

345-348

生理药动学模型中组织-血液药物浓度分配系数 R 值的估算

丁勇、黄大凯、罗建平 (南京医学院医用数学教研室, 南京 210029, 中国)

Evaluation of the tissue-to-blood partition coefficient R for physiological pharmacokinetic models

DING Yong, HUANG Da-Kuang, LUO Jian-Ping (Nanjing Medical College, Department of Biomathematics, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT The tissue-to-blood partition coefficient R , fraction of drug unbound in blood f_B and intrinsic clearance of elimination organ/tissue Cl'_L are important parameters used in physiological pharmacokinetic models. Simple equations to evaluate R by AUC were derived in this paper for single bolus iv, the tissue-to-blood partition coefficient of nonelimination organ/tissue was exactly the ratio of AUC between tissue and blood, those equations were examined by the experimental data of rats following iv ethoxybenzamide $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, and compared with other methods. Equations to evaluate $f_B Cl'_L$ and other parameters were also given for linear elimination model.

KEY WORDS pharmacokinetics; tissue distribution; benzamides

摘要 组织-血液药物浓度分配系数 R 、血液中的游离药物分数 f_B 和消除器官的内在清除率 Cl'_L 是生理药动学模型中的主要参数。本文给出了利用一次 iv 后的 AUC 数据即可估计 R 值的简便公式, 对于非消除器官, 组织-血液药物浓度分配系数即为其 AUC 之比。对于线性消除模型, 还给出了估计 $f_B Cl'_L$ 以及其它参数的简便公式。

关键词 药物动力学; 组织分布; 苯甲酰胺类

生理药动学模型能反映药物在各组织器官内的分布状况, 其动力学参数又有较实际的生理学意义, 因此该模型的应用与研究日益广泛。该模型主要参数有: 组织-血液药物浓度分配系数 R 、血液中的游离药物分数 f_B

和消除器官的内在清除率 Cl'_L 。这些参数不仅反映了药物在体内的分布状况和消除规律, 还可使我们了解血药浓度在体内的动态变化过程。本文用一次 iv 后的血药浓度-时间曲线下的面积 AUC, 导出了较简便估计 R 值公式, 并用大鼠一次 iv $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 邻乙氧基苯甲酰胺(ethoxybenzamide, 简称 EB)的实验数据进行了验证。对线性消除模型, 还给出了其它参数的估计公式。

分配系数的估计 一个生理药动学模型由若干个组织器官组成, Fig 1 是一个简化的示范模型, 每一个组织器官都可用一个物质(药量)平衡的微分方程来表征药物的流入、流出、积蓄和消除, 一般假定:

1 每一组织器官中的药物浓度在任一时刻都是动态平衡的, 即为一充分搅拌模型(well-stirred compartment)。

2 药物分布到各机体的速率是受到血流流速限制的(flow limited)。

3 除酶促反应外, 所有过程都是线性的。

4 组织-血液药物浓度分配系数 R 不依赖于浓度和时间。

在上述假定下, 药物在各组织器官中的浓度变化速率按其基本处置特征可分为⁽¹⁾

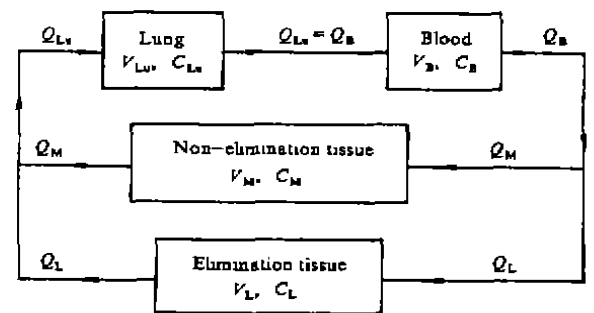


Fig 1. A simple physiological pharmacokinetic model.

Received 1991 Aug 15

Accepted 1992 Mar 10

血液室:

$$V_B dC_B / dt = Q_{Lu} C_{Lu} / R_{Lu} - Q_B C_B \quad [1]$$

肺:

$$V_{Lu} dC_{Lu} / dt = \Sigma Q_M C_M / R_M + \Sigma Q_L C_L / R_L - Q_{Lu} C_{Lu} / R_{Lu} \quad [2]$$

非消除器官:

$$V_M dC_M / dt = Q_M C_B - Q_M C_M / R_M \quad [3]$$

消除器官: 按线性和非线性消除有不同的方程, 此处不需要这些方程, 故从略。

上述 C、V 和 Q 分别代表组织器官的药物浓度、分布容积和血流速率; 下标 B、Lu、M 和 L 分别代表血液室、肺、非消除器官和消除器官。

假定一次 iv 剂量 D 后, 药物瞬即进入血液室, 得到初始浓度 $C_B(0) = D / V_B$, 而其余组织器官的初始浓度为 0; 另一方面对任一组织器官显然有: 当 $t \rightarrow +\infty$ 时, $C \rightarrow 0$ 。

在上述条件下, 分别对[1]~[3]式的两端对 t 从 0 到 $+\infty$ 积分, 并记 $AUC = \int_0^{+\infty} C dt$, 即血药浓度—时间曲线下的面积, 可得

$$-D = V_B(0 - D / V_B) = Q_{Lu}(AUC)_{Lu} / R_{Lu} - Q_B(AUC)_B \quad [4]$$

$$\Sigma Q_M(AUC)_M / R_M + \Sigma Q_L(AUC)_L / R_L - Q_{Lu}(AUC)_{Lu} / R_{Lu} = 0 \quad [5]$$

$$Q_M(AUC)_B - Q_M(AUC)_M / R_M = 0 \quad [6]$$

由[6]式、[4]式可得

$$R_M = (AUC)_M / (AUC)_B \quad [7]$$

$$R_{Lu} = (AUC)_{Lu} / [(AUC)_B - D / Q_{Lu}] \quad [8]$$

注意到 $Q_{Lu} = Q_B = \Sigma Q_M + \Sigma Q_L$, 将[7]式、[8]式代入[5]式可知

$$D = \Sigma Q_L [(AUC)_B - (AUC)_L / R_L]$$

当药物主要经一个消除器官消除时(例如由肝脏消除), 上式中 Σ 只有一项, 故可解出

$$R_L = (AUC)_L / [(AUC)_B - D / Q_L] \quad [9]$$

当有两个或两个以上消除器官时(例如药物清除经肝脏和肾脏进行), 在[2]式两端对 t 从 t_i 到 t_{i+1} 积分并整理可得

$$\Sigma Q_L \Delta(AUC)_L / R_L = Q_{Lu} \Delta(AUC)_{Lu} / R_{Lu}$$

$$+ V_{Lu} [C_{Lu}(t_{i+1}) - C_{Lu}(t_i)] - \Sigma Q_M \Delta(AUC)_M / R_M \quad [10]$$

其中 $\Delta(AUC)_i = \int_{t_i}^{t_{i+1}} C dt$, 即 t_i 到 t_{i+1} 这一段血药浓度—时间曲线下的面积。

由一次给药后的数据, R_M 和 R_{Lu} 可由[7]式和[8]式求出, 当各 Q 及 V_{Lu} 已知时(可从有关文献查出), [10]式右端为已知数, 而左端为仅含未知数 R_L 的线性表达式, 故可用解线性方程组的最小二乘法将其求出。

如果在生理药动学模型中, 不考虑心脏器官(在 Fig 1 中略去心脏这一部位), 参照 Fig 1 可知, 对于非消除器官, 血药浓度变化方程仍如[3]式所示, 故[7]式仍成立; 对于血液室, 血药浓度方程改变为

$$V_B dC_B / dt = \Sigma Q_M C_M / R_M + \Sigma Q_L C_L / R_L - Q_B C_B$$

类似于[4]式可得

$$-D = V_B(0 - D / V_B) = \Sigma Q_M(AUC)_M / R_M + \Sigma Q_L(AUC)_L / R_L - Q_B(AUC)_B$$

注意到 $Q_B = \Sigma Q_M + \Sigma Q_L$, 将[7]式代入有

$$-D = \Sigma Q_L(AUC)_L / R_L - (AUC)_B \Sigma Q_L$$

当药物经一个消除器官消除时, 从上式仍可得[9]式, 由此可见, 无论何种情况, [7]式、[9]式总是成立的。

实验数据的验证 实验研究表明⁽²⁾, 大鼠 iv EB 后, 主要经肝脏消除, 我们用 6 只大鼠 iv 20 mg · kg⁻¹ EB 的实验平均数据对本文推导的公式进行验证。取 $Q_L = 14.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $Q_{Lu} = 44.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ^(3,4), $(AUC)_B$ 的估计由原文献(2) iv 剂量 $D = 121.1 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ (即 20 mg · kg⁻¹) 和 6 只大鼠平均清除率 $Cl = 7.11 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 按 $AUC = D \cdot Cl^{-1} = 17.03 \mu\text{mol} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ 得到, 其余组织器官 AUC 的估计, 0~90 min 的 AUC 按梯形法求出, 尾部面积按 C_z / λ 求出, 此处 C_z 为 90 min 的血药浓度, λ 为 30、60 和 90 min 的对数浓度—时间直线的斜率(取正值), 再按[8]式、[9]式和[7]式分别得到肺、肝脏和其它消

Tab 1. R values calculated by different equations.

Equation	[7-9]	[11, 12]	[13, 14]
Liver	1.69	1.59	1.59
Kidney	1.44	1.26	1.30
Brain	1.06	0.95	0.90
Lung	0.92	1.00	0.84
Heart	0.94	1.12	0.92
Muscle	1.00	0.81	0.66
Skin	0.77	1.07	0.95
Adipose tissue	0.66	0.80	0.68
Small intestine	0.67	0.62	0.52

除器官的 R 值, 见 Tab 1 中第一列(方法 I, 公式[7-9]).

文献(3)讨论了另外两种估计 R 值的方法, 一是利用稳态血药浓度数据, 其计算公式为

$$\text{非消除器官: } R_M = C_{M, ss} / C_{B, ss} \quad [11]$$

$$\text{消除器官: } R_L = (C_{L, ss} / C_{B, ss}) \cdot (Q_L + f_B C'_{L'}) / Q_L \quad [12]$$

此时得到的 R 均值见 Tab 1 中第二列(方法 II, 公式[11, 12]). 另一种是利用一次 iv 后的数据, 其计算公式为

$$\text{非消除器官: } R_M = (Q_M C_{M, z} / C_{B, z}) \cdot (Q_M + \lambda V_M C_{M, z} / C_{B, z})^{-1} \quad [13]$$

$$\text{消除器官: } R_L = (C_{L, z} / C_{B, z}) (Q_L + f_B C'_{L'}) \cdot (Q_L + \lambda V_L C_{L, z} / C_{B, z})^{-1} \quad [14]$$

此时得到的 R 均值见 Tab 1 中第三列(方法 III, 公式[13, 14]).

上面四个公式中, λ 为对数血药浓度—时间尾端指数段的斜率(取正值), 下标 ss 表示稳态, $C_{B, z}$ 和 $C_{L, z}$ 分别表示各器官最后一点测得的药物浓度数据, 其余参数已有说明.

统计分析(配对 t 检验)结果表明: 用本文方法得到 R 值与另两种方法得到的结果均无显著性差异(都有 $P > 0.05$), 从而说明本文的方法用以估计 R 值是可行的.

线性模型中其余参数的估计 当药物经消除器官线性消除时, 消除器官的血药浓度变

化方程为⁽¹⁾

$$V_L dC_L / dt = Q_L (C_B - C_L / R_L) - f_B C'_{L'} / R_L \quad [15]$$

仿[3]式, 两端积分可得

$$Q_L [(AUC)_B - (AUC)_L / R_L] - f_B C'_{L'} (AUC)_L / R_L = 0$$

从而有

$$f_B C'_{L'} = Q_L [(AUC)_B R_L - (AUC)_L] / (AUC)_L \quad [16]$$

利用消除器官中游离药物分数 $f_L = f_B / R_L$ 可知

$$f_L C'_{L'} = Q_L [(AUC)_B / (AUC)_L - 1 / R_L] \quad [17]$$

由统计矩理论, 呈线性消除的药物在某一器官内的利用度 F 和平均滞留时间 MRT 分别为⁽⁵⁾

$$F = Q / (Q + f_B C'_{L'}) \quad [18]$$

$$MRT = RV / (Q + f_B C'_{L'}) \quad [19]$$

对非消除器官有 $f_B C'_{L'} = 0$

平均滞留时间包括两部分:

$$\text{平均分布时间 } MRT_d = RV / Q \quad [20]$$

$$\text{平均消除时间 } MRT_{el} = RV / f_B C'_{L'} \quad [21]$$

利用一次给药后的数据, 按面积估算法可求出 AUC, 按本文前述的方法由 AUC 可求出 R, 再由[16]式可求出 $f_B C'_{L'}$, 从而 F, MRT, MRT_d 以及 MRT_{el} 均可求出(公式[18]-[21]).

特别当药物经一个消除器官消除时, 我们还可进一步得到如下结果:

将[9]式代入[17]式可得

$$f_B C'_{L'} = D / (AUC)_L \quad [22]$$

这与一般的清除率 Cl 概念是一致的, 即清除率等于给药剂量 D 与其 AUC 之比.

血液中的药物清除率 Cl_B 可定义为 $D / (AUC)_B$ ⁽¹⁾, 将[9]式代入[16]式可解出

$$f_B C'_{L'} = D / (AUC)_B - D / Q_L$$

从而有

$$Cl_B = D / (AUC)_B = Q_L f_B C'_{L'} / (Q_L + f_B C'_{L'}) \quad [23]$$

该式与 Wilkinson 和 Sand 提出的清除率表达

式是一致的⁽¹⁾。

将[9]和[16]式分别代入[18]-[21]式可得

$$F = 1 - D / [Q_L(AUC)_B]$$

$$MRT = V_L(AUC)_L / [Q_L(AUC)_B]$$

$$MRT_d = V_L(AUC)_L / [Q_L(AUC)_B - D]$$

$$MRT_{cl} = V_L(AUC)_L / D$$

即利用 AUC 便可求出这些参数。

DISCUSSION

AUC 是药动学中一个较可靠的参数指标, 由于 Q 、 V 一般可从文献查出, 故本文方法表明, 只需一次给药后的测出各有关器官的 AUC, 即可解决以下参数的估计问题: 无论是包括心脏器官还是不包括该器官的模型, 无论是线性消除模型还是非线性消除模型, 分配系数 R 的估算问题已解决; 对于线性消除模型, 所有的参数估算问题都已解决。

对于非消除器官, 公式[7]简便明确, 组织—血液药物浓度之比即为它们的 AUC 之比, 对于消除器官, 公式[9]表明, 除非 D/Q_L 远小于 $(AUC)_B$, 其 AUC 之比才接近 R 值, 否则总有 $R_L > (AUC)_L / (AUC)_B$ 。

三种方法比较, 我们知道在线性条件下, 稳态血药浓度可利用一次给药后的 AUC 来估计, $C_{ss} = AUC / \tau$, τ 为给药间隔时间, 从而对于非线性消除器官 R 值的估计, [7]式与[11]式是完全一致的, 这说明方法 II 是本文方法在线性条件下的特例; [7]式与[13]式比

较, [13]式需知道 Q_M 与 V_M 才能估计 R 值, 而[7]式无需知道这两个参数即可估计 R 值。对于消除器官 R 值的估计, 无论是[12]式还是[14]式, 都需知道 $f_B C'_{L}$ 才能求出 R 值, 而在实际问题中, 该参数往往并不知道, 从而给 R 值的估计带来困难, 而[9]式或[10]式无需知道该参数即可估计 R 值, 而且在线性条件下还可进一步估计 $f_B C'_{L}$ 以及其它参数(公式[18]-[21])。从前述公式推导可知, 本文估计 R 值的方法与药物消除呈线性还是非线性无关, 从而更有普遍性。

综上所述, 本文给出的方法, 公式意义明确, 简单易记, 适用性广, 用较少的信息量即可得到较可靠的结果。

REFERENCES

- 1 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 1982 : 355-82.
- 2 Lin JH, Hayashi M, Awazu S, Hanano M. Correlation between *in vitro* and *in vivo* drug metabolism rate: oxidation of ethoxybenzamide in rat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6 : 327-37.
- 3 Lin JH, Sugiyama Y, Awazu S, Hanano M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the tissue-to-blood partition coefficient for physiological pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Biopharm* 1982; 10 : 637-47.
- 4 Lin JH, Sugiyama Y, Awazu S, Hanano M. Physiological pharmacokinetics of ethoxybenzamide based on biochemical data obtained *in vitro* as well as on physiological data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1982; 10 : 649-61.
- 5 Huang SK, Li YX. Application of statistical moments in physiological pharmacokinetic models. *J Mathem Med* 1989; 2 : 4-10.

XIIIth International Congress of Pharmacology
1994 Jul 24-30
Montréal, Canada

Please contact XIIIth International Congress of Pharmacology,
National Research Council Canada,
Conference Services, Montréal Road,
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6