

丙泊酚生理药代动力学模型种间类推的应用

陈杭,王选,王强力(浙江大学生命科学院,杭州 310027)

摘要:目的 采用一个简单的类推方法,应用丙泊酚(异丙酚)生理药代动力学模型在羊、家兔和人之间进行类推。方法 简化并验证文献中已经建立的异丙酚的羊的生理药代动力学模型,采用体表面积近似比的方法,从羊的参数值计算得到家兔和人的模型参数值,仿真得到异丙酚的家兔和人的血药浓度,并将所得到的仿真结果与实验结果相比较。结果 仿真结果基本处于实验结果的误差范围之内。结论 利用此方法进行种间类推基本合理。

关键词:异丙酚;药代动力学;生理模型;种间类推

中图分类号:R969.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)01-0046-04

The Inter-Species Extrapolation of Propofol PBPK Model

CHEN Hang, WANG Xuan, WANG Qiang-li (College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To perform the extrapolation of a simplified propofol PBPK model among sheep, rabbit and man. **METHODS** A simple extrapolation method was proposed. The parameters of the model were extrapolated from sheep to rabbit and human with this method, and the simulated concentrations were compared with the measured. **RESULTS** The simulated concentrations tallied with those measured. **CONCLUSION** The method for extrapolation was rational.

KEY WORDS: propofol; pharmacokinetics; PBPK model; extrapolation

生理药物代谢动力学模型^[1-2] (Physiologically based pharmacokinetic model, PBPK model)是根据物种的解剖和生理知识而建立起来的,其模型由一系列代表器官或组织的房室组成,且房室按一定的顺序(如循环系统等)排列。根据模型的物质平衡方程组,利用计算机仿真即可得到各器官或组织的浓度情况。

理论上,由于 PBPK模型具有生理学基础,所以具有很多优点,其中之一就是种属间的类推。由于实际中药物的组织浓度-时间数据在类推种属(the scaled species)上不易或不能得到,比如人体组织的药物浓度等,而对测试种属(the test species)而言却较易得到,比如实验动物。由于种属间具有生物学相似性,则可以用在测试种属的数据而建立的 PBPK模型,将类推种属的生理参数值等代入到 PBPK模型中,即可推算出类推种属的药物分布情况。

笔者利用文献中已建立的羊的丙泊酚(异丙酚) PBPK模型,利用物种体面积的近似比值和物种间的剂量换算关系,进行种属间类推,预测异丙酚多次给药情况下在家兔体内的静脉血药浓度,以及人在恒定输液泵输注情况下动脉血药浓度,并将预测值与实验结果相比较。

1 模型简介

1.1 模型结构和数学方程

Upton等^[3-4]建立了一个六室的 PBPK模型,以描述羊异丙酚麻醉诱导的代谢和效应动力学。本研究对该模型进行简化,结果如图1所示。除肺外的身体其他组织被简化为

高、低两个不同的血流灌注组织,其中药物从高血流灌注组织清除,包括肝清除和肝外清除。

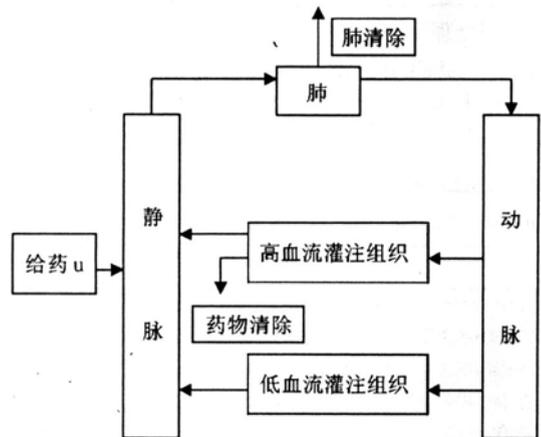


图1 异丙酚生理药代动力学模型总体框图

Fig 1 An overview of propofol PBPK model

假设药物在各房室是均匀分布的,则从某房室输出的血药浓度可视为和该房室的浓度相等,即有 $C_{art} = C_{lg}$ 等。相应的物质平衡方程如下:

$$\text{静脉: } V_v \frac{dC_v}{dt} = u + Q_f C_h + Q_l C_l - Q C_v$$

$$\text{肺: } V_{lg} \frac{dC_{lg}}{dt} = Q(C_v - C_{lg})$$

$$\text{肺对药物的摄取分数 } E_{lg} = \frac{1}{0.007C_v + 0.013} \quad (1)$$

$$C_{lg} = \frac{100 - E_{lg}}{100} C_{lgt}$$

动脉:动脉室在模型中只是一个虚房室,仅用于组成循环系统。

$$C_{art} = C_{lg}$$

$$\text{高血流灌注组织: } V_h \frac{dC_h}{dt} = Q_f C_{art} - Q_f C_h - C_l \cdot C_h$$

$$\text{低血流灌注组织: } V_l \frac{dC_l}{dt} = Q_f C_{art} - Q_f C_l$$

表 1 羊、家兔和人的 PBPK模型参数值

Tab 1 The parameters of PBPK models of sheep, rabbit and man

参数	参数含义	羊的值	家兔的值	人的值
W	各物种的参考体重	50kg	2kg	60kg
Q	心输出量	5.6 L/m in	0.22 L/m in	5.5 L/m in
V_V	静脉室的容积	0.255 L	0.030 L	0.288 L
V_{lg}	肺的表观分布容积	3.607 L	0.422 L	4.076 L
V_h	高血流灌注组织的分布容积	15.67 L	1.83 L	17.71 L
V_l	低血流灌注组织的分布容积	570 L	66.7 L	644 L
f_h	高灌注组织血流量占心输出量的分数	0.75	0.75	0.75
f_l	低灌注组织血流量占心输出量的分数	0.25	0.25	0.25
C_l	清除率	1.12 L/m in	0.23L/m in	0.6625L/m in
E_{lg}	肺部摄取分数	参见公式	参见公式	10%
ρ	血液药物浓度与血浆药物浓度比	1	1	1
V_V	静脉室的血药浓度	-	-	-
C_{lgt}	肺初始血药浓度	-	-	-
C_{lg}	肺最终血药浓度	-	-	-
C_h	高血流灌注组织的血药浓度	-	-	-
C_l	低血流灌注组织的血药浓度	-	-	-
C_{art}	动脉血药浓度	-	-	-
u	药物输注	-	-	-

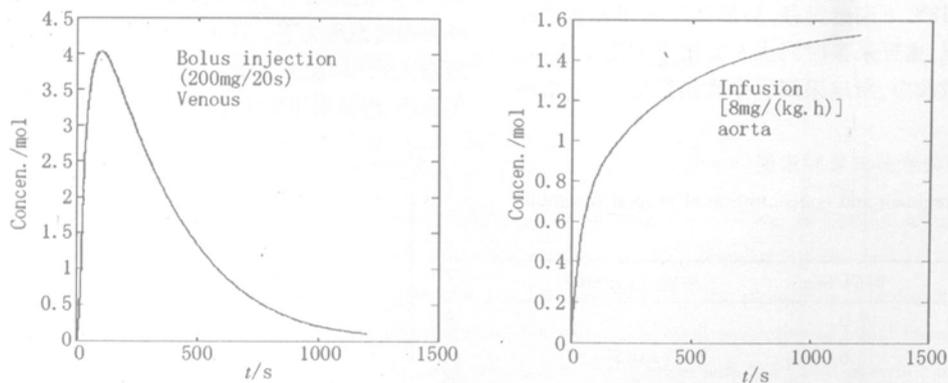


图 2 初始模型和简化模型仿真浓度对照图

Fig 2 The Comparisons of concentrations predicted by the initial model and the simplified model

左图为 20s内给药 200mg的团注所得的静脉血药浓度,右图以为以 8mg/(kg·h)恒定给药时所得动脉血药浓度。

The left one was the venous plasma concentrations with a bolus injection of 200mg over 20s. The right one was the arterial plasma concentrations with an infusion of 8mg/(kg·h).

2 模型类推

2.1 方法和参数值

以上公式中各参数所代表的意义及羊的参数值如表 1 所示。

1.2 模型验证

为了验证简化模型的可靠性,我们将羊的参数值代入公式,仿真得到简化模型的浓度,并与 Upton 等的初始模型所得相比较。由于模型数学公式较复杂,求解出解析值较为困难,因此,采用 Simulink 进行仿真,求解出数值解,所得结果如如图 2 所示。由图可以看出,初始模型和简化模型所得浓度曲线完全吻合,说明简化模型有效可靠。

对于另外种属来说,只要确定其相应的模型参数值,代入模型中,即可得到药物的分布情况,对于具有实际生理含

义的参数,比如心输出量 Q 等,可以参考教科书等确定。对于不实际生理含义不明确而拟合得到的参数, V_p , V_{kr} , V_h , V_l 则采用体形变异的方法确定。

目前采用的体形变异公式多是体重的函数。药物的给药剂量的确定有按体重计算和按体表面积两种方法,而按体表面积方法优于按体重,这说明按体表面积来计算的体形变异公式可能会优于按体重的公式。由于体表面积的准确计算较复杂,这里采用简化的方法。由于体重和体积都是三维,而表面积为二维的。根据体积和面积间的量纲关系,得到变异比例系数为 $k = (\sqrt[3]{W_2/W_1})^2$, 其中 W_2/W_1 为两物种的体重比。

从文献得到羊的体重为 50kg 家兔的体重定为 2kg 所有家兔和羊间的 k 为 $(\sqrt[3]{2/50})^2 = 0.117$ 。家兔的 V_p , V_{kr} , V_h , V_l 则由羊的值乘以 k 得到。

心输出量 Q : 心输出量从生理学实验的参考书中查得为 0.11L/kg 体重 /min, 故得到 2kg 家兔心输出量为 0.22L/min。

清除率 C_l : 小物种的单位体重的清除率比大物种要高,根据物种间的剂量换算关系,得到兔与羊的比值为 0.37/0.21, 故家兔的清除率为 $1.12 \times 0.117 \times 0.37 \div 0.21 = 0.23L/min$ 。

异丙酚的血液药物浓度 / 血浆药物浓度比 ρ 大约为 1^[5], 对于家兔也视为 1。

f_h 和 f_l 和羊的参数值一致。

同理,得到 60kg 人和羊间的类推系数为 $(\sqrt[3]{60/50})^2 = 1.1292$ 。人体的清除率为 $1.12 \times 1.1292 \times 0.11 \div 0.21 = 0.66L/min$ 。这是 E_{lung} 采用另一文献^[5] 中的值。

羊、家兔、人最终的模型参数值如表 1 所示。

2.2 实验数据

家兔的药代数据由实验得到。选取健康成年家兔 4 只, 体重 1.94~2.62kg。异丙酚家兔耳缘静脉注射给药后,并在另一侧耳缘静脉采集血样。所采集的血样马上进行离心,分离出血浆,并在 -18℃ 下进行保存,利用高效液相色谱法进行检测。给药情况、血样采集时间点及其浓度如表 2 所示。因为异丙酚的药效较短,所以采用了多次给药的方式,给药时间约为 1min。

表 2 家兔异丙酚的给药方案和浓度 ($n = 4 \bar{x} \pm s$)

Tab 2 The dose regimen and concentration of propofol in rabbits ($n = 4 \bar{x} \pm s$)

样品编号	时间 /min	浓度 /($\mu g/mL$)
给药 20mg	0	-
1	6	2.83 ± 0.27
2	12	1.11 ± 0.53
加药 20mg	18	-
3	24	3.09 ± 0.29
4	31.5	1.72 ± 0.37

人的药代数据由金胜威等人^[6]发表的文献得到,数据如表 3 所示。他们测量了异丙酚 8mg/(kg·h) 静脉恒定输注后,各个时段的动脉血浆浓度。

表 3 人体异丙酚给药后动脉血浆浓度 ($n = 8 \bar{x} \pm s$)

Tab 3 The concentration of propofol in man ($n = 8 \bar{x} \pm s$)

时间 /min	血浆 /($\mu g/mL$)
2.5	4.09 ± 1.41
5	4.52 ± 1.54
10	4.29 ± 1.95
20	4.13 ± 1.65
40	3.78 ± 1.50
60	3.42 ± 1.32

2.3 结果和分析

将表 1 中家兔的参数值代入模型,仿真得到浓度曲线如图 3 所示。图 3 中每个时间点上有一个点,中间点为平均值,其他两点为误差范围。由图中可以看见,仿真结果基本处于误差范围之内。因此,从总体而言,所类推得到的家兔模型参数值基本合理。

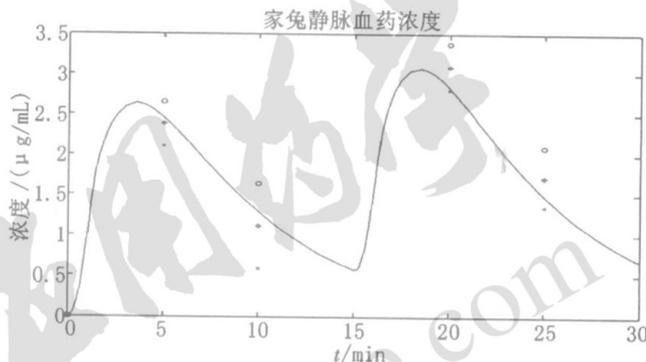


图 3 家兔实验结果和仿真结果对照图

Fig 3 The measured and simulated concentrations of propofol in rabbits

将表 1 中人的参数值代入模型,仿真得到浓度曲线如图 4 所示。由图 4 可以看出,稳态时的仿真曲线处于实验的误差范围之内,结果基本符合。这里模型中人的 E_{lung} 值最初选取和羊一样的方法,采用公式计算,结果仿真浓度处于实验结果误差范围之下。后来参考了 Upton 等人^[5] 的后续工作,选定人的 E_{lung} 为 10%。这说明采用这种类推方法对 E_{lung} 不合适,应该采用更精确的方法。

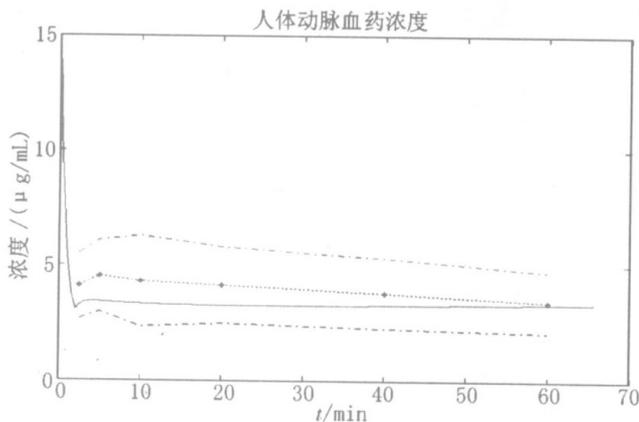


图 4 人实验结果和仿真结果对照图

Fig 4 The measured and simulated concentrations of propofol in man

4 结论

生理药代动力学模型相比于传统房室模型,因为增加了生理描述,具有更多的优点。但是模型需要较多的不能直接测量的“生理”参数,所以它的实际应用有所限制。本实验采用种属表面积近似比值的简单方法,从羊的参数值得到家兔和人的参数值,以多次给药和恒定输注两种给药方式,进行了异丙酚 PBPK模型种间类推的一个应用。这种类推方法相比于常规的体形变异公式,虽然精确性下降,但更为简单,对增加生理药代动力学模型的实用性具有一定的意义。

参考文献

- [1] CHEN XQ, ZHOU L, ZHOU XY. Research advancement of physiological pharmacokinetics[J]. J Southwest Univ Natil• Nat Sci Ed(西南民族学院学报·自然科学版), 2002, 28(3): 319-323.
- [2] NESTOROV I. Whole body pharmacokinetic models[J]. Clin

Pharmacokinet, 2003, 42(10): 883-908.

- [3] UPTON RN, LUDBROOK GL. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 1. Structure and estimation of variables[J]. Br J Anaesth, 1997, 79: 495-504.
- [4] UPTON RN, LUDBROOK GL. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements[J]. Br J Anaesth, 1997, 79: 505-513.
- [5] UPTON RN, LUDBROOK GL. A Physiologically Based, Recirculatory Model of the Kinetics and Dynamics of Propofol in Man [J]. Anesthesiology, 2005, 103: 344-352.
- [6] JIN SW, XU XZ, SHOU HY, *et al*. Relativity between plasma of propofol concentration and cerebrospinal fluid during propofol intravenous anesthesia in human[J]. J Wenzhou Med Coll(温州医学院学报), 2000, 30(4): 296-297.

收稿日期: 2006-05-11