

# 生理药代动力学模型的特征及其国内外研究进展

董宇\*, 赵兰英, 吴萍, 王阶

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 介绍生理药代动力学(PBPK)模型的特征及其研究现状。通过 Pubmed 检索工具, 查询国内外相关文献 21 篇, 对 PBPK 模型的构建、模型特征和应用现状进行了文献整理和分析。目前 PBPK 模型已经广泛应用于有毒化合物的安全性评价、药物代谢过程研究、代谢酶和转运蛋白对药物代谢的影响、药物-药物相互作用以及新药的研发过程等研究之中。尽管 PBPK 模型有很多优势, 获得了令人鼓舞的评价结果, 但其构建需要数学和计算机的支持以及系统生物学、药物化学、药理学和数学、统计学等多学科专业人员合作, 做进一步的探索和完善。

**[关键词]** 生理药代动力学; 药物相互作用; 生理药代动力学/药理学

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0247-04

## Characteristics and Research Progress of Physiologically Based Pharmacokinetic Model

DONG Yu\*, ZHAO Lan-ying, WU Ping, WANG Jie

(Institute of Chinese Materia Medica, Guang'anmen Hospital, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** Introduce the characteristic and research status for physiologically based pharmacokinetic model (PBPK). This article systemized and analysed the construction, features and application status of the PBPK model by reference 21 literatures from Pubmed. Currently, PBPK model has been widely used in the safety evaluation of toxic compounds, drug metabolism research, the influence of the drug by the enzymes and transport proteins, drug-drug interaction, and the research and development of new drugs. Although PBPK model has many advantages, and won the most encouraged evaluate results, but it need support of mathematics and computers, and cooperate of a multidisciplinary professionals, which including systems biology, medicine chemistry, pharmacology and statistic, etc, to further exploration and perfect.

**[Key words]** PBPK model; drug-drug interaction; PBPK/PD

生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型是根据生理学、生物化学和解剖学等知识, 模拟机体循环系统的血液流向将机体各组织或器官相互联结, 并遵循质量平衡(mass balance)原理进行药物在体内的代谢过程<sup>[1]</sup>。PBPK 模型的概念是由 Theorell 在 1937 年提出的, 19

世纪 60 年代后逐步发展起来。20 世纪 90 年代后期, 随着计算机技术的发展, 为 PBPK 模型的发展和实践提供了有利的条件, 应用领域也更加宽广。

PBPK 模型应用的范围主要包括 2 个领域: 环境、药物毒性和危险性评估; 药物动力学和新药开发。PBPK 建立的数学模型, 可以整合不同剂量-效应和机械数据, 从而更准确地将动物实验数据外推到人类, 评估在毒性环境下对人体的危害, 这是模型发展初期主要应用的领域。近些年, 模型在药代动力学研究和新药研发中的应用逐渐增多, 此外在群体药代动力学研究、药物相互作用研究、PK-PD 等研究中也显示出其优势和特色。

### 1 PBPK 模型的构建及特征

**1.1 PBPK 模型的构建** PBPK 模型的结构应该包括: ①来源于组织的解剖结构, 并在机体的组织或系统中有明确定义的隔室(compartment); ②选择的隔室与建模目的应具有有关

**[收稿日期]** 20110801(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81001684); 科技部“十一五”重大新药创制项目(2010ZX09102-216); 科技部重大新药创制专项(2008zx09312-012); 中国中医科学院广安门医院所级科研基金课题(81370)

**[通讯作者]** \*董宇, 博士后, 助理研究员, 从事中药药代动力学研究, Tel: 010-88001532, E-mail: dongyu250541@sina.com

联性。基于以上两点选择的主要组织器官,通过静脉池与动脉池形成的血液循环将其连接成 1 个整体主要器官及血流方向的经典生理药代动力学模型见文献[2]。构建模型首先要明确研究的目标器官,除 2 个血室外,还应包括代谢器官(一般为药物代谢器官肝脏,有时候也可能是肠道)、消除器官(如肾,也可能是肺或大肠)、给药器官(如肠、皮肤或肺)、作用器官(如心、脑、脂肪等)。在一些更加细化的模型中,还将研究目标之外的器官分为“快平衡器官”和“慢平衡器官”,以达到建立最小细化模型的目的<sup>[2]</sup>。建模的第 2 步,模型中的各个组织器官均应遵守质量平衡的原理,这是建模成功的关键,其表达方式为:

$$Q_{组织} = Q_{流入} - Q_{流出} - Q_{CL} + Q_{合成}$$

$Q_{合成}$  仅指一般可以体内自身合成的物质,如性激素,对于大多数的药物来说,都不存在体内自身合成的问题,因此  $Q_{合成}$  可以不出现在公式中。药物在这些组织器官中的分布有 2 种情况:一种为灌注限速型(perfusion rate-limited),即组织中的药物浓度与组织静脉间的药物浓度瞬间达到平衡,没有浓度梯度,可视为组织/器官与血室为 1 个隔室,药物在其

中受到充分搅拌(well-stirred),其限制药物浓度的唯一因素即血流速度,因此又称其为血流限速器官(blood flow-limited organ);另一种为渗透限速型(permeability rate-limited),药物通过膜渗透进入组织器官,组织中的药物浓度与血室之间存在浓度梯度,组织/器官根据药物渗透的速率又可以分成 2~3 个亚室(subcompartment),每个亚室都视为平行管(paralleled-tube),其限制药物进入组织/器官的主要因素为膜的渗透速率,因此又称为膜限速器官(membrane-limited organ)。基于药物不同的分布方式建立一系列质量守恒的微分方程,以此反应药物在组织/器官中的变化情况。

**1.2 PBPK 模型的特征** 与传统房室模型将所有代谢器官和排泄器官作为中心或周边隔室不同(表 1),PBPK 模型中的每个器官或组织都被看成是单独的实体组织。为此,PBPK 模型能够计算总的代谢产物群体,和那些由于被迅速排泄或代谢而没有进入系统循环的代谢物质。模型不仅可以区分组织中不同的转运蛋白,而且还可以描述其转运的过程,是被动扩散(passive diffusion)还是主动转运(active transport)。

表 1 PBPK 模型和房室模型的区别<sup>[4]</sup>

区别	PBPK 模型	房室模型
代谢器官的系列代谢过程	评价	不评价
代谢产物的形成和消除	多个特定器官形成代谢产物,有系列消除	同一个、集中的、中心或周边隔室形成代谢产物,没有系列消除
转运蛋白对药物和代谢产物的影响	考虑	不考虑
原形和代谢产物的转运过程	区别转运屏障对转运的不同效应	转运过程一致
原形和代谢产物的动力学	不同	一致
药物理化参数对代谢的影响	考虑	不考虑

PBPK 模型的结构比较灵活,可以根据研究目的不同构建适合的模型。一套研究数据可以通过建立不同目的的 PBPK 模型,获得相应的结果。可以提供药物的代谢信息、靶器官信息、蛋白结合信息等,结合药效学研究结果,有助于分析药物作用的机制。

由于其模型中的数据来源均来自一种或多种动物的生理参数,如血流灌注速率、组织大小、肾小球率过滤等,因此 PBPK 模型具有将动物研究的体内或体外数据外推到人体内药物代谢行为的能力。这也是 PBPK 模型首先应用在环境对人体健康风险评估研究中的原因之一。对于 PBPK 模型的外推功能应当考虑的因素包括:建模的目的、模型结构、数学描述、参数估计、计算机执行、预测能力和统计分析。建模目的和结构需要在模型生物合理性进行定性验证。数学描述、参数估计和计算机执行力包括了对模型编码的评价,以及从选择的代表性生物体中得到合理的物理、物理化学、生物化学参数。最后,需要分析模型的预测能力、敏感性、可变性和不确定性,这样才能确定模型外推的能力<sup>[3]</sup>。

## 2 PBPK 模型国内外应用现状

**2.1 模型外推的应用研究** 由于 PBPK 模型的建模特征,其强大的外推功能成为其应用最为广泛的领域。模型开发

最早用于对人暴露于化学环境下的风险评估,由于缺乏在人体中获得的定量数据,对其风险评估只能借助于动物和体外研究的数据来预估人体内的情况。为了减少外推时的内在不确定因素,建立毒性化合物的定量风险评估的 PBPK 模型受到了相当的重视<sup>[5]</sup>。PBPK 模型不仅用于对人体健康风险评估的外推,在新药研发和药物研究中,模型也可以进行给药途径之间的外推、不同给药剂量之间的外推、不同物种之间的外推等<sup>[6-8]</sup>。根据生物体生长不同阶段的生理特性不同,可以推测药物在不同年龄阶段的代谢动力学处置过程差异,可以推测药物/毒物对胎儿或婴儿的影响程度<sup>[9]</sup>。

**2.2 药物代谢特征的应用研究** 药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄是一个复杂的过程,受众多体内和体外因素的影响。PBPK 的肠模型基于肠道的吸收和排泄的功能,为描述药物、代谢产物理化性质、转运蛋白、代谢酶等对药物的吸收和代谢动力学过程的调控提供了一种研究方法。PBPK 的传统肠模型(traditional model, TM)将肠道作为一个整体,其接受来自上腔静脉的血液供应,其模型描述了肠道基底膜和顶膜影响内流和外排的代谢酶、吸收转运蛋白、ATP 转运蛋白等,分别负责将药物和代谢产物吸收入血液或外排回肠道。但 TM 不能很好的说明在静脉给药时缺乏肠道代谢的

信息描述。片段流 PBPK 模型 (segregated flow model, SFM), 将肠道分为低灌流区 (接受 10% 肠系膜上动脉的血液, 灌注肠上皮细胞区域的吸收、代谢和外排) 和高灌流区 (接受 90% 的血液, 灌注无活性的浆膜层、黏膜层和黏膜下层)。SFM 可以区别口服和静脉给药在肠代谢上的不同<sup>[10]</sup>。

转运蛋白 (transporters) 在药物的吸收、分布、排泄过程中具有重要作用, 它可以增加/减少药物的吸收、排泄, 影响其底物在体内的分布。在渗透限型模型中, 膜渗透不是唯一限制药物分布的因素, 影响药物外排或内流的转运蛋白也是药物分布的重要因素之一。Fenneteau<sup>[11]</sup> 在 PBPK 模型的基础上, 发展了表达有 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的组织/器官 (脑、心) 在药物分布中的影响。将药物在这些器官中的分布首先以 Well-stirred 模型表达, 进而提炼包含 P-gp 药物转运的基于机械转运的模型。有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP 1B1) 是影响普伐他丁经胆汁排泄的主要因素, 模型利用普伐他丁在肝摄取和肝小管外流参数, 确定比例因子, 模拟药物在血浆、肝中的浓度和胆汁的外排, 反应 OATP1B1 与普伐他丁在肝摄取中暴露的系统敏感性相关, 并进一步评价对人 OATP1B1 多态的影响<sup>[12]</sup>。

肝脏代谢是药物消除的主要途径之一, PBPK 模型发展过程中更多的关注于肝脏消除的概念, 关注代谢酶对肝利用率的影响。PBPK 肝代谢模型中包括了肝的 3 个亚室: 肝血亚室、肝组织亚室和胆汁亚室, 这 3 个亚室由血流相互连接。模型主要代谢产物形成途径中, 母药在肝脏中被代谢, 酶的参数作为固有代谢清除率被描述, 这个模型可以很好的理解与肝利用率相关的各种生理因素, 包括肝药酶<sup>[13]</sup>。PBPK 模型结合肠吸收模型、肝代谢模型和组织-血浆分配系数, 可以模拟药物的在体内的系列代谢过程见文献<sup>[10]</sup>。如 PBPK 模型结合肠 TM/SFM 用于描述可待因的系列代谢, 可待因在人体中被 CYP 2D6 代谢为其活性成分吗啡, 然后再被 II 项代谢酶 UGT 2B7 代谢成 3-葡萄糖苷酸-吗啡; 可待因也可以被 CYP 3A4 代谢成去甲可待因, 然后再被 UGT 2B7 代谢为 6-葡萄糖苷酸-吗啡<sup>[14]</sup>。

Bruyère<sup>[15]</sup> 通过对肠道的 CYP 3A4, P-gp 和 BCRP 的定量分析, 结合人体小肠生理参数, 确定肠道清除的比例因子, 建立了评估肠道首过效应的 PBPK 模型。将肠、肝中代谢酶、转运蛋白等整合在 PBPK 模型中, 可以评价口服药物在肝肠中的代谢和首过效应<sup>[16]</sup>。

**2.3 药物相互作用评价应用研究** 2 个和多个药物联合使用时发生的药物代谢改变, 导致药物效应减弱或产生不良反应, 是目前新药研发和临床药理学研究关注的重点, 药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 的评价方法是关键。Perdaems<sup>[17]</sup> 通过评价 CYP 3A4 底物 (咪达唑仑) 和其抑制剂 (酮康唑和维拉帕米) 在口服和静脉给药下的相互作用, 比较了 3 种药物相互作用的评价方法: 抑制剂浓度/抑制常数法 ( $[I]/K_i$ )、附加变异性的静态方法 (Simcyp®)、整体 PBPK 模型各自的优劣势。研究证明,  $[I]/K_i$  方法不论在口

服还是静脉给药下均过高预测了抑制剂的作用; Simcyp® 方法对静脉注射咪达唑仑的评价较好, 口服时则会过度预测; PBPK 模型对于口服和静脉注射给药下的预测均获得较为满意的结果。Kato<sup>[18]</sup> 也利用体外抑制常数 ( $K_i$ ) 评价 CYP 为底物的 11 种药物在体内的  $K_i$ , 结果传统的评价方法过高的评价了体外  $K_i$ , 而过低的预测了体内的  $K_i$ , 导致体内外  $K_i$  偏差增大; 整合了抑制浓度-时间曲线 PBPK 模型则获得了更好的评估结果。

Krishnan<sup>[19]</sup> 认为任何复杂的化合物联用都是基于 2 个化合物相互作用的基础之上的, 因此, 只要能够获得二元化合物相互作用的数据, 就可以建立复杂混合物的 PBPK 模型。当 2 个化合物联合应用时, 每个化合物的代谢速率都可以通过米氏方程和相互作用的协调因子进行计算。如 2 个化合物 (A 和 B) 在共同的位点产生代谢相互抑制时, 其中一个化合物的代谢速率 ( $R_A$ ) 变化可通过公式 1 计算出来:

$$R_A = \frac{V_A C_A}{C_A + K_m \left( 1 + \frac{C_B}{K_{iBA}} \right)} \quad \text{公式 1}$$

在 2 个化合物联用时, PBPK 模型可以通过模拟组织中的代谢速率和浓度变化, 说明两者之间的相互作用关系。多个化合物联合应用时, 首先要建立每个化合物的 PBPK 模型, 然后将这些单一模型通过二元相互作用相互连接起来, 形成多个二元相互作用交织的 PBPK 模型, 推算多个化合物之间的相互作用关系。

**2.4 PBPK/PD 联合评价应用研究** 药代动力学-药效学联合模型是揭示药物在体内的浓度与药物效应之间的相关性, 是药理学研究的新领域。传统的 PK/PD 模型评价的是中央室和效应室之间在浓度、效应和时间上的相关性。PBPK/PD 模型更能反映药物在时间曲线下, 在不同组织/器官中的分布与药效靶点或受体之间的相互关系。Lohitnavy<sup>[20]</sup> 建立了与评价五氯联苯 (PCB126) 的 PBPK/PD 模型, 模型中包含了 2 个肝药酶 (AhR 和 CYP1A2) 和与 PCB126 结合相关的转运蛋白 (Mrp2)。模型不仅可以验证在不同剂量水平下 PCB126 在血液和组织中动力学情况, 还说明了亲脂性的 PCB126 在肝脏中的浓度高于脂肪中浓度是由于肝脏具有 PCB126 的转运蛋白, 同时, 在病理状态下 PBPK/PD 模型也可以模拟肝脏中药物的药-时浓度。乙酰胆碱酯酶 (AChE) 在二异丙基氟磷酸 (DFP) 中毒下, 酶的活性有很大的变异性。影响 AChE 活性的因素众多, 包括 AChE 合成 ( $K_{syn}$ ) 和分解 ( $K_{deg}$ ) 速率常数、抑制 AChE 变异的再生 ( $K_{reg}$ ) 和衰老 ( $K_{age}$ ) 速率常数, 通过 PBPK/PD 模型的模拟和参数优化, 获得诱导 AChE 变异的 DFP 浓度范围<sup>[21]</sup>。

尽管 PBPK/PD 的方法获得了令人鼓舞的评价结果, 但这一评价方法还有待于进一步的探索和完善。系统生物学、药物化学、药理学和数学、统计学等多学科专业人员合作, 将会极大的提高 PBPK/PD 模拟成功的几率, 扩大应用的范围。

## [参考文献]

[1] Nestorov I. Whole body pharmacokinetic models [J].

- Clin Pharmacokinet, 2003,42(10): 883.
- [ 2 ] Neatorv I. whole-body physiologically based pharmacokinetic models[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2007,3(2):235.
- [ 3 ] Clewell R A, Clewell H J. Development and specification of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2008,50(1): 129.
- [ 4 ] Pang K S, Durk M R. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for absorption, transport, metabolism and excretion [ J ]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2010,37(6): 591.
- [ 5 ] Teitelbaum Z, Lave T, Freijer J, et al. Risk assessment in extrapolation of pharmaco- kinetics from preclinical data to humans [ J ]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49 (9):619.
- [ 6 ] Chiu W A, White P. Steady-state solutions to PBPK models and their applications to risk assessment I: route-to-route extrapolation of volatile chemicals [ J ]. Risk Anal, 2006,26(3): 769.
- [ 7 ] Simmons J E, Evans M V, Boyes W K. Moving from external exposure concentration to internal dose: duration extrapolation based on physiologically based pharmacokinetic derived estimates of internal dose[J]. J Toxicol Environ Health A, 2005,68(11/12):927.
- [ 8 ] Yuan L G, Luo X Y, Zhu L X, et al. A physiologically based pharmacokinetic model for valnemulin in rats and extrapolation to pigs[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2011, 34(3):224.
- [ 9 ] Yoon M, Schroeter J D, Nong A, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of fetal and neonatal manganese exposure in humans: describing manganese homeostasis during development [ J ]. Toxicol Sci, 2011, 122(2): 297
- [10] Fan J, Chen S, Chow E C, et al. PBPK modeling of intestinal and liver enzymes and transporters in drug absorption and sequential metabolism [ J ]. Curr Drug Metab, 2010,11(9):743.
- [11] Fenneteau F, Turgeon J, Couture L, et al. Assessing drug distribution in tissues expressing P-glycoprotein through physiologically based pharmacokinetic modeling: model structure and parameters determination [ J ]. Theor Biol Med Model, 2009,15(6):2.
- [ 12 ] Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans [ J ]. J Pharmacol Exp Ther, 2009,328:652.
- [13] Pang K S, Morris M E, Sun H F, et al. Formed and preformed metabolites: facts and comparisons [ J ]. J Pharm Pharmacol, 2008,60(10):1247.
- [14] Fan J H, Chen S, Pang K S, et al. PBPK modeling of intestinal and liver enzymes and transporters in drug absorption and sequential metabolism[J]. Current Drug Metabolism, 2010,11(9):743.
- [15] Bruyère A, Declèves X, Bouzom F, et al. Effect of variations in the amounts of P-glycoprotein ( ABCB1 ), BCRP ( ABCG2 ) and CYP3A4 along the human small intestine on PBPK models for predicting intestinal first pass[J]. Mol Pharm, 2010, 7(5):1596.
- [16] Sun H, Pang K S. Physiological modeling to understand the impact of enzymes and transporters on drug and metabolite data and bioavailability estimates[J]. Pharm Res, 2010,27(7),1237.
- [17] Perdaems N, Blasco H, Vinson C, et al. Predictions of metabolic drug-drug interactions using physiologically based modelling: two cytochrome P450 3A4 substrates coadministered with ketoconazole or verapamil[J]. Clin Pharmacokinet, 2010,49(4): 239.
- [18] Kato M, Shitara Y, Sato H, et al. The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling [ J ]. Pharm Res, 2008,25(8):1891.
- [19] Krishnan K, Haddad S, Béliveau M, et al. Physiological modeling and extrapolation of pharmacokinetic interactions from binary to more complex chemical mixtures [ J ]. Environ Health Perspect, 2002,110 (6):989.
- [20] Lohitnavy M, Lu Y, Lohitnavy O, et al. A possible role of multidrug resistance- associated protein 2 ( Mrp2 ) in hepatic excretion of PCB126, an environmental contaminant: PBPK/PD modeling [ J ]. Toxicol Sci, 2008,104(1):27.
- [21] Chen K, Teo S, Seng K Y. Sensitivity analysis on a physiologically-based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for diisopropylfluorophosphate-induced toxicity in mice and rats [ J ]. Toxicol Mech Methods, 2009,19(8):486.

[责任编辑 邹晓翠]