistic模型可划分为5个时期:开始期也称为潜伏期,此期曲线走行平缓,剂量相对偏小,效应增长缓慢;加速期,随剂量增加,效应增长逐步加快;转折期,当剂量达到最大效应增量一般时(即 ED_{50}),效应增长最快;减速期,剂量超过转折期剂量后,效应增长逐渐变慢;饱和期,效应逐步达到 E_{max} 渐趋饱和。该模型是量效关系曲线拟合中最常用的备择模型之一,是种群生态学研究中一个经典数学模型,在七氟醚与芬太尼的相互作用^[8-9],癌细胞增值等研究中常应用该模型。

临床试验的探究性研究中,关注药物剂量效应关系有助于提高新药临床试验水平和开发质量,为药品临床应用提供详实的科学资料,在医疗实践中考虑药物的量效曲线,能够在疾病治疗、预防、改善临床症状或生物学检测指标中提供研究思路和思考方向。

参考文献:

- [1] Vinod Shalini, Choong Callie, Vial Philip, Kron Tomas, Ball David. Lung organ-at-risk volumes: A survey of practice and the need for a consistent definition in the 4DCT era. [J]. Journal of medical imaging and radiation oncology, 2020, 64(1).
- [2] Nicholas H.G. Holford, Lewis B. Sheiner. Kinetics of pharmacologic response. Original Research Article Pharmacology & Therapeutics, 1982, 2(16): 143-166. Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation [M]. New York: Springer, 2005: 10-19.
- [3] 郑青山. 药效动力学数学模型及其评价. 中国临床药理学与治疗学杂志 1997, 2(4): 283-286.
- [4] 徐容. 基于生物抑菌活性的金银花颗粒效价测定方法[J]. 中国药师, 2016, 19(2): 369-371.
- [5] 金梓良. 卫生学应用数学模型的研究. 中国卫生统计, 1985, (04): 62.
- [6] 刘萌萌. II期临床剂量反应试验中基于不确定参数模型的剂量估计研究[D]. 山西医科大学, 2016.
- [7] 孙敏捷, 徐颖. 药动学-药效学结合模型的研究进展及应用. 中国现代应用药效. 2010, 27(12): 1084-1089.
- [8] 孙传江. 响应曲面法研究麻醉诱导期七氟醚和舒芬太尼的药效学相互作用. 硕士学位论文南方医科大学, 2010.
- [9] 袁岱菁, 杨志雄. 非线性混合效应模型拟合Logistic回归在临床试验中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1923-1925