

生理药动学模型及其在中药研究中的应用^{*}

□姚美村^{**} 姜晓飞 (中山大学药学院 广州 510080)

陆亚松 (Department of Pharmacokinetics, Dynamics, and Metabolism, Pfizer Inc, Groton, USA 06340)

乔延江 (北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘 要:在比较药动学中经典房室模型和生理药动学模型(PBPK模型)的基础上,介绍了生理药动学模型在中药研究中的作用。与经典房室模型相比,生理药动学模型可以模拟和预测药物在器官和组织内的药动学过程,提供难以(或无法)通过实验获取的药代参数(如代谢速率常数等),预测和外推药物的药动过程和提供内剂量经时过程,在药代药动层面辅助药物的作用机制研究等方面具有更大的优势。在中药研究过程中,生理药动学模型可以在完善中药药性(归经)理论、探索中药复方配伍规律、探索含马兜铃酸类药物及有毒中药的作用机理等方面可发挥积极作用。

关键词:生理药动学模型 房室模型 中药

中药药动学是近年发展非常迅速的学科,它不但借鉴了化学药物药动学的方法和原理(如血药浓度法),还根据中药整体作用特点发展了生物效应药动学方法以间接推算中药药动学参数,经典房室模型(Compartmental Model)方法是其中最常用的模型拟合方法。然而由于经典房室模型自身固有的不足,经该方法拟合的药动学参数并不能反映药物在各主要器官及靶器官的实际分布和代谢情况,使得其在解释药动学参数,预测药物在体内的药动过程,支持药物作用机理和药动-药效关系研究时显示出了明显的局限性。

生理药动学模型(Physiologically - Based Pharmacokinetic Model, PBPK模型)则可弥补这些方面的不足^[1,2]。PBPK模型方法是一种迅速发展的方法,PBPK研究在毒理学领域较为成熟,而在药物研发方面的应用相对落后,目前制药界仅有少数公司(如瑞士罗氏(Roche)公司)有专门的PBPK团队。我国在PBPK模型的研究和应用方面相对有限,尽管有介绍该方法的中文文章见诸文献^[3-5]。本文在简要介绍PBPK模型的基础上,提出了该方法在中药研究中可以提供的技术和方法学支持。

一、PBPK模型简介

1. 经典房室模型与 PBPK模型

收稿日期:2007-04-09

修回日期:2007-06-18

^{*} 国家自然科学基金项目(30600825):中药冰片归经的生理药动学模型研究,负责人:姚美村。

^{**} 联系人:姚美村,副教授,硕士生导师,研究方向:中药药动学,中药归经理论的现代研究, Tel: 020-87333081-801, E-mail: Lssymc@mail.sysu.edu.cn

在目前药动力学研究中,经典房室模型方法是最常用的模型拟合方法。该方法将机体看作由一个或几个房室构成,药物在这些房室内进行分布、代谢或消除,在同一房室内药物处于动态平衡状态;模型可分为一室结构、二室结构或三室结构等,此结构往往缺乏明确的生理学和解剖学意义,与生理结构缺乏严格对应关系;某一药物的模型结构是由几个不同模型拟合给定的时间-浓度数据而确定的“最优”结果,选择不同的模型有可能得到完全不同的药动力学参数^[6];同一药物在不同种属动物体内的转运过程有可能用不同的房室模型描述^[7],进行种间外推时存在一定困难^[6]。房室模型也因此被称为“基于数据”(Data Based)的模型^[8]。

PBPK模型是以解剖学、生理学、生物化学和物理化学为基础建立的模型。PBPK的模型由一系列代表器官或组织的房室构成,这些房室大都具有明确的生理和解剖学意义,如肝脏室对应作为主要代谢器官的肝脏,肾脏室对应作为主要排泄器官的肾脏,等等。这些房室通过循环系统连接起来。PBPK模型中涉及诸多参数,包括生理解剖参数、组织-血液分配系数、代谢速率常数等;绝大多数参数代表了生物体或者药物的自身特性,它们独立于特定时间-浓度数据,可通过实验测定。通过这些参数可模拟或预测药物在某器官或组织内的转运过程。因此,PBPK是不依赖于特定药时-浓度数据的“基于机理”(Mechanistically-based)的模型。由于实验动物和人的生理解剖结构相似,在一种动物身上建立并验证过的PBPK模型可方便地外推到其他动物或人体^[8,9],从而预测药物在这些生物体内的药动力学过程。

2 两种药动力学模型比较

PBPK的概念和实践早在70余年前就已问世,但其后来的发展受到了计算条件的限制,直到20世纪后期,随着计算机技术、计算软件和化工界建模技术的飞速提高,PBPK才得到极大发展与广泛应用。与经典房室模型相比,PBPK模型在应用方面有更多优势,主要表现在以下方面:

(1) PBPK能回答更基本的药动力学问题,即药物在

体内“为什么”会表现这样或那样的动力学过程。

因为PBPK以生理解剖资料和药物理化性质为基础来分析药时数据。而经典房室模型依赖于特定药时数据而存在,它至多能够粗糙地描述药物的动力学机制,主要用以回答药物在体内的动力学过程“是什么”^[9]。

(2) PBPK模型有强大的种属间外推(Interspecies Extrapolation)能力。

如前所述,PBPK模型结构与生物体解剖结构大致对应,参数来自生理解剖资料和药物理化性质,因此向模型输入其它种属的相关参数后即可预测药物在这些种属体内的药动力学行为^[5,6]。与此相反,经典房室模型的结构和参数则缺乏生理意义,因而没有独立性。药时数据的多寡优劣可以影响模型结构和参数。在进行种间外推时,种间差异和药时数据的多寡优劣对结构和参数的影响掺杂在一起,降低了外推结果的可靠性。虽然经典房室模型常用于种间外推,但这种应用是在过去没有其他更好外推工具的情况下形成的,不能说明这种应用是很令人满意的。

(3) PBPK模型在确定药物靶器官和探讨作用机理方面更具有潜力。

PBPK模型中的每一房室代表一种或一组器官或组织,它们在实际血流速率、组织-血液分配系数以及化合物其他性质的控制下遵循物质平衡(Mass Balance)原理进行药物转运。因此,PBPK模型可描述各种器官或组织内药物及其代谢物浓度的经时变化,提供药物体内分布和生物转化的资料,并可模拟肝脏等代谢转化功能,从而提供确定药物靶器官的线索。对比药物效应资料和药物或代谢产物的体内分布则有助于明了药物作用机理^[10]。经典房室模型由于房室的概念比较抽象,在揭示药物靶器官和探讨作用机理方面作用有限。

(4) PBPK模型在结构上具有更大的灵活性,因而能服务于多种研究目的。

在经典房室模型中,模型结构在药时数据获得时即已确定。一般而言,对于一套药时数据,模型结构是唯一的。而PBPK模型在包含决定药物动力学行为的

机制基础上,结构可根据具体研究目的而定,房室可多可少。二恶英(Dioxin)的PBPK研究历史充分凸显了PBPK的这一特征^[11]。在已发表的20多个二恶英PBPK模型中,简单的可只包含肝脏和脂肪,研究平衡状态下二恶英的分布对哪些参数最敏感^[12];而复杂的则包括肝脏细胞色素氧化酶(1A1和1A2)在转录和表达水平上的变化和甲状腺素代谢通路等,以考查它们对二恶英分布的影响^[13]。需要强调的是,在确定PBPK模型结构时,应根据所需解决的关键问题,并结合药物的动力学特征来考虑,不宜过于追求模型的复杂性。

3 PBPK模型的主要作用

基于PBPK技术的基本特征,在药动力学研究中PBPK主要具有如下作用:

(1)模拟药物在动物体内的药动力学过程,并将模拟结果与动物实验比较以验证其准确性。

(2)可提供实验难以或无法测定的药动力学参数,如药物在人体器官内的代谢速率常数、进入器官的弥散系数等。

(3)预测和外推药物在不同种属间的动力学行为和不同生理病理条件下的经时过程,如小鼠、大鼠、犬和人体间的,正常体形和肥胖体形间的相互推算等。

(4)在药代药动层面辅助药物的作用机制研究,如靶器官的确定、药效机理的探讨等。

(5)在药代药动层面辅助多种成分混合物的相互作用研究。

(6)有助于正确掌握某些药物及其制剂的特殊药代动力学性质(如非线性药代动力学),以及从药动力学角度比较同系列药物某些作用上的差异,在新药开发过程中与已上市的同系列药物比较,以评估其异同,并预测临床应用前景等^[8,9,10]。

二、PBPK在中药研究中的应用

中药不同于化学药品的特点之一就是在治疗上表现为多成分、多途径、多靶点、多环节的协同或拮抗等作用特点,所以对于单一成分的体内药动力学研究往往并不能反映中药的整体作用。近年来随着中药现代化

研究的深入,对多个成分药动学的单个和协同作用研究已成为中药现代化的主要研究内容之一。生理药动力学模型已被证明是在药物体内组织分布研究中卓有成效的手段之一^[8,9],它不但可以实现对单成分的分析,还可以研究多个成分混合入药或者存在相互作用时的药动力学情况,甚至可以预测和外推药物在不同实验条件、不同生理病理状况下和不同种属动物间(包括人)的药动力学行为。这些特点对于常表现为多成分起作用的中药药动力学来说非常有吸引力。由于生理药动力学可在药动力学层面上辅助进行混合物相互作用的研究,该方法可用于探索中药复方配伍的科学内涵。此处主要探讨PBPK在完善中药药性(归经)理论、探索中药复方的配伍规律、探索含马兜铃酸类药物及有毒中药的作用机理等方面的应用。

1. 完善中药药性(归经)理论

中药药性理论是中药配伍的核心内容之一,内容包括四性、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒、使用禁忌和功效等,其中归经作为药物作用部位的描述与PBPK研究药物组织分布具有很强的相似性,因此可将PBPK模型用于中药归经理论的现代研究。PBPK可对有效成分较明确的中药进行归经完善研究。以冰片为例,合成冰片的药性特征为辛、苦、微寒,归心、脾、肺经,但天然冰片却只有性味特征,而没有归经描述;利用PBPK模型可预测冰片主要成分龙脑和异龙脑在器官或组织内的分布,由此来推断天然冰片的归经特征及其“佐使则有功”的“引经”特征,以及探讨中药归经与中医脏腑之间的内在关系等。

与前人研究归经的方法相比,用PBPK模型研究中药归经实质的方法不仅继承了以化学成分在组织器官内的分布来预测归经脏腑的理念,而且更强调了化学成分转运的动态变化,其结果将更能反映药物在组织器官的动态作用。同时,该方法与³H标记方法相比具有以下优点:不需要特殊实验条件,数据结果同样精确,因而也更具推广价值。与应用色谱法进行药物体内分布研究相比,PBPK方法是其补充和扩展。PBPK方法不但可充分利用色谱法获得的数据,而且它可预测的组织器官相对来说更全面,同时可预测药物在

相关组织和器官内的分布和药动学行为,这是用实验方法难以获取的。

2 在探索中药复方配伍规律方面

中药复方是按照“君臣佐使”原则,在辨证论治基础上由至少二味药物组成的有机共同体,在治疗上表现为多成分、多途径、多靶点、多环节的协同或拮抗等作用。由于PBPK模型能进行多成分混合物相互作用的研究,它可用来探索以混合物入药的中药复方配伍的科学内涵。以成分相对明确的小复方为例,采用PBPK方法可以预测配伍前后主要成分在对应靶器官的药动学行为变化^[2],并分析这些变化是否与复方配伍有关——是某成分作用于某靶点后,导致机体发生变化,然后其他成分才开始起作用,还是某成分作用于某一环节后,其他成分随后作用于其他环节,使得该复方产生协同或者拮抗等作用。

PBPK还可以用于中药化学成分间相互作用的研究。由于中药的临床疗效往往为多成分共同作用的结果,每两个成分之间有可能存在一定的相互作用。这些相互作用发生在药动学层面上,产生的原因有代谢酶的诱导或抑制、对代谢酶的竞争、转运受体的诱导或抑制、对受体的竞争、对结合蛋白的竞争等。一旦某相互作用机理的假说被提出后,它可被包括进PBPK模型进行检验。代谢酶的诱导、抑制或竞争是相互作用的主要机理,也是目前研究得最深入、了解得最透彻的机理。图1显示了应用PBPK模型研究中药复方的两种成分在肝脏代谢水平上的相互作用的框架(两成分相互影响对方的代谢参数,成分甲一级代谢速率常数 K_{a1} ,成分乙为 K_{a2})。

3 在探索有毒中药的作用机理方面

PBPK在毒理领域的应用最成熟,借鉴其思路可帮助预测有毒中药的靶器官以及探索此类中药的作用机理。含马兜铃酸药物自近年来因不合理使用而导致“肾毒性”被观察到以后,在应用上受到极大限制,并迫使研究者探寻该类药物在其他器

官方面的潜在毒性^[14]。虽然中医认为正确使用此类药物不会导致肾毒性,但多项研究结果均证明马兜铃酸确实具有一定肾毒性^[15]。因此,应用PBPK方法对马兜铃酸在体内器官及组织内的分布和动力学进行研究,可预测当产生肾毒性时,其他组织内马兜铃酸及其代谢物的分布情况,其结果对于预测马兜铃酸对其它组织的潜在危害有积极意义;也可根据马兜铃酸在器官或组织内的动力学行为,确定合理的药物服用剂量,这可为考虑重新合理使用含马兜铃酸药物提供科学依据。

有毒中药虽然一直有完善的炮制理论和严格的使用方法,但许多药物的毒性靶器官至今仍不甚明晰;且该类药物的药动学研究仍然较少,目前还不能够通过监测体内药物浓度的变化来估算药物在靶器官的浓度。PBPK模型可以协助确认有毒中药靶器官和药物在靶器官的药动学过程,为制定合理的给药方案和探寻其作用机制提供技术支持。

三、前景展望

相对于经典房室模型来说,PBPK不但可以在以上研究过程中提供方法和技术支持,而且在指导个体化给药、中药代谢组学和中药化学成分定量构效关系等诸多方面也可有广泛应用。目前PBPK仍处于发展阶段,自身也存在亟待完善的地方,比如参数获得的经验性导致结果精确度降低,计算的复杂性使得研究者对该领域望而却步,导致相关研究人才匮乏,以及PBPK

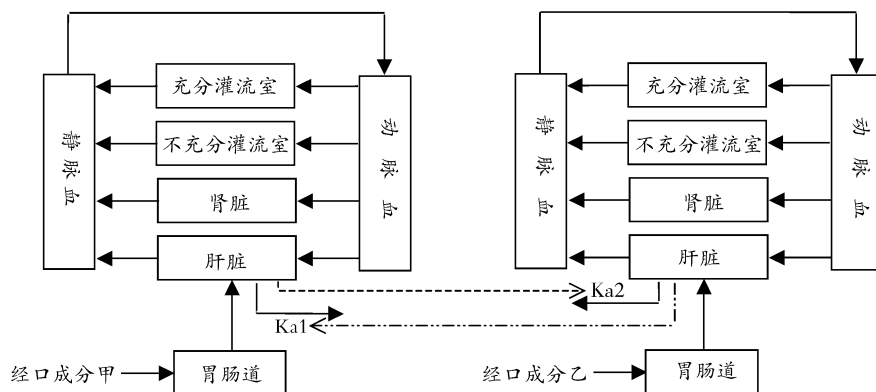


图1 中药两成分体内相互作用的PBPK模型结构图

在药物研究方面的应用不足等。随着新方法和新技术的不断完善、进步和 PBPK 日益被得到认识和采用,相信 PBPK 在中药研究中的应用会越来越广泛。

参考文献

- 郭涛. 新编药物动力学 (第 1 版). 北京:中国科学技术出版社, 2005. 338.
- 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点. 药学报, 2005, 40 (5) 395 ~ 401.
- 胡一中, 黄圣凯. 槐定碱的生理药动学模型. 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9 (2) 133 ~ 136.
- 韩国柱. 中草药药代动力学 (第 1 版). 北京:中国医药科技出版社, 1999. 55.
- 陆亚松, Raymond SH Yang 以 1, 1, 1 - 三氯乙烷为例介绍生理药代动力学模型的建立. 环境与职业医学, 2006, 23 (4) 330 ~ 338.
- 梁文全. 生物药剂学与药物动力学 (第 2 版). 北京:人民卫生出版社, 2004.
- 瞿勤妹, 张明发. 小檗碱的药动学. 中国医学生物技术应用杂志, 2002, (4) 31 ~ 35.
- Ivan Nestorov. Whole body pharmacokinetic model *Clin Pharmacokinetics*, 2003, 42 (10) 883 ~ 908.
- Malcolm Rowland, Luc Balant, and Carl Peck. Physiologically Based Pharmacokinetics in Drug Development and Regulatory Science: A Workshop Report (Georgetown University, Washington, DC, May 29 - 30, 2002). *AAPS PharmSci*, 2004, 6 (1) 1 ~ 12.
- Francis CP Law, 何绍雄. 生理药代动力学模型的进展与应用. 药学报, 1997, 32 (2) 151 ~ 160.
- M. Reddy, R. S. H. Yang, M. E. Andersen, H. Clewell. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling: Science and Applications. *John Wiley & Sons*, 2005, 207 ~ 237.
- Evans M V, Andersen M E. Sensitivity analysis of a physiological model for 2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo - p - dioxin (TCDD): assessing the impact of specific model parameters on sequestration in liver and fat in the rat *Toxicol Sci*, 2000, 54 71 ~ 80.
- Kohn, M C, Sewall C H, Lucier G W, *et al*. A mechanistic model of effects of dioxin on thyroid hormones in the rat *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 136 29 ~ 48.
- 胡世林, 胡咏川, 张宏启. 论马兜铃酸与含马兜铃酸的中药. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2003, 5 (6) 68 ~ 71.
- 丁晓霜, 梁爱华, 王金华. 关木通及其马兜铃总酸对小鼠肾脏毒性的研究. 中国中药杂志, 2005, 30 (13) 1019 ~ 1022.

PBPK Model and Its Application in TCM Studies

Yao Meicun, Jiang Xiaofei

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080)

Lu Yasong

(Department of Pharmacokinetics, Dynamics, and Metabolism, Pfizer Inc, Groton 06340, USA)

Qiao Yanjiang

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102)

This review briefly compared the compartmental modeling with physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling, and proposed potential utilities of PBPK modeling in studying Traditional Chinese Medicines. Unlike the compartmental modeling that is usually data - based, PBPK modeling is mechanism - based, and thus a more scientifically sound process. PBPK modeling describes and, more importantly, predicts pharmacokinetic behaviors of a drug in tissues or organs, determining the parameters that are not readily available through experimentation (e.g., metabolism rate constant), performing interspecies extrapolations, and facilitating the identification of therapeutic mechanisms at the level of pharmacokinetics. PBPK modeling is likely to play an essential role in TCM studies. The utilities proposed include (1) improve the meridian tropism theories, (2) explore compatible patterns of traditional Chinese medicine, and (3) identify toxicological mechanisms of toxic medicines such as aristolochic acid.

Keywords: PBPK; compartmental model; Chinese Materia Medica

(责任编辑:张述庆, 责任译审:邹春申)