

大型药理学计算软件 DAS 的功能介绍

陈志扬, 郑青山¹, 孙瑞元¹

华中科技大学同济医学院, 武汉 430030;

¹安徽省药物临床评价中心、皖南医学院弋矶山医院, 芜湖 241001

摘要 本文介绍一种大型药理学计算软件 DAS 的功能。该软件最大限度地覆盖了基础药理学、临床药理学、医学统计学所涉及的各种计算。如药代动力学, 药效动力学, 药物相互作用动力学, 时间药理学, 动物剂量换算, 急性毒性和长期毒性试验, 生物利用度分析等专业内容。

关键词 药理学; 计算机软件; 药代动力学; 药效动力学; 时间药理学; 生物利用度

中图分类号: R311; R96; R969

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2002)06-0562-03

药理学研究涉及大量计算问题, 如药代动力学, 药效动力学, 药物相互作用动力学, 时间药理学, 动物剂量换算, 急性毒性与长期毒性试验, 生物利用度分析等。但目前国内外针对药理研究的计算机分析软件只有单项专用软件, 尚未见系统化、功能齐全的大型计算软件。有鉴于此, 我们编制了大型药理学计算软件 DAS (Drug and statistics)。整个软件功能分三个部分, 本文就此作一简介。

1 定量药理学部分

1.1 半数致死量 (1) Bliss 正规法计算法: 各组例数不相等及剂量分组不呈等比数列时也能计算。计算包括权重校正, 逐步逼近, 本底死亡率校正, 以及数据异常时的 Feiller 校正, 异质性校正。可以计算

任何死亡率的剂量及其 95% 置信区间。(2) 不同剂量比较: LD₅₀ 两两对比, 以及 LD₅₀ 曲线斜率两两对比。(3) 半数抑菌浓度: MIC₅₀, MIC₉₀, 半数抑病毒浓度 IC₅₀ 的计算。(4) LD₅₀ 设计方案: 从预试的最大、最小量给出分组组数及各组剂量。

1.2 长期毒性试验 (1) 体重增长曲线分析, 体重与摄食量的相关分析。(2) 各项检测指标的历时性分析, 多组组间的均数和异常率的对比。(3) 计算结果以符合药理学习惯的图表给出。

1.3 药代动力学 (1) 智能化分析: 自动判别房室模型, 同时也给出各模型的计算数据, 并可改变内设的权重、精度、步长等专业数据。有曲线图及半对数图, 拟合的一级和二级参数, 统计距参数和实测的 AUC, T_{max}, C_{max} 等新药报审需用的数据。(2) 各种指定的房室模型的计算, 成批数据分析, 及非线性药代动力学的计算。

1.4 药效动力学 计算完全激动药 pD₂, 部分激动药 pP₂, 竞争性拮抗药 pA₂, 非竞争性拮抗药 pN₂, 抑制药 pI₂。用各家计算方法, 及曲线拟合法计算 K, E_{max}, Hill 系数等参数。

1.5 药物相互作用动力学 包括多药物联合应用时优选最佳组份、剂量和比例的权重配方法; 分析药物相互作用动态规律的参数法和映射法, 以及多指标综合分析法; 列出了系统研究药物相互作用动力学的完整方案。另外还有等效线法, 合并指数法, 正态 T 值法, 倍量分析法等。用于复方新药的组方筛选与优化、临床联合用药方案的制定与评价, 以及中药方剂配伍规律的定量研究。

1.6 实验设计 (1) 筛选实验: 有安全系数法, 阳性判别法, 阴性判别法。(2) 预试实验: 有剂量安排, 动物剂量估算, 预试最低动物数, 优选法及数据转换方案的选择。将不符合正态的数据通过各种转换并检查转换后是否达到正态要求。

1.7 测量资料 (1) 智能化两组均数分析: 数据的

2002-09-30 收稿 2002-10-15 修回

陈志扬, 男, 硕士研究生, 主要从事定量药理学研究。

郑青山, 男, 博士, 主任, 从事定量药理学和临床药理学研究。

孙瑞元, 联系作者, 男, 教授, 主任, 国家新药开发与发展常务专家委员会委员, 中国药典委员会委员, 新药审评委员, 主要从事定量药理学研究。

Tel/ Fax: 0553-5738350 Email: editorys@mail.ahwhptt.net.cn

统计描述,正态性检验,根据有无离群值,有无方差不齐,自动选用合适方法;在给出等效范围时进行等效性检验;在结论无统计意义时提示估计多少例才有80%、90%、95%把握度可取得有统计意义的结果。(2)多组均数对比,及多批、多组均数对比,配对(差值)均数分析。

1.8 计数资料 (1)智能化分析:主要用 Fisher 精确概率法,同时列出7种其他方法的结果。在给出等效范围时进行等效性检验。在结论无统计意义时提示估计多少例才有80%、90%、95%把握度可取得有统计意义的结果。(2)多组资料,多批多组资料,配对资料,及卡方 $R \times C$ 法。

1.9 等级资料 包括两组分析,多组分析,多批多组分析,等级相关,等级回归。

1.10 量效关系 包括相关分析,回归分析(X, Y 均有多种转换),曲线拟合,及经验方程式的求得。

1.11 时效关系 (1)时序性资料分析:用药前后变化值,变化率及实测值的各点分析和 AUC 分析。(2)周期性资料分析:用园形分布法进行两组间方位、心电图、时间、季节资料的分析。(3)时间药理学分析:用余弦法分析,并作多峰图、单峰图、时间药理置信度椭圆图。

1.12 资料审核 基于报表数据的快速审核,计量资料,计数资料,等级资料及数据特征审核。

2 临床药理学部分

2.1 研究设计 包括例数估算,设计方案选择,随机分组表,及分层分段随机分组(有种子数,可重现)。

2.2 测量资料 (1)智能化两组均数分析:与基础药理部分相似,在大样本上进行分析。(2)多中心资料分析及时序性资料分析。

2.3 计数资料 (1)智能化分析:与基础药理部分相似,在大样本上进行分析。(2)多中心资料分析,三维卡方分析及比数比分析。

2.4 等级资料 包括多组等级和多中心等级分析。

2.5 生物等效性分析 包括双交叉、三交叉、四交叉,由原始生物利用度数据进行分析。

2.6 Meta 分析 通过文献资料进行综合分析,给出数据及荟萃分析图。

2.7 Bayes 分析 用 Bayes 方法进行大样本分析。

2.8 Cox 分析 用 Cox 方法进行风险性分析。

2.9 其他 寿命表分析。

3 医学统计学部分

3.1 实验设计 (1)抽样方案,样本例数估算,随机分组表,及分层分段随机分组(有种子数,可重现)。(2)各种设计方法:完全随机,区组随机,交叉设计,析因设计,拉丁方设计,序贯设计及各种正交设计, $L_4(2,3)$, $L_8(2,7)$, $L_9(3,4)$, $L_{16}(2,15)$, $L_{27}(3,13)$ 。

3.2 计量资料 (1)计量资料描述:正态性检验,区间估计。(2)假设检验:样本与总体,两样本均数比较,多样本均数比较,各样本与某一组比较。配对资料分析,单因素方差分析,多因素方差分析。(3)特殊设计分析:交叉设计,析因设计,重复测量设计,拉丁方设计,分割(裂区)设计,协方差分析。

3.3 计数资料 (1)计数资料描述:率的置信区间,率的标准化的二项分布的应用。(2)假设检验:样本率与总体率比较,两样本率比较,多样本率比较,样本构成比的比较,配对计数资料分析,计数资料相关分析, $R \times C$ 表线性趋势分析,四格表的合并,泊松分布检验,泊松分布的应用。(3)等级资料: Ridit 分析,多组等级资料分析,多中心等级资料分析。

3.4 非参数检验 (1)秩和检验: Wilcoxon 秩和检验, Kruskal-Wallis 法,随机区组秩和检验,配对秩和检验。(2)中位数分析,游程检验,升降趋势检验,等级相关分析,非参数序贯检验。

3.5 回归与相关 包括直线回归,直线相关,曲线拟合。

4 讨论

本软件大幅度包容药理学研究中所涉及的各种计算问题。计算结果有图有表,可以保存、另存、预览、打印;图表尽量符合药理学的传统习惯;所引用的实例为药理学的实际数据。为帮助研究生导师,杂志编委,以及审评专家能根据研究总结资料、快速进行审阅,还专门设置了相应的审核功能。这一软件不是纯商业性软件,而是学术性软件。所应用的计算方法都是经典可靠的方法,各法均列出文献,以便查考,甚至列出计算公式。

本软件在分类编排具有以下特点:(1)对定量药理学^[1](基础药理研究),采用以数据性质为主导进行分类编排,同一数据可以用几种方法计算。根据数据性质指出该资料应当采用哪一种方法,以此作为主要结果,说明其统计结论和专业结论。同时也列出该资料可能应用的所有方法及其结果,备作参考。(2)对于临床药理学,只刊载计算方法,下一步

将收载临床设计方案,病例报告表,及 I 期,II 期,III 期新药研究的统计分析报表等内容。(3)对于医学统计学内容,本软件主要根据 5 本国内医学统计专著^[2-6]中有关药理研究的内容进行编制,以便于读者查对。

由于软件内容的涵盖面大,读者可全部选购,或只选购某一部分,甚至某单一模块。其中部分模块,如 Meta 分析,群体药物动力学分析等,将逐步升级补全。

参考文献

1 孙瑞元. 定量药理学[M]. 第 1 版. 北京:人民卫生出版

社,1987:1 - 452

2 杨树勤,主编. 中国医学百科全书-医学统计学[M]. 第 1 版,上海:上海科技出版社,1985:1 - 249

3 倪宗瓚,主编. 卫生统计学[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2000:1 - 243

4 金丕焕. 医用统计分析[M]. 上海:上海医科大学出版社,1993:1 - 205

5 郭祖超,主编. 医学数理统计方法[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,1988:1 - 400

6 刘玉秀,洪立基,主编. 新药临床研究设计与统计分析[M]. 第 1 版. 南京:南京大学出版社,1999:1 - 300

Functions of the DAS software for pharmacological calculation

CHEN Zhi- Yang¹, ZHENG Qing-Shan, SUN Rui- Yuan

Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030;

¹Anhui Provincial Center for Drug Clinical Evaluation & Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001

ABSTRACT The functions of the DAS software for pharmacological calculation is introduced in this paper. Beside general medical statistics, the software includes various pharmacological calculations, such as pharmacokinetics, pharmacodynamics, the dynamics of drug interaction, time pharmacology, dose conversion between differ-

ent animals, acute and long-term toxicological experiments, and bioavailability.

KEY WORDS pharmacology; software; pharmacokinetics; pharmacodynamics; time pharmacology; bioavailability

欢迎订阅《临床输血与检验》杂志

《临床输血与检验》杂志是由安徽省输血协会和安徽省立医院主办的学术性期刊,是我国第一本融输血与检验为一体的科技期刊。《临床输血与检验》杂志以各采供血机构、输血相关单位、医院检验科及从事采供血相关业务(含管理)人员为主要读者对象。设有临床输血及检验(包括临床血液学、生化、免疫、分子生物学技术)的管理、论著、综述、讲座、研究报告、经验交流、献血与护理、个案报告、质量控制、血液管理、学术会议消息等栏目。

本刊为季刊,每季中月 20 日出刊,大 16 开铜版纸,每期 80 页,每册定价 10 元,全年 40 元(含邮资),刊号:CN34-1239/R, ISSN1674-2587,国内外公开发行。2003 年继续全国邮局统一发行,邮发代号:26-186,全国各地邮局(所)均可办理订阅,也可向本编辑部邮购,地址:安徽省合肥市庐江路 17 号安徽省立医院内《临床输血与检验》编辑部,邮编:230001;电话:0551-2646341(传真);联系人:陈玉洁,姚萍。