

基于VB2010常用药理学程序计算可视化设计平台开发

于净¹, 胡兴佳², 赵宗², 栗智², 高燕琳², 李帅康²

(1.沈阳药科大学医疗器械学院, 辽宁 沈阳 110016;

2.沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 本文为药学工作者开发了药理学研究经常要应用的药物实验设计、实验结果处理、复杂药理学计算的可视化平台。本平台采用DreamWeaver网页设计软件进行药理学计算可视化平台的开发, 利用VB2010程序设计语言, 对药理学应用常用的正交设计、均匀设计、药代动力学等应用进行了可视化程序设计, 旨在解决计算机药理学应用的实际问题, 为药学工作者进行药理学研究提供有力的操作平台, 供药学工作者使用。

关键词: VB2010; 药理学程序; 数据处理; 平台开发

中图分类号: TP319 **文献标识码:** A

The Development of the Visualization Design Platform Based on VB2010 Common Pharmacy Programs

YU Jing¹, HU Xingjia², ZHAO Zong², LI Zhi², GAO Yanlin², LI Shuaikang²

(1.College of Medical Devices, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2.College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: This paper develops a visualization platform for pharmaceutical manufacturers to execute drug test design, experimental results processing, and complex pharmaceutical calculations. DreamWeaver is used to develop the pharmacy computing visualization platform. Using the VB2010 programming language, it visualizes the orthogonal design, uniform design, pharmacokinetics and other applications commonly used in pharmaceutical practices, aiming at solving the practical problems of computerized pharmacy, providing a powerful operating platform to conduct pharmaceutical research for pharmacy workers.

Keywords: VB2010; pharmaceutical program; data processing; development platform

1 引言(Introduction)

药理学研究是一项严谨和复杂的过程, 需要进行大量的实验, 在药理学实验的过程中会产生大量的数据, 并对数据进行处理, 检验和分析结果, 以便进行进一步的药理学研究。应用计算机来处理药理学实验中的相关数据是计算机在药理学中最常用的一项应用。对于一些相对简单的计算, 我们通常采用人工计算, 但对于一些比较复杂的计算, 我们可以通过计算机协助来实现数据的处理, 从而大大提高了计算效率, 也提高了计算的准确性。

药物试验设计、药理学实验数据的处理, 以及实验结果统计计算往往既复杂又繁琐, 良好的实验设计与优化能为药理学实验提供较为准确的前期实验方案, 为后续实验提供简洁的实验途径, 节省人力物力财力。实验过程中良好的实验数据处理程序, 可以为药理学工作者提供便利的服务工具进行准确的数据处理^[1]。

2 药理学常用程序设计开发(Design and development of common pharmacy programs)

Visual Studio 2010是由微软公司推出的系列开发环境, 是目前较为流行的Windows平台应用程序开发环境^[2]。利用该开发工具进行各种药理学常用程序设计, 在利用Adobe Dreamweaver CS6整合各个软件程序搭建药理学计算可视化平台建设^[3]。如图1和图2所示。



图1 药理学计算可视化平台1

Fig.1 Pharmaceutical computing visualization platform 1



图2 药化学计算可视化平台2

Fig.2 Pharmaceutical computing visualization platform 2

2.1 试验设计程序开发

药学研究的整个过程是复杂而繁琐的，首先很重要的环节就是要进行试验设计，找出合理优化的实验方案实验途径，避免走弯路。因此好的试验设计方法就显得尤为重要。

2.1.1 正交设计

正交设计根据正交性从全面试验中挑选出部分有代表性的点进行试验，这些有代表性的点具备了“均匀分散，整齐可比”的特点，正交试验设计是分析因式设计的主要方法。是一种高效率、快速、经济的实验设计方法^[4]。

正交试验设计的优点是能通过代表性很强的较少次数的试验来摸清各个因素对试验指标的影响情况，确定因素的主次顺序，找出较好的试验条件或最优参数组合。而正交试验的一般过程为(1)确定试验因素及水平数；(2)选用合适的正交表；(3)列出试验方案及试验结果；(4)对正交试验设计结果进行分析，包括极差分析和方差分析；(5)确定最优或较优因素水平组合^[5]。

计算机程序设计正交实验设计实例演示：为提高某原料药合成的转化率，用正交试验设计法考察反应温度、用碱量和催化剂三个因素，以便分析确定最优方案。具体操作如下：

(1)确定试验因素、水平及范围。各因素所选取的水平见表1所示^[3]。

表1 某原料药转化率工艺条件试验因素水平表

Tab.1 Technological condition test factors for conversion rate of an API horizontal table

水平	因素		
	温反应度(°C)	用碱量(%)	催化剂
1	80	35	甲
2	85	48	乙
3	90	55	丙

(2)运行软件，输入因素数与水平数，进行正交实验设计实验安排。如图3和图4所示。



图3 正交设计输入界面

Fig.3 Orthogonal design input interface



图4 正交设计因素与水平界面

Fig.4 Orthogonal design elements and horizontal interfaces

(3)选用L₉(3³)正交表安排实验，共做九次实验，如图5所示。



图5 正交设计实验安排

Fig.5 Orthogonal design experimental arrangement

(4)按照正交设计安排表进行九次试验，所得转化率如图6所示实验结果数据列。按照极差分析理论，得出因素的主次顺序A(反应温度)>C(用碱量)>B(催化剂)优化的因素水平组合为A3(反应温度90°C)B2(用碱量48%)C2(催化剂乙种)为优化的实验条件组合。



图6 正交设计实验结果与优化结果

Fig.6 Orthogonal design experimental results and optimization results

2.1.2 均匀设计

均匀设计(Uniform Design)是基于试验点在整个试验范围内均匀分布的从均匀性角度出发的一种试验设计方法，是数论方法中的“伪蒙特卡罗方法”的一个应用，由方开泰和王元两位数学家于1978年创立。

特点：均匀设计只考虑试验点在试验范围内充分“均匀散布”而不考虑“整齐可比”，因此试验的结果没有正交试验结果的整齐可比性，其试验结果的处理多采用回归分析方法。

优点：能从尽可能少的试验次数中揭示出因素与指标间的规律。当所研究的因素和水平数目较多时，均匀设计试验法比其他试验设计方法(如正交设计试验法、单纯形试验法)所需的试验次数更少。

均匀设计实例：在某实验中，要考察底水、吸氨时间两个因素对实验指标吸氨量的影响，每个因素取九个水平进行均匀实验。因素水平如表2所示，实验指标吸氨量为越大越好。

表2 底水、吸氨时间数据表

Tab.2 Data table of bottom water and ammonia absorption time

内容	1	2	3	4	5	6	7	8	9
底水/g	136.5	137.0	137.5	138.0	138.5	139.0	139.5	140.0	140.5
吸氨时间/min	170	180	190	200	210	220	230	240	250

(1)运行程序，输入因素数水平数，可通过文件菜单读取已有的数据表，单击生成表格按钮，产生如图7所示的数据和实验结果表格，也可直接生成空白表输入数据表。



图7 均匀设计实验数据

Fig.7 Uniform design of experimental data

(2)运行分析结果按钮，可生成回归方程，显著性水平结果，最优解等结果，如图8所示。根据结果可以得出，回归方程具有显著性回归方程可靠，指标y随着x1的增加而减小，随着x2的增加而增加，最优解为x1=136.5，x2=250时，y=6.9达到最大。



图8 均匀设计实验结果

Fig.8 Uniform design experiment results

2.2 常用药理学实验程序

2.2.1 LD50半数致死量计算

半数致死量(Median Lethal Dose)，简称LD50(即Lethal Dose, 50%)，表示在规定时间内，通过指定感染途径，使一定体重或年龄的某种动物半数死亡所需最小细菌数或毒素量。在毒理学中，半数致死量，简称LD50(即Lethal Dose, 50%)，

是描述有毒物质或辐射的毒性的常用指标。在毒理学是描述有毒物质或辐射的毒性的常用指标。按照医学主题词表(MeSH)的定义，LD50是指“能杀死一半试验总体之有害物质、有毒物质或游离辐射的剂量”。如图9所示改良法的LD50计算数据及结果显示。



图9 LD50计算结果

Fig.9 The result of LD50 calculation

2.2.2 药代动力学参数计算

药理学(pharmacokinetic)是药物代谢动力学的简称，它应用动力学的原理和数学处理方法，定量描述药物通过各种途径(如静脉注射、肌肉注射、口服给药等)进入机体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化规律。即研究体内药物的存在位置、数量(或浓度)与时间之间的关系，并提出解释这些数据所需要的数学关系。

当药物通过各种途径进入体内后，机体各部位的药量处于不断变化的过程中。房室模型就是用于描述这种复杂变化过程最常用的药理学模型。主要分为：单室模型、二室模型和多室模型。

一室模型药物注射给药后，能很快随血液分布到机体各组织、器官中，药物在体内的过程基本上只有消除过程，且药物在体内与该时刻的浓度(或药量)成正比。一室模型中，药物在体内的转运规律完全取决于表观一级消除常数K和初始浓度C0。一室模型如图10所示。



图10 一室模型静脉给药示意图

Fig.10 Schematic diagram of intravenous administration in single compartment model

(1)一室模型药理学参数计算，已知某药物静脉注射110mg，测得各时间的血药浓度结果见表3^[3]。

表3 某药物静脉注射血药浓度测定结果

Tab.3 The blood concentration of a drug was measured by intravenous injection

t(h)	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0
C(μg/ml)	109.78	80.35	58.81	43.04	23.05	12.35	6.61

(2)运行程序，读入数据。单击输出结果按钮，如图11所示显示结果。计算血药浓度：根据所求参数，依据公式 $C=C_0 \times e^{-Kt}$ ，可计算出任意时间的血药浓度值。还可计算任意时刻的血药浓度。

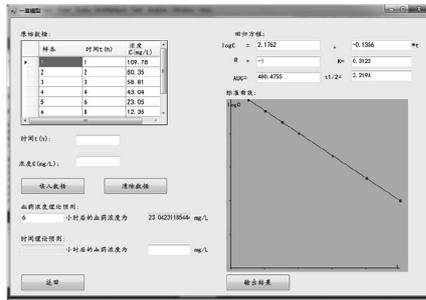


图11 一室模型数据及计算结果

Fig.11 Data of single compartment model and calculation results

(1)二室模型药物静脉注射后，首先进入中央室，然后逐渐向周边室转运，在中央室和周边室之间药物进行着可逆性的转运，药物在中央室按一级过程消除。如图12所示二室模型图。

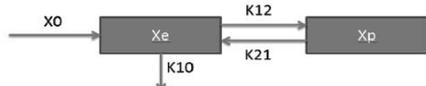


图12 二室模型静脉给药示意图

Fig.12 Schematic diagram of intravenous administration in two compartment model

双室药动学参数，已知某药物静脉注射100mg，测得各时间的血药浓度结果见表4^[3]。

表4 某药物静脉注射血药浓度测定结果

Tab.4 The blood concentration of a drug was measured by intravenous injection

t(h)	0.165	0.5	1.0	1.5	3.0	5.0	7.5	10.0
C(μg/ml)	65.03	28.69	10.04	4.93	2.29	1.36	0.71	0.38

(2)运行程序，输入实验数据，如图13所示，根据所输入的数据，做散点图，如图14所示，得到曲线，选二室模型进行计算，所得结果如图15所示。



图13 二室模型输入数据

Fig.13 Input data for the two compartment model

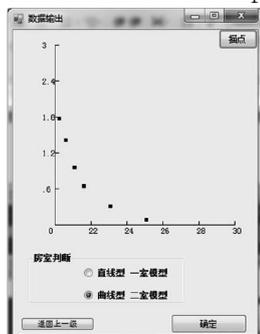


图14 二室模型散点图

Fig.14 Scatter diagram of two compartment model

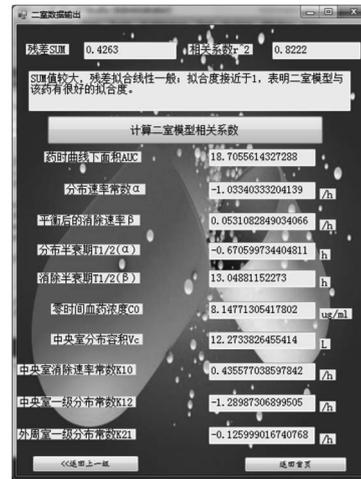


图15 二室模型计算结果

Fig.15 Results of two compartment model calculation

3 结论(Conclusion)

本文利用计算机应用平台设计计算机药理学应用常用程序，文中只列出比较常用的应用程序，平台开发的程序主要有各种数理统计分析检验回归分析等数理统计药理学应用程序，生物碱的提取，固体药物制剂溶出检验，抗HIV药物非临床药效学研究实验，薄层分析小助手，HPLC综合应用展示等常用药理学应用程序。该平台的设计与开发可以为药理学工作者提供药理学实验设计、药理学实验数据处理、药理学常用程序来解决药理学实际问题，为药理学工作者提供便利的服务，为他们进行药理学研究提供有力的操作平台。

参考文献(References)

- [1] 程艳芹,李明春.中药提取工艺的实验设计方案及数据处理方法[J].实用医药杂志,2013,30(11):1035-1037.
- [2] David I.Schneider.罗凌,编译.Visual Basic 2010程序设计教程(第八版)(英文版)[M].北京:电子工业出版社,2012.
- [3] 王纹编.Dreamweaver CS6网页制作实用教程[M].北京:清华大学出版社,2014.
- [4] 董鸿晔,于净,卢虹冰,等.计算机在药理学中的应用[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [5] 徐仲安,王天保,李常英,等.正交试验设计法简介[J].科技情报开发与经济,2002,12(5):148-150.

作者简介:

于净(1965-),女,硕士,副教授.研究领域:计算机药理学应用,网络组学.

胡兴佳(1997-),男,本科生.研究领域:药理学.

赵宗(1996-),男,本科生.研究领域:药理学.

粟智(1996-),女,本科生.研究领域:药理学.

高燕琳(1996-),女,本科生.研究领域:药理学.

李帅康(1996-),男,本科生.研究领域:药理学.