

## 肾清除的全身前代谢的药动学灌注模型

黄圣凯、刘晓东<sup>1</sup> (南京药学院, 南京 210009)

**提要** 本文报道了一种药代动力学模型, 称之肾清除的全身前代谢的药动学灌注模型(或 RPPP 模型), 用于阐明药物经吸收前, 胃肠壁, 肝首过性代谢和肾清除的时间过程。推导的公式经统计矩分析, 估算出给药后在胃肠道, 胃肠壁和肝脏内等三个部位的代谢程度。并与未包括肾清除的全身前代谢的药动学灌注模型(PPP模型)进行了比较。

**关键词** 药物动力学; 灌注模型; 首过代谢; 前吸收代谢; 肠上皮代谢; 肝代谢; 肾

药物的生物利用度仅能表示药物吸收程度和速率的总体性质, 不能区分药物在胃肠道, 胃肠壁和肝脏的清除率。Colburn 等<sup>(1,2)</sup>建立了药动学灌注模型, (下称 PPP 模型)推导出有关公式, 可区分这些器官清除率的计算方法。考

1985年10月22日收稿 1986年3月3日修回

<sup>1</sup> 1987届研究生

虑到药物  $ig$  后, 除肝脏的首过代谢效应外, 肾脏也是药物的重要清除器官。本文将肾脏清除的影响包括进去, 建立了一种新的模型, 即肾清除的全身前代谢的药动学灌注模型(下称 RPPP 模型)。列出的数学方程, 采用统计矩理论, 作房室分析计算有关参数。

### 数学模型和公式推导

RPPP 模型见图 1 所示, 图中  $K_a$  为吸收速率常数;  $K_r$  在胃肠道内分解速率常数, 其他房室模型和生理解剖名称相一致。灌注进入肠肝系统的血流速率分别为  $Q_G$  和  $Q_L$ ; 而肾脏的血流速率为  $Q_K$ 。MCG, MCL 和 MCK 分别表示药物在胃肠壁, 肝脏和肾脏的清除率。C 和 V 表示相应房室的浓度和容积。该模型假设组织-

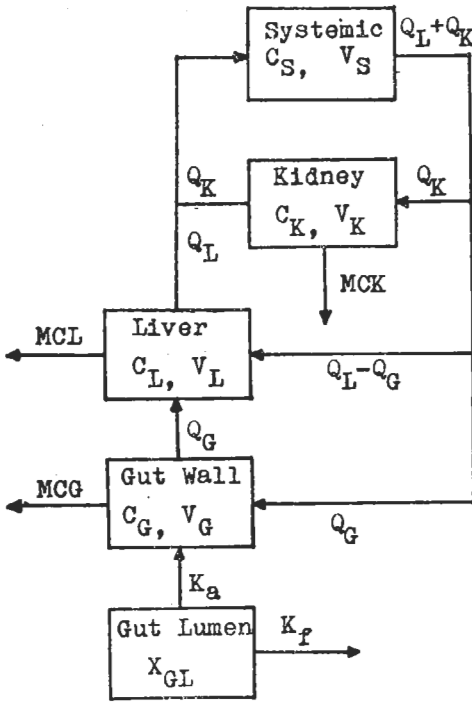


Fig 1. Pharmacokinetic perfusion model of pre-systemic metabolism with renal clearance (RPPP model). Pharmacokinetic model used to describe gut lumen, gut epithelial, hepatic metabolism and renal clearance. MCG, MCL and MCK represent intrinsic metabolic clearances in gut wall, liver and renal clearance respectively, whereas  $K_a$  and  $K_f$  are the apparent first-order absorption and gut floral metabolic rate constants.  $X$ ,  $C$ ,  $V$  and  $Q$  terms denote amount, concentration, compartment volumes and blood flows, respectively.

血液浓度比率是恒定的。且模拟 iv 给药法按一次快速静注；ig 给药法按一次进入胃肠道。

ig 和 iv 后，药物在各个器官内血药浓度变化率的微分方程分别描述和推导如下：

#### 1. 静注 iv 给药法

$$V_G dC_G/dt = Q_G C_S - (Q_G + MCG) C_G \quad [1]$$

$$V_L dC_L/dt = Q_G C_G + (Q_L - Q_G) C_S - (Q_L + MCL) C_L \quad [2]$$

$$V_K dC_K/dt = Q_K C_S - (Q_K + MCK) C_K \quad [3]$$

$$V_S dC_S/dt = Q_K C_K + Q_L C_L + \delta(t)D - (Q_K + Q_L) C_S \quad [4]$$

微分方程组的拉普拉斯氏(下称拉氏)变换，按定义  $\tilde{C}^{(s)}$ ,

$$\tilde{C} = Lf(t) = C(s) \quad [5]$$

$\tilde{C}$  指浓度的拉氏变换， $s$  为拉氏变数。

[4]式经拉氏变换后，解得  $\tilde{s}$  为，

$$C_s = D/F(s) \quad [6]$$

式中

$$F(s) = (V_S s + Q_K + Q_L) - \frac{Q_K^2}{V_K s + Q_K + MCK} - \frac{Q_L Q_G^2}{(V_L s + Q_L + MCL)(V_G s + Q_G + MCG)} - \frac{Q_L(Q_L - Q_G)}{V_L^2 s + Q_L + MCL} \quad [7]$$

于是，外周静脉血药浓度-时间曲线下面积 (AUCS)<sub>iv</sub> 有，

$$(AUCS)_{iv} = \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{C}_s = D/F(0) \quad [8]$$

其中，

$$F(0) = Q_L + RL - (Q_G F_G - Q_G + Q_L) F_L \quad [9]$$

各个器官的利用度： $F_G$ ,  $F_L$ ,  $F_K$  分别为胃肠壁，肝脏和肾脏利用度， $RL$  为肾清除率。

$$F_G = Q_G / (Q_G + MCG) \quad [10]$$

$$F_L = Q_L / (Q_L + MCL) \quad [11]$$

$$F_K = Q_K / (Q_K + MCK) \quad [12]$$

$$RL = Q_K(1 - F_K) \quad [13]$$

将[8]式整理后，得  $F(0)$ ，即，全身清除率  $Cl_s$

$$Cl_s = F(0) = D / (AUCS)_{iv} \quad [14]$$

$$RL = X_G^{\infty} / (AUCS)_{iv} \quad [15]$$

肠肝系统清除率为  $Cl_s - RL$  则

$$Cl_s - RL = Q_L - (Q_G F_G - Q_G + Q_L) F_L \quad [16]$$

由[1]式，胃肠壁药物浓度的拉氏变换，解得，

$$\tilde{C}_G = \frac{Q_G D}{(V_G s + Q_G + MCG) F(s)} \quad [17]$$

于是，iv 后，门静脉血药浓度-时间曲线下面积，有

$$(AUCG)_{iv} = \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{C}_G = F_G D / F(0) \quad [18]$$

[18]和[8]式之商，得

$$\frac{(AUCG)_{iv}}{(AUCS)_{iv}} = F_G = \frac{Q_G}{Q_G + MCG} \quad [19]$$

[19]式中看出两种曲线下面积比可求算  $F_G$  值；

此外, 该式尚可算出 MCG

$$\text{MCG} = Q_0 \left[ \frac{(\text{AUCS})_{iv}}{(\text{AUCG})_{iv}} - 1 \right] \quad [20]$$

## 2. 胃肠道 ig 给药法

$$dX_{GL}/dt = -(K_a + K_f)X_{GL} \quad [21]$$

$$V_0 dC_0/dt = K_a D e^{-(K_a + K_f)t} + Q_0 C_s - (Q_0 + \text{MCG})C_0 \quad [22]$$

$$\tilde{C}_s = \frac{K_a Q_0 Q_L D}{(S + K_a + K_f)(V_L S + Q_L + \text{MCL})(V_0 S + Q_0 + \text{MCG})F(s)} \quad [26]$$

F(s)定义见[7]式

外周静脉血药浓度-时间曲线下面积 (AUCS)<sub>ig</sub>,

$$(\text{AUCS})_{ig} = \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{C}_s = F' F_0 F_L D / F(0) \quad [27]$$

F' 指吸收进入胃肠壁的分率, 尚可定义,

$$F' = K_a / (K_a + K_f) \quad [28]$$

由[22]式, 经拉氏变换, 得  $\tilde{C}_0$

$$\tilde{C}_0 = \frac{K_a D}{(S + K_a + K_f)(V_0 S + Q_0 + \text{MCG})} + \frac{Q_0 \tilde{C}_s}{V_0 S + Q_0 + \text{MCG}} \quad [29]$$

门静脉内血药浓度-时间曲线下面积 (AUCG)<sub>ig</sub>

$$(\text{AUCG})_{ig} = \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{C}_0 = \frac{K_a D}{(K_a + K_f)(Q_0 + \text{MCG})} + \frac{Q_0 (\text{AUCS})_{ig}}{Q_0 + \text{MCG}} \quad [30]$$

或

$$(\text{AUCG})_{ig} = \frac{F' D}{Q_0 + \text{MCG}} + F_0 (\text{AUCS})_{ig} \quad [31]$$

移项后, 可算出 F' 值

$$F' = \frac{Q_0}{F_0 D} [(\text{AUCG})_{ig} - F_0 (\text{AUCS})_{ig}] \quad [32]$$

[32]式尚可简写成,

$$(\text{AUCG})_{ig} = \frac{F' F_0 D}{Q_0 F(0)} [F(0) + Q_0 F_0 F_L] \quad [33]$$

于是, [33]和[27]式之商

$$\frac{(\text{AUCG})_{ig}}{(\text{AUCS})_{ig}} = \frac{1}{Q_0 F_L} [Q_L + \text{RL} + F_L(Q_0 - Q_L)] \quad [34]$$

由[34]式看出 RL 测得后, F<sub>L</sub> 即可算出

$$V_L dC_L/dt = Q_0 C_0 + (Q_L - Q_0)C_s - (Q_L + \text{MCL})C_L \quad [23]$$

$$V_K dC_K/dt = Q_K C_s - (Q_K + \text{MCK})C_K \quad [24]$$

$$V_S dC_S/dt = Q_K C_K + Q_L C_L - (Q_K + Q_L)C_S \quad [25]$$

[21]在[25]式经拉氏变换后, 解出 ig 后外周静脉内血药浓度  $\tilde{C}_s$

F<sub>L</sub> 计算可通过生物利用度 F

$$F = \frac{(\text{AUCS})_{ig}}{(\text{AUCS})_{iv}} \quad [35]$$

且将[27]和[8]式代入[35]式, 经简化, 得

$$F = F' F_0 F_L \quad [36]$$

由上式估算出 F<sub>L</sub> 值

$$F_L = F / F' F_0 \quad [37]$$

从而, 可分别估算出, 药物口服后, 各器官的清除率分数值: 胃肠道 f<sub>1</sub>, 胃肠壁 f<sub>2</sub>, 肝脏 f<sub>3</sub>,

$$f_1 = 1 - F' \quad [38]$$

$$f_2 = (1 - F_0)F' \quad [39]$$

$$f_3 = (1 - F_L)(1 - f_1 - f_2) \quad [40]$$

至于 K<sub>a</sub> 和 K<sub>f</sub> 估算, 仍可采用统计矩的非房室分析得出。有关公式为

$$K_a = \frac{F'}{\text{MRT}_{ig} - \text{MRT}_{iv} - \frac{V_L}{Q_L + \text{MCL}} - \frac{V_0}{Q_0 + \text{MCG}}} \quad [41]$$

$$K_f = \frac{1 - F'}{\text{MRT}_{ig} - \text{MRT}_{iv} - \frac{V_L}{Q_L + \text{MCL}} - \frac{V_0}{Q_0 + \text{MCG}}} \quad [42]$$

MRT<sub>ig</sub> 和 MRT<sub>iv</sub> 分别为 ig 和 iv 后平均驻留时间。

## 结果和讨论

ig 后, 体内药物消除, 除全身前代谢外, 尚须考虑到肾清除。RPPP 模型引进代表肾清除的肾脏房室, 采用非房室模型分析, 推导的公式, 根据外周静脉和门静脉血药浓度-时间数据, 可算出各种情况下的动力学参数。从而可分别算出, 胃肠道, 胃肠壁和肝脏清除的分数值。有关模拟数据计算参数的结果见表 1 所示。例如: 由 № 14(表 1)中数据算得: 胃肠

Tab 1. Area under the drug concentration curves for time  $0 \rightarrow \infty$  in portal or peripheral vein blood, total amount of drugs in urine as well as calculated absorption and metabolism parameters after intravenous injection and intragastric gavage during various conditions of metabolism clearance.

Case No	iv administration				ig administration			Calculated constants					
	(AUCG) <sub>iv</sub>	(AUCS) <sub>iv</sub>	(X <sub>u</sub> <sup>∞</sup> ) <sub>iv</sub>	MRT <sub>iv</sub>	(AUCG) <sub>ig</sub>	(AUCS) <sub>ig</sub>	MRT <sub>ig</sub>	F'	K <sub>a</sub>	K <sub>r</sub>	MCL	MCG	RL
1	2478	2478	9639	18.59	3322	1883	27.08	1.000	0.139	0.000	5.49	0.00	3.89
2	2478	2478	9639	18.59	2690	1525	23.84	0.810	0.205	0.048	5.49	0.00	3.89
3	2478	2478	9639	18.59	2159	1224	23.65	0.650	0.173	0.093	5.49	0.00	3.89
4	2478	2478	9639	18.59	1163	659	23.38	0.350	0.054	0.100	5.49	0.00	3.89
5	908	1235	9262	9.26	1481	576	17.47	0.999	0.139	0.000	10.00	5.00	7.50
6	908	1235	9262	9.26	1200	466	14.23	0.810	0.205	0.048	10.00	5.00	7.50
7	908	1235	9262	9.26	963	374	14.04	0.650	0.173	0.093	10.04	5.00	7.50
8	908	1235	9262	9.26	518	202	16.77	0.349	0.054	0.100	9.91	5.00	7.50
9	821	1642	0	13.32	924	410	20.26	0.999	0.139	0.000	17.40	13.90	0.00
10	821	1642	0	13.32	748	332	17.01	0.809	0.204	0.048	17.40	13.90	0.00
11	821	1642	0	13.32	601	266	16.82	0.650	0.173	0.093	17.54	13.90	0.00
12	821	1642	0	13.32	324	144	19.56	0.350	0.054	0.100	17.33	13.90	0.00
13	908	1235	2000	9.26	777	122	14.43	0.650	0.173	0.048	66.65	5.00	1.62
14	908	1235	6000	9.26	880	261	14.65	0.650	0.173	0.048	21.97	5.00	4.86
15	908	1235	10000	9.26	981	400	14.84	0.649	0.173	0.048	8.26	5.00	8.10
16	908	1235	14000	9.26	1083	539	15.02	0.649	0.173	0.048	1.64	5.00	11.33

a.  $Q_L = 17.4$  ml/min,  $Q_G = 13.9$  ml/min,  $V_G = 10$  ml,  $V_L = 13.4$  ml, Dose = 20 000 units

b.  $F'$  from equation 32;  $K_a$  and  $K_r$  from equations 41 and 42 respectively, MCL from equation 11; MCG from equation 20

道, 胃肠壁和肝脏清除分数值  $f_1$ ,  $f_2$  和  $f_3$  分别为 0.35, 0.172 和 0.267.

$$\frac{(AUCG)_{ig}}{(AUCS)_{ig}} = \frac{Q_G + MCL}{Q_G} \quad [44]$$

RPPP 模型推导的公式概括 Colburn 的 PPP 模型公式涵意. 例如不考虑肾清除率, 设定  $RL = 0$  时, 则[34]式将改写成,

则

$$MCL = Q_G \left[ \frac{(AUCG)_{ig}}{(AUCS)_{ig}} - 1 \right] \quad [45]$$

$$\frac{(AUCG)_{ig}}{(AUCS)_{ig}} = \frac{1}{Q_G F_L} [Q_L + F(Q_G - Q_L)] \quad [43]$$

化简得,

又由[20]式给出

$$MCG = Q_G \left[ \frac{(AUCS)_{iv}}{(AUCG)_{iv}} - 1 \right] \quad [20]$$

Tab 2. Comparison of gut and hepatic availabilities estimated by different models as well as relative errors\*

Case No	RPPP model		PPP model		Relative error		Fraction of renal clearance
	F'	F <sub>L</sub>	F'	F <sub>L</sub>	$\Delta F'/F'$	$\Delta F_L/F_L$	
13	0.650	0.207	0.711	0.189	9.38%	- 8.69%	10%
14	0.650	0.442	0.833	0.345	28.15%	- 21.94%	30%
15	0.650	0.678	0.952	0.463	46.46%	- 31.71%	50%
16	0.650	0.914	1.070	0.554	64.62%	- 39.39%	70%

\* caused by the presence of renal clearance using PPP model,

表明, 在该条件下, 将 RPPP 模型简化成 [20]和[45]式, 与 Colburn 报导的 PPP 模型公式完全一致, 显示本方法计算既符合生理性实际情况, 又具有普遍意义。

为了阐明未考虑肾清除房室的 PPP 模型对实验数据分析造成的偏差的估价, 取用表 1 中不同程度肾清除 RL 的一组数据 № 13-16 进行模拟分析, 由表 2 看出, 按 PPP 模型忽视肾清除率, 估算结果显示误差, 其误差程度随着肾清除率增加而递增。

采用文献<sup>(4)</sup>中数据。按剂量 2 mg/kg 非那西丁给予大鼠后, 估算出  $(AUCS)_{iv} = 174 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ;  $(AUCG)_{iv} = 143 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ;  $(AUCG)_{ig} = 90.9 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ;  $(AUCS)_{ig} = 78.6 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$  按[19]和[32]式估算得,  $F_G =$

0.82 和  $F' = 0.618$ , 其结果与文献<sup>(2)</sup>估算的完全一致。

### 参 考 文 献

- 1 Colburn WA, Gibaldi M. Pharmacokinetic model of presystemic metabolism. *Drug Metab Dispos* 1978; 6 : 193
- 2 Colburn WA. A pharmacokinetic model to differentiate preabsorptive, gut epithelial and hepatic first-pass metabolism. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1979; 7 : 407
- 3 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. *Ibid* 1978; 6 : 547
- 4 Welch RM, Hughes CR, Deangelis RL. Effect of 3-methylcholanthrene pretreatment on the bioavailability of phenacetin in the rats. *Drug Metab Dispos* 1976; 4 : 402

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Mar; 8 (2) : 180-184

## Pharmacokinetic perfusion model of presystemic metabolism with renal clearance

HUANG Sheng-Kai, LIU Xiao-Dong

(Dept Pharmacology, Nanjing College of Pharmacy, Nanjing 210009)

**ABSTRACT** A pharmacokinetic perfusion model of presystemic metabolism with renal clearance (RPPP model) has been developed to describe the time course of drugs that are subject to preabsorptive, intestinal epithelial, hepatic first-pass metabolism and renal clearance. Equations are derived and solved using statistic moment analysis to estimate the metabolized fractions of the adminis-

tered dose in each of the three sites. The model is compared with a pharmacokinetic perfusion model of presystemic metabolism without consideration of renal clearance.

**KEY WORDS** pharmacokinetics; perfusion model; first-pass metabolism; preabsorptive metabolism; gut epithelial metabolism; hepatic metabolism; kidney