

常用药动学/药效学分析软件与评价

李新刚^{1,2*}, 卢 炜², 周田彦², 赵志刚^{1#}(1.首都医科大学附属北京天坛医院药剂科,北京 100050;2.北京大学药学院,北京 100038)

中图分类号 R9-39、TP31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3541-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.29

摘要 目的:介绍国外常用的药动学/药效学(PK/PD)分析软件,为药理学研究提供参考。方法:在Web of Science数据库中,以“PK/PD”分别与“software”“program”“procedure”组合作为主题词,检索自1986年建库以来到2013年11月29日的所有相关文献,筛选其中与PK/PD分析程序相关的有效文献,并结合软件产品的介绍对目前常用的PK/PD分析软件及其特点进行归纳总结。结果与结论:共检索文献321条,筛选得到有效文献9条。PK/PD分析常用的软件有NONMEM、Phoenix、S-ADAPT、PDx-MC-PEM、MONOLIX、WinBUGS等,其核心算法包括一级评估法、一级条件评估法、非参数法等。其中NONMEM可进行群体PK/PD分析,价格相对便宜;Phoenix可进行群体PK和群体PK/PD分析,但价格昂贵;S-ADAPT整体功能可与NONMEM媲美,但对算法要求较高;PDx-MC-PEM和MONOLIX应用范围相对较窄;WinBUGS是统计分析的通用软件。笔者推荐使用Phoenix软件,如果经费有限可考虑NONMEM和S-ADAPT软件。

关键词 药动学/药效学;计算程序;算法;综述

目前国内外有多种计算软件可用于药动学/药效学(Pharmacokinetic/Pharmacodynamic, PK/PD)联合模型研究^[1],如国外的NONMEM、Phoenix、S-ADAPT、PDx-MC-PEM、MONOLIX、WinBUGS等,国内的CAPP和PK/PD S2等。这些软件的基本功能一般分为3个部分,即PK参数估算、PD参数估算和图形显示。估算PK/PD参数的方法则有参数法、非参数药效模型法、非参数PK/PD模型法扩展的非参数法。这3种方法各有利弊,处理数据时可比较使用,如可用非参数法估算所得值作为初值,再用参数法进行拟合,求出PD参数。PK/PD联合模型的计算机模拟可用于临床试验的多个环节,如统计和数据分析方法的评估、优选取样时间、随机浓度控制试验、评估疾病过程的设计及生物等效性等方面。国内的PK/PD研究尚处于起步阶段,在软件的开发与使用方面均与国外有较大差距,本文通过检索国外相关文献,对目前国外常用的PK/PD分析软件进行归纳总结,为药理学研究提供参考。

1 文献来源

在科学引文索引(Science Citation Index, SCI)数据库Web of Science中,基本检索模式下检索主题词分别为“PK/PD”与“software”“program”“procedure”的组合,检索时间为自建库以来(1986年)到2013年11月29日的所有相关文献。共检索得到321篇文献,通过逐一阅读题目与论文摘要,筛选出与PK/PD分析软件相关的文献9篇^[1-9];为详细了解软件的特性,笔者还参阅了相关软件产品的介绍网站^[10],结合所有内容对目前国外常用的PK/PD分析软件及其特点进行归纳总结。

2 常用PK/PD软件

2.1 NONMEM

非线性混合效应模型(Nonlinear mixed-effect model, NONMEM)的概念最早于1977年由Dr. Sheiner等正式提出,随后又用Fortran语言编制了与之同名的NONMEM程序,为临床治疗药物监测和药物临床研究提供了强有力的工具,也

* 主管药师。研究方向:群体药动学、药效学。电话:010-67096862。E-mail:lxg198320022003@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士研究生导师。研究方向:临床药理学。电话:010-67098036。E-mail:1022zzg@sina.com.cn

是群体PK/PD研究中应用最为普遍的软件。其计算方法有一级评估法(First-order estimation, FO)、一级条件评估法(First-order conditional estimation, FOCE)和拉普拉斯法(LAPLACIAN)。该软件可以在Microsoft Windows、UNIX等多种环境下使用。在Windows系统中,原装的NONMEM需要在DOS窗口内运行,对于不熟悉Fortran语言命令语句的用户来说较为不便。近年来一些商业或免费的NONMEM辅助程序相继问世,可以在Windows环境中实现对NONMEM的控制。目前NONMEM由美国ICON公司经营,其最新版本为NONMEM 7.2.0。NONMEM软件由控制文件(Control file)、数据文件(Data file)、转换模块(NM-TRAN)、核心模块(NONMEM PRED PREDPP)和输出文件(NONMEM output files)几部分组成,其间的基本关系如图1所示。

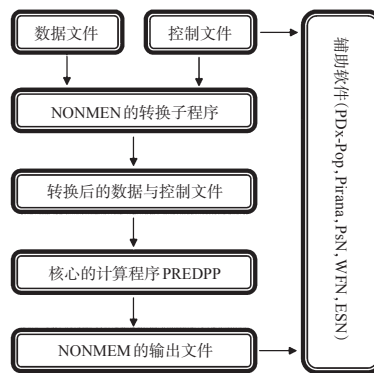


图1 NONMEM软件中各部分间的关系图

由图1显示,按NONMEM软件的格式要求整理好数据文件和控制文件,转换模块将二者转换成NONMEM可识别的数据,输入核心模块进行运算,最后软件将运算结果输出到输出文件。输出文件的结果为一组数目字,较难直接看到关键结果,辅助软件(PDx-Pop、Pirana、PsN、WFN、ESN等)整合了具有统计或作图功能的软件(Excel、S-plus等)将结果以诊断图形式输出,使其更为直观易懂。用户还可以访问美国ICON公司有关NONMEM信息的网站(<http://www.iconplc.com/technology/products/nonmem/>)、知识库(<http://ftp.globomaxnm.com>)。

com/Public/nonmem)、用户邮寄清单(<http://www.mail-archive.com/nmusers@globomaxnm.com/>)和模型与仿真相关链接(<http://www.uq.edu.au/pharmacy/modsim-related-links>),以快速掌握NONMEM相关的知识与操作方法。

2.2 Phoenix

Phoenix是美国Pharsight公司的WinNonLin的升级版本,其中的NLME(Nonlinear mixed effects)模块,是运用非线性混合效应模型化的方法进行群体PK以及群体PK/PD分析研究的工具^[11]。此模块可在Windows环境下运行,易学易用,对于多个和不同种类(连续型和非连续型)的协变量可按不同加入方式逐一考核,最终选择最佳结果。且这一过程可智能化成批完成,不必逐一手动操作。其在进行群体分析时也可以解析各种相关因素对PK特征的影响,求出各亚群体的相应特征,从而可以预测药物体内行为及PD特征的可能分布。在给出群体参数值的同时,其同样也可计算出这些参数的个体间和个体内的变异性。此外,Phoenix还有一个非常大的优点在于采用框图构建模型而不必写微分方程,只要搭建好模型,软件会根据模型自动生成相应的微分方程,对于模型中部分隔室赋值,用户可直接对微分方程初始进行改动而不影响模型框架。软件的仿真功能还可对任何隔室的药物浓度进行准确预测。Phoenix是符合制药工业要求的标准软件,在非隔室模型分析(Noncompartment analysis, NCA)生物等效性以及PK、PK/PD模型化等非群体PK的研究分析中也占有重要位置。其动态内存管理模式可满足处理较庞大的数据及较复杂模型的需要。关于软件的进一步信息可由下列网址得到:http://www.pharsight.com/products/prod_home.php。

2.3 S-ADAPT

S-ADAPT是由美国南加州大学发布的一款由Fortran 95编制的开源免费软件,核心算法为MCPEM、随机逼近期望最大法(Stochastic approximation expectation maximization, SAEM)和贝叶斯评估法。此软件已成功用于分析Raptiva的临床数据,其包含6个微分方程和16个模型参数。软件提供了几种界面类型,即相互作用命令行、相互作用菜单和脚本控制的界面。开源代码可在基于Intel的计算机、使用Windows 98或更高级的操作系统、通过Intel Visual Fortran compiler Compaq Visual Fortran compiler上进行编译,也可用免费的g95在Windows环境下进行编译,但在Intel Visual Fortran compiler下编译的程序运算速度是最快的。对于ADAPT II中的PK/PD分析的代码,还可直接应用到S-ADAPT中。用户可从以下网址下载得到S-ADAPT:<http://bmsr.usc.edu/downloads/s-adapt/>。

2.4 PDx-MC-PEM

PDx-MC-PEM是由Serge Guzy编写并由美国ICON公司发布的一款群体分析软件,其使用蒙特卡罗参数期望最大算法(Monte-Carlo parametric expectation maximization, MCPEM)。该软件界面友好,类似于PDx-POP(NONMEM的接口软件),用户可选择模型库中的PK和PD模型,也可以自己构建PK/PD模型。当使用模型库中的模型时,并不需要Fortran编译器;但当用户自己构建模型时,则需要用到Inter Fortran、Compaq Fortran或Gfortran编译器(以上3种编译器均免费)。此软件还可提供常用的诊断图,模型化过程中可实时对目标函数值(OFV)与迭代次数之间的关系作图。个体间变异可定义为正态分布或对数正态分布。相关信息可从以下网站得到:<http://www.globomaxnm.com/pdxmcpem.htm>。

2.5 MONOLIX

MONOLIX (Version 3.2)是由法国Mentre (INSERM and University Paris)和Marc Lavielle (University Rene Descartes and University Pairs-Sud)为首的MONOLIX (MODèles Non Linéaires à effets miXtes)组发布的开源免费软件,以非线性混合效应模型法进行群体分析。采用马尔可夫链-蒙特卡罗过程最大似然评估的SAEM法对PK/PD中的参数进行估算。考虑到有效和迅速收敛,随机逼近期望最大算法在每次迭代中为每个个体生成1~5个随机样本,一般要求进行200次迭代。此后,在后面的300次迭代之间,程序增加了随机样品的结果,这样就能得到更为精确的群体均值和个体间变异。用户需要为程序提供用户定义的PK/PD模型和数据文件,以供程序进行分析。因为当前版本的MONOLIX在Matlab环境中运行,用户定义的PK/PD模型需要用到Matlab程序语言。MONOLIX界面友好,能很容易地将用户定义的PK/PD模型和数据文件之间进行连接。相关信息可浏览以下网站:<http://software.monolix.org/sdoms/software/>。

2.6 WinBUGS

BUGS是Bayesian Inference Using Gibbs Sampling的缩写,是一种通过贝叶斯分析、利用马尔可夫链-蒙特卡罗(Markov chain Monte Carlo, MCMC)方法解决复杂统计模型的软件。此软件的运行以MCMC方法为基础,将所有未知参数都看作随机变量,然后对此种类型的概率模型进行求解,所使用的编程语言非常容易理解,允许用户直接对研究的概率模型作出说明。软件中的MCMC分析部分采用Fortran语言编写,相关的编程语言设计非常有效。BUGS的主要目的是解决对完全概率模型的MCMC分析,包适用于计算机的各种操作平台。WinBUGS是在BUGS基础上开发面向对象交互式的Windows软件版本,提供了图形界面,允许通过鼠标的点击直接建立研究模型。WinBUGS是一款通用软件,可用于处理多阶段多层次的各种问题^[2-3],当然也被引用到了群体PK/PD分析领域中^[4-6]。一个叫作PKBUGS的接口软件现在已经可以与WinBUGS连接,实现对1、2、3室PK模型的处理,自动生成模型文本,输入基本的协变量关系和构建数据结果。然而,对于更复杂的模型,仍需要用户自己输入,或从PKBUGS自带的模型中加以修改。为了使软件运行更加有效,用户需下载BlackBox Pascal编译器,这可从网上免费下载。用户还需要了解一些Pascal的常用语言,WinBUGS整合到BlackBox环境中是很容易的。下面的网址提供了软件的免费下载及使用说明:<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>。

2.7 其他软件

除了上述主要的用于PK/PD研究的软件外,ADAPT II、NPML、NLINMIX、MIXNLIN和PPHARM等软件也是用于群体PK/PD研究^[7],只是相对以上软件来说其应用较少。另外,除上述由公司开发的软件之外,群体PK的科研人员对群体PK软件的开发从未停止,如Tornoe CW等^[8]将只能适用于简单模型的NLME程序包与普通微分方程ODE的分析程序相结合开发出了nlmeODE软件,以进行复杂的非线性混合效应分析。通过分析茶碱的PK数据,证实了该软件相对于NONMEM具有较好的稳定性和参数估计的准确性。Galecki AT^[9]在NLINMIX基础上进一步开发出NLMEM。

3 常用软件评价

NONMEM已应用于治疗药物监测中个体化给药方案、新药研发中的药物评价、药物-药物相互作用、生物利用度、群体PK/PD等研究方面,该软件最大的优点是灵活,用户可根据自

己需要编写程序,构建不同的模型。FO方法运行速度较快,当数据的个体间/内变异较小时,估算得到的参数准确;FOCE法较FO算法速度要慢,不管个体间/内的变异大小,都能得到更为准确的群体参数,但对于过于稀疏的数据,FOCE算法得到的参数可能会产生偏差;LAPLASCIAN算法得到的参数更为准确。初步分析时一般采用FO算法对参数进行初步估算,随后采用FOCE或LAPLACE算法求算更为准确可靠的结果。软件的价格也相对便宜,适合科研机构使用。不足之处在于需要初学者记忆一些Fortran语言的语法规则和代码,且目前未见统一的教材,只能参考软件提供的帮助文件进行学习,这也限制了该软件的普及,目前国内能熟练操作该软件的人员并不多。另外软件本身只能输出数目字,没有直观的图表,需要借助辅助软件输出图表以便分析。

在工业药学界中Phoenix软件的应用最为广泛,一是由于其强大的功能,软件能够进行隔室分析、非隔室分析、生理PK分析、体内外相关性分析、群体PK分析、群体PK/PD分析、数据的编辑和作图等,并能输出符合官方申报要求的文件。对于高级用户需要学习PML语言,当软件的模型库不足以提供复杂模型时,使用PML语言进行更为复杂模型的构建,能够解决临床和科研工作中遇到的绝大部分问题。二是由于其界面友好、易学易用,经过数天的培训就能够掌握软件大部分的操作,对于用户设定的参数初值软件可以给出一个粗略的预测值,用户可结合实测值对参数的初值进行调整,这大大节省了寻找参数初值的时间。不足之处在于该软件较为昂贵,需要每年缴纳使用费,为节约费用,用户可选择性地购买需要的模块。虽然NLME模块采用非线性混合效应的核心算法,但在灵活性方面不如NONMEM软件。

S-ADAPT软件是专门为PK/PD模型的高级用户设计的,提供了多种不同的算法可供选择,其还有大量的仿真工具,提供了强大的仿真和优化功能。该软件在整体功能方面可以和NONMEM相媲美,且由于是开源免费软件,使其吸引了不少用户。但对于初学者而言,软件提供了太多的选择,对算法不精容易使人产生困惑。

PDX-MC-PEM是基于MCPEM算法的群体分析软件,该软件没有线性估算步骤,适合对参数初值的初步估算。当其他群体分析软件对某一分析结果存在分歧时,可采用该软件进行分析,以确定群体参数的初值范围,目前该软件的应用并不广泛,对其评估的相关报道较少。MONOLIX作为一款开源免费软件,具有如下几部分功能:参数及其标准误的估算;提供模型选择的相关参数;提供多种诊断图;对模型进行仿真。但MONOLIX需要在Matlab环境中运行,这就要求用户熟悉Matlab语言,这对于没有计算机背景的药学人员来说存在一定困难。WinBUGS是一款统计分析的通用软件,对于处理PK/PD数据而言只是一个应用方面,软件及相关的编辑器目前均可免费下载。用户打开一个文档窗口,并在窗口中输入已存在的模型文件则可进入相应的模块,并会出现与模型相对应的数学公式,此后用户可继续输入数据并对模型参数赋初值。通过从菜单中选择命令,可实现对数据的处理工作。运算完成后,WinBUGS可输出包括个体样本值、个体参数、群体参数、统计摘要(均值、标准差和分位值)等在大量信息。软件同时还可以输出图表结果,个体样本值可以提供给其他软件作进一步统计之用。对于高级用户还需要学习Fortran语言和Pascal语言。

此外,PK/PD分析软件的辅助工具也有很多,如:基于awk语言的Wings for NONMEM(WFN);基于R语言的Xpose、R for NONMEM、NPDE和PLT-Tools;基于perl语言的Perl-speaks-NONMEM(PsN)、Census、Pirana;基于XML语言的NLMEc;美国ICON公司开发的NONMEM辅助软件PDX-Pop等,辅助软件的使用大大简化了PK/PD分析软件操作,提高了工作效率。

4 结语

药物在体内的PK/PD分析属于信息挖掘的重要部分,进行PK/PD分析时软件是不可或缺的。分析软件的核心在于算法,更为科学合理的算法有助于研究者得到更为可靠的结果。此外,对于经费充足的机构,笔者推荐Phoenix,经费有限可以考虑NONMEM、S-ADAPT等便宜或免费软件,以上软件拟合结果在学术界都是被认可的。

参考文献

- [1] Bauer RJ, Guzy S, Ng C. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples[J]. *AAPS J*, 2007, 9(1):E60.
- [2] Best NG, Tan KK, Gilks WR, et al. Estimation of population pharmacokinetics using the Gibbs sampler[J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1995, 23(4):407.
- [3] Lunn DJ, Best N, Thomas A, et al. Bayesian analysis of population PK/PD models: general concepts and software [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2002, 29(3):271.
- [4] Zhou Z, Rodman JH, Flynn PM, et al. Model for intracellular Lamivudine metabolism in peripheral blood mononuclear cells ex vivo and in human immunodeficiency virus type 1-infected adolescents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(8):2 686.
- [5] Dokoumetzidis A, Aarons L. Propagation of population pharmacokinetic information using a Bayesian approach: comparison with meta-analysis[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2005, 32(3/4):401.
- [6] Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B, et al. Analysis of population pharmacokinetic data using NONMEM and WinBUGS[J]. *J Biopharm Stat*, 2005, 15(1):53.
- [7] Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36(4):255.
- [8] Tornøe CW, Agero H, Jonsson EN, et al. Non-linear mixed-effects pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in NLME using differential equations[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2004, 76(1):31.
- [9] Galecki AT. NLMEM: a new SAS/IML macro for hierarchical nonlinear models[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 1998, 55(3):207.
- [10] CERTARA. Phoenix[®] NLME[™]-nonlinear mixed effects modeling[EB/OL]. (2011-01-01)[2014-03-27]. <http://www.certara.com/products/pkpd/phx-nlme> Accessed on 2011-01-01.

(收稿日期:2013-12-02 修回日期:2014-04-02)