

生理药动学模型及其数值解法

李柏新 费兆明* 黄圣凯** 刘晓东**

(数学教研室 *微电脑教研室 **药理教研室)

摘要 本文借助于微分方程组数值解的龙格-库塔方法完成生理药动学模型的数值计算;并对大鼠静注邻乙氧基苯甲酰胺后,根据实验参数值预示了该药物在组织和血浆中浓度-时间曲线。

关键词: 生理药动学模型;数值计算;邻乙氧基苯甲酰胺;龙格-库塔方法。

生理药动学模型是建立在机体的解剖、生理、生化和热力学性质基础上的^[1]。这种模型可以描述药物在各个组织器官中的处置过程。至于药物在各个器官中浓度的时间过程,可通过对模型建立的微分方程组的数值解得到。本文根据四阶龙格库塔方法,实现药代动力学模型的数值计算。

方法与结果

药物在体内的处置过程,通常可用生理性药代动力学模型的流程图(由图1)表达,这种模型可真实地反映药物在机体内处置情形,药物借助血液分布到机体各个组织器官中。其中药物的消除作用,主要在肝脏和肾脏内进行,药物在各个组织器官中浓度的变化率,按其处置特性可分成五种类型。

$$\text{动脉室 } dC_A/dt = Q(C_{LU}/K_{LU} - C_A)/V_A \quad (1)$$

$$\text{静脉室 } dC_{MV}/dt = (\sum Q_i C_{T,i}/K_i - QC_{MV})/V_{MV} \quad (2)$$

$$\text{肺 } dC_{LU}/dt = Q(C_{MV} - C_{LU}/K_{LU})/V_{LU} \quad (3)$$

$$\text{消除性器官 } dC_{T,i}/dt = Q_i(C_A - C_{T,i}/K_{T,i} -$$

$$\sum \left[\frac{f_b V_{MAX,i} C_{T,i}}{K_{M,i} K_i + f_b C_{T,i}} \right] / V_i \quad (4)$$

$$\text{非消除性器官 } dC_{T,i}/dt = Q_i(C_A - C_{T,i}/K_i)/V_i \quad (5)$$

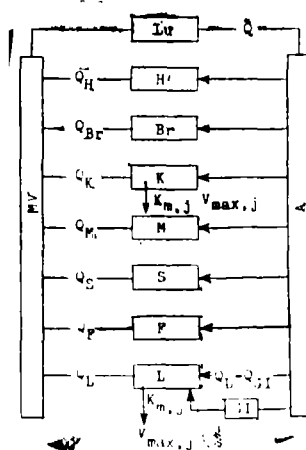


图1 生理药动学模型。

A 动脉, MV 静脉, Lu 肺, H 心, Br 脑, K 肾脏, M 肌肉, S 皮肤, F 脂肪, L 肝脏, GI 胃肠道, Q 血流量, K_m 米氏常数, V_{max} 最大反应速度

式中 C_i , V_i 和 Q_i 分别为同一个组织器官中药物浓度、分布容积和血流量, K_i 为组织中与血液中药物的浓度比, C_A 和 C_{MV} 分别为动脉和静脉中药物浓度, $K_{M,j}$ 为酶促反应的米氏常数, $V_{MAX,j}$ 为最大酶促反应速率。 $\sum [f_b V_{MAX,j} C_{T,i} / (K_{M,j} K_i + f_b C_{T,i})]$ 表示若干种代谢方式总和。

按文献(2)中,将大鼠静脉注射邻乙氧基苯甲酰胺(EB)后,各个组织器官中药量变化率,列出与生理模型(图1)相对应的,由11个方程构成的微分方程组,其中药物仅在肝脏内清除,则有

$$\text{动脉室 } dC_A/dt = Q(C_{LU}/K_{LU} - C_A)/V_A \quad (6)$$

$$\text{静脉室 } dC_{MV}/dt = (\sum Q_i C_{T,i}/K_i - QC_{MV})/V_{MV} \quad (7)$$

$$\text{肺 } dC_{LU}/dt = Q(C_{MV} - C_{LU} - C_{LU}/K_{LU})/V_{LU} \quad (8)$$

$$\text{心脏 } dC_H/dt = Q_H(C_A - C_H/K_H)/V_H \quad (9)$$

$$\text{脑 } dC_{Br}/dt = Q_{Br}(C_A - C_{Br}/K_{Br})/V_{Br} \quad (10)$$

$$\text{肾脏 } dC_K/dt = Q_K(C_A - C_K/K_K)/V_K \quad (11)$$

$$\text{肌肉 } dC_M/dt = Q_M(C_A - C_M/K_M)/V_M \quad (12)$$

$$\text{皮肤 } dC_S/dt = Q_S(C_A - C_S/K_S)/V_S \quad (13)$$

$$\text{脂肪 } dC_F/dt = Q_F(C_A - C_F/K_F)/V_F \quad (14)$$

$$\text{肝脏 } dC_L/dt = [(Q_L - Q_{GI})C_A + Q_{GI}C_{GI}/K_{GI} - Q_L C_L/K_L - f_b V_{M,x} C_L/(K_M K_L + f_b C_L)]/V_L \quad (15)$$

$$\text{胃肠道 } dC_{GI}/dt = Q_{GI}(C_A - C_{GI}/K_{GI})/V_{GI} \quad (16)$$

解法过程:以 t 为自变量,有 N 个因变量 y_1, y_2, \dots, y_N 的一阶微分方程组,形式为:

$$\begin{cases} dy_i/dt = f_i(t, y_1, y_2, \dots, y_N) & (17) \\ y_i(t_0) = y_{i0} & (18) \end{cases}$$

$$i = 1, 2, \dots, N$$

它的龙格库塔解法过程⁽³⁾为:

$$y_{i,n+1} = y_{i,n} + \frac{h}{6} (K_{1i} + 2K_{2i} + 2K_{3i} + K_{4i}) \quad (19)$$

其中

$$K_{1i} = f_i(t_n, y_{1n}, y_{2n}, \dots, y_{Nn})$$

$$K_{2i} = f_i(t_n + h/2, y_{1n} + h/2K_{11}, y_{2n} + h/2K_{12}, \dots, y_{Nn} + h/2K_{N1})$$

$$K_{3i} = f_i(t_n + h/2, y_{1n} + h/2K_{12}, y_{2n} + h/2K_{22}, \dots, y_{Nn} + h/2K_{N2})$$

$$K_{4i} = f_i(t_n + h, y_{1n} + hK_{13}, y_{2n} + hK_{23}, \dots, y_{Nn} + hK_{N3})$$

式中 h 为步长, y_{in} 是第 i 个因变量 y_i 在第 n 点 $t_n = t_0 + nh$ 处的近似值。利用 $t = t_n$ 时 y_i 的值 y_{in} ($i = 1, 2, \dots, N$) 顺序计算 $K_{11}, K_{21}, \dots, K_{N1}, K_{12}, K_{22}, \dots, K_{N2}, K_{13}, K_{23}, \dots, K_{N3}, K_{14}, K_{24}, \dots, K_{N4}$, 代入(19)式,就可求出 $y_{1,n+1}, \dots, y_{N,n+1}$ 的近似值,并以此类推,即可算得不同时间因变量 y_1, y_2, \dots, y_N 的近似值,其中 $y_1, y_2, y_3, \dots, y_N$ 分别表示动脉、静脉、肺、心、脑、肾脏、肌肉、皮肤、脂肪、肝脏和胃肠道内药物浓度。

用表1中有关EB在250g大鼠体内的生理和生化参数分别代入微分方程中,即得到如下形式的微分方程组。

表 1 模拟函数曲线采用的生理和生化参数

| 组织器官 | 容积 (ml) | 血流速率 (ml/min) ^a | K _t ^b |
|------|---------|----------------------------|-----------------------------|
| 动脉血 | 6.8 | | |
| 静脉血 | 13.6 | (总量) | |
| 肺 | 1.2 | 44.5 | 1.12 |
| 心 | 1.0 | 4.2 | 1.12 |
| 脑 | 1.2 | 1.1 | 1.06 |
| 肾脏 | 2.0 | 11.4 | 1.48 |
| 肌肉 | 125.0 | 6.8 | 0.95 |
| 皮肤 | 43.7 | 4.5 | 1.15 |
| 脂肪 | 10.0 | 1.8 | 0.87 |
| 肝脏 | 11.0 | 14.7 | 1.45 |
| 胃肠道 | 11.1 | 12.0 | 0.68 |

a. 引自文献[4]和[5]

b. 组织中和血浆中分配系数引自文献[2]

$$\begin{aligned}
 dy_1/dt &= 44.5(y_3/1.12 - y_1)/6.8 \\
 dy_2/dt &= (4.2y_4/1.12 + 1.1y_6/1.06 \\
 &\quad + 11.4y_8/1.48 + 6.8y_7/0.95 + 4.5y_9/ \\
 &\quad 1.15 + 1.8y_{10}/0.87 + 14.7y_{11}/1.45 \\
 &\quad - 44.5y_2)/13.6 \\
 dy_3/dt &= 44.5(y_2 - y_3/1.12)/1.2 \\
 dy_4/dt &= 4.2(y_1 - y_4/1.12)/1.0 \\
 dy_5/dt &= 1.1(y_1 - y_5/1.06)/1.2 \\
 dy_6/dt &= 11.4(y_1 - y_6/1.48)/2.0 \\
 dy_7/dt &= 6.8(y_1 - y_7/0.95)/125 \\
 dy_8/dt &= 4.5(y_1 - y_8/1.15)/43.7 \\
 dy_9/dt &= 1.8(y_1 - y_9/0.87)/10.0 \\
 dy_{10}/dt &= \left[(14.7 - 12.0)y_1 + 12.0y_{11}/ \right. \\
 &\quad \left. 0.68 - 14.7y_{10}/1.45 \right. \\
 &\quad \left. - \frac{0.67 \times 0.124 \times 11.0y_{10}}{1.45 \times 0.378 \times 0.67y_{10}} \right] / 11.0 \\
 dy_{11}/dy &= 12(y_1 - y_{11}/0.68)/11.1
 \end{aligned}$$

上述问题的初始条件是 $t = 0$;

$$y_2 = \frac{5 \times 1000}{13.6 \times 165} \quad y_1 = y_3 = y_4 = \dots \dots$$

$= y_{11} = 0$ ，我们用龙格库塔方法编写

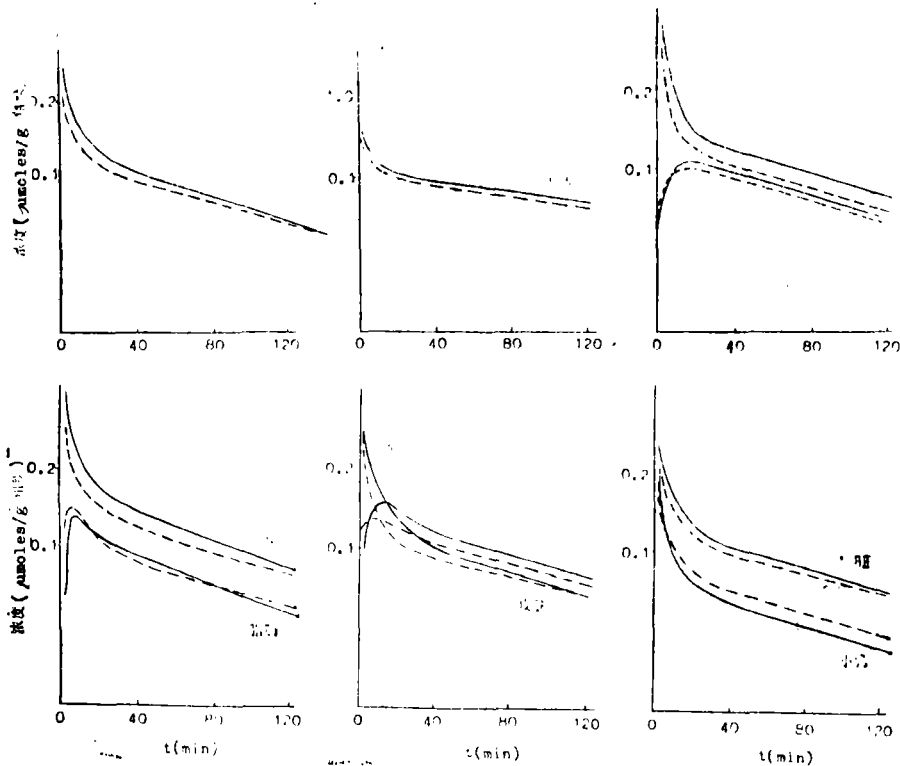


图 2 大鼠静脉注射邻乙氧基苯甲酰胺后组织中药物浓度-时间曲线

FORTRAN程序,在IBM-PC/XT机上实现对 y_1, y_2, \dots, y_{11} 的数值计算(采用步长 $h = 0.01\text{min}$, 时间范围在 $0 \sim 120\text{min}$)所得结果如图2所示。

讨 论

由图2可见,EB在250g大鼠的各个组织器官内药时曲线与文献² $D_2/T_c/RKM$ 计算结果进行比较,整个处置过程的趋势相一致。除胃肠道处,其它都比文献值略偏低。这可能是两种计算程序上的差异。EB在肺、肝脏、心、脑、肾脏、胃肠道内药物浓度变化与血浆中药物浓度变化相平行;而皮肤、肌肉和脂肪则先有上升过程,到达峰浓度后,再随血浆药物浓度下降而递降。故推测皮肤、肌肉和脂肪可能归属于外周室,其它组织归属于中央室。

在生理药代动力学模型中,动力学参数具有解剖学和生理学意义,确能真实地反映药物在机体内处置情形。基于这种模型在小动物体内获得足够资料后,按比例放大,预示药物在人体内处置动力学特性,取得成功的例子很多^(6,7)。本文只需要药物与机体有关的生理,生化以及热力学等参数,就可估算药物在机体内各组织中处置过程,这对于线性或非线性动力学特性的药物研究都将是适用的。

参 考 文 献

1. Himmelstein KJ and Lutz RJ. J Pharmacokin Biopharm 1979; 7:127
2. Lin JH, Sugiyama Y, Awazu S, et al. J Pharmacokin Biopharm 1982; 10:637
3. 李庆杨,王能超,易大义.数值分析.第二版.武汉.华中工学院出版社,1987;174
4. Dedrick RL, Zaharko DS and Lutz RJ. J Pharm Sci 1973; 62:882
5. Sasaki Y and Wagner HN. J Appl Physiol 1968; 30:879
6. Benowitz N, Forsyth RP, Melmon KL et al. Clin Pharmacol Ther. 1974; 16:87
7. Igari Y, Sugiyama Y, Sawada Y, et al. J Pharmacokin Biopharm 1983; 11:577

PHYSIOLOGICAL MODEL AND NUMERICAL INTEGRATING ALGORITHM

Li Beixin, Fei Zhaoming*, Huang Shengkai** and Liu Xiaodong**

(Department of Mathematics, *Department of
Microcomputer, **Department of Pharmacology)

The simultaneous differential equations on physiological pharmacokinetic model were solved by the Runge-Kutta method. Concentration-time profiles in tissues or organs of rat following iv 20 mg/kg ethoxybenzamine were simulated.

Key word Physiological pharmacokinetic model; Ethoxybenzamine; Runge-Kutta method