

药学专业开设定量系统药理学课程

俄克拉荷马大学药学院药物科学专业的博士研究生正在学习如何创建多尺度模型, 用于分析药物在人体内的分布情况。

作者 **BRIDGET PAULUS**

相比传统的药物开发模式, 借助仿真的药物研发方式有很多优势: 例如优化药物剂量, 评估副作用, 改善临床试验, 降低研发成本并缩短上市时间等。因此美国食品和药物管理局(FDA)鼓励制药公司在药品开发过程中使用仿真工具。但制药公司却面临这样一个问题: 大多数药物科学仿真软件只包含少量的数学建模功能, 因此要找到一款具备强大仿真能力的软件非常困难。

为解决这一问题, 俄克拉荷马大学健康科学中心的定量系统药理学研究所和药学院于 2014 年合作开发了一门全新的课程。在这门课程中, 研究助理教授 Roberto A. Abbiati 为该校药学院医药科学专业的博士研究生设计了一门仿真课程, 讲述 COMSOL 多物理场仿真软件中的分析方法和建模流程, 目的是让学生们学习如何将仿真技术应用于药物动力学(药理学中研究人体对服用药物浓度影响的一个重要分支)。具体来说就是应用仿真模型来量化人体内和人体目标部位的药物浓度随时间的变化。对于那些可能挽救生命的治疗药物, 其在体内的浓度是新药开发中需要关注的一个重要问题。

⇒ 为下一代药理科学家讲授如何建模

药学专业的学生学习的科目非常多,

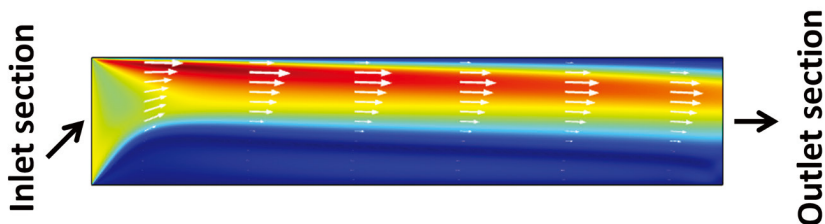


图 1. 通道中层流流动的速度分布图。图注: Inlet section - 入口截面; Outlet section - 出口截面

但通常不会包含仿真这门课程。Abbiati 认为, 学生缺乏仿真技能是一个需要关注的问题, “这不仅仅是考虑到制药公司的需要, 更重要的是建模和仿真能够帮助研发人员设计出更好的实验。”

Abbiati 的课程旨在教授药学专业博士生如何借助仿真软件的优势来开展工作。在课程的开始, 学生先学习使用 MATLAB® 软件, 这可作为学习其他类型数学建模软件的基础。随着课程的深入, Abbiati 和学生们将会进一步研究数值分析和有限元方法。

最终, 学生们将学习如何在 COMSOL 多物理场仿真软件中构建模型。Abbiati 带领学生们一步步地完成建模工作, 从构建几何结构(从二维结构开始, 如图 1 中的层流示例), 到建立物理模型, 再到确定模型的最佳网格(图 2), 并最终对结果进行后处理分析(图 3)。

课程会教给学生们如何创建房室模型和多尺度模型。前者是很多药物动力学

应用软件的基础标准, 与多尺度模型相比, 它的概念更容易理解。Abbiati 说, 标准的房室模型“假设人体是一个盒子, 盒子有一个输入通量和一个输出通量。”因此可以使用常微分方程进行描述。房室模型是确定人体内药物浓度随时间变化的一种简单方法。但是, 这一模型存在缺陷, Abbiati 说: “它无法确定药物在人体指定组织中的位置。这一问题严重制约了很多药物的开发工作, 其中就包括癌症药物的开发。”

多尺度模型与房室模型相比, 需要更详细地了解生理和生物过程, 但它能够得到

“我正在使用 COMSOL 多物理场仿真软件来研究为什么肿瘤的物理结构会成为药物输送的屏障, 以及屏障是如何发挥作用的。”

——ROBERTO A. ABAIATI, 俄克拉荷马大学健康科学中心助理教授

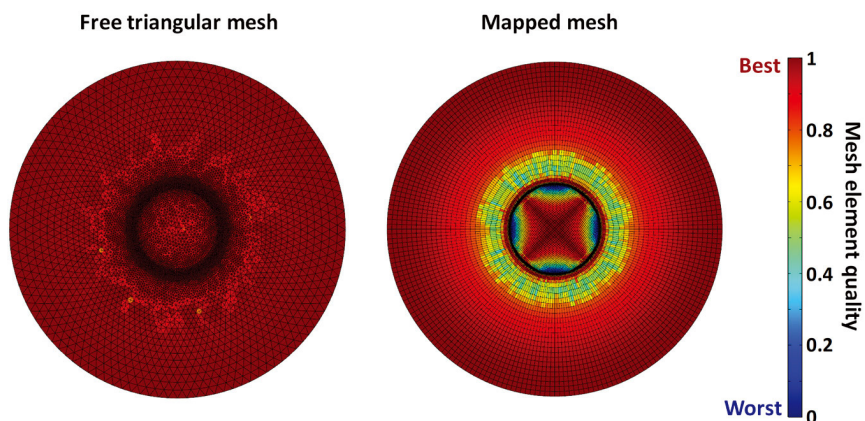


图 2. 用于向学生介绍各种网格选项的网格对比图。图注：Free triangular mesh - 自由三角网格；Mapped mesh - 映射网格；Mesh element quality - 网格单元的质量

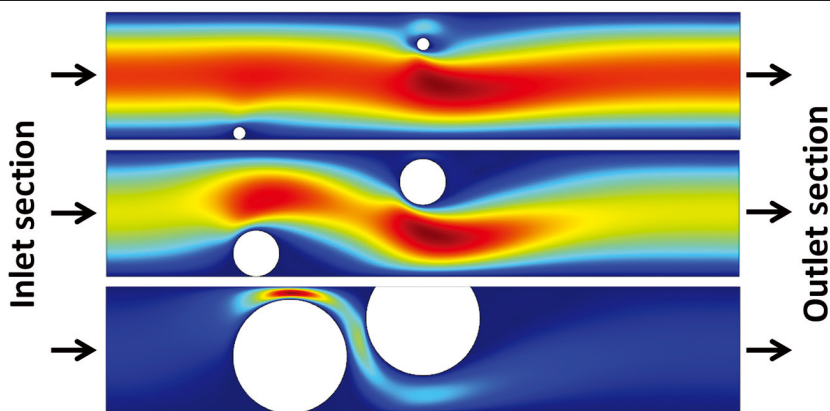


图 3. Abbiati 课程中的一个例子：几条通道中障碍物的尺寸各不相同，对应的通道中层流流动速度也不同。图注：Inter Section - 入口截面；Outlet - 出口截面

药物渗透进某个组织或器官的深度，这是非常有价值的结果。利用多尺度模型，研究人员可以对不同尺寸的结构开展仿真分析，大到整个身体或个体器官，小到单个细胞甚至分子尺度的结构。听起来构建多尺度模型似乎是一项很复杂的工作，但 Abbiati 通过循序渐进的讲授，使学生们很容易地掌握了这一建模方式。

⇒ 深入了解肿瘤治疗机理

Abbiati 博士与定量系统药理学研究所的同事，利用多尺度建模开展了多个研究，从而更加确定多尺度建模在药物动力学方面的优势。他目前正在研究药物与肿

瘤间的相互作用。“药物通常随血液流动，难以进入肿瘤内部” Abbiati 解释说，“这

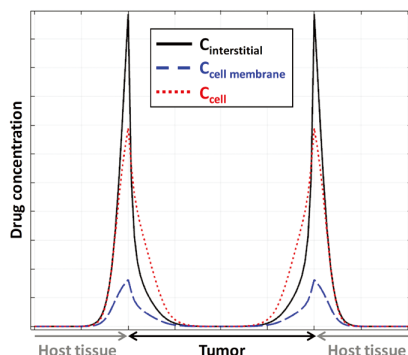


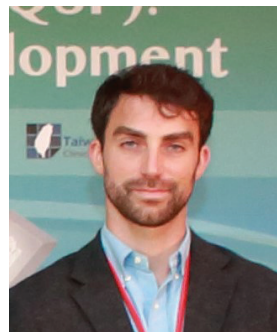
图 4. 肿瘤中的药物浓度曲线。图注：Drug concentration - 药物浓度；Host tissue - 宿主组织；Tumor - 肿瘤

是因为肿瘤中有‘多种限制药物输送的屏障’，例如肿瘤部位的血压通常比较高，因而阻碍了药物随血液的进入。”

“我正在使用 COMSOL 多物理场仿真软件来研究为什么肿瘤的物理结构会成为药物输送的屏障，以及屏障是如何发挥作用的。”Abbiati 说。为了能够深入了解其中的原理，他使用多物理场仿真来模拟微血管中的血液流动、肿瘤间质空间内的药物运输以及药物与肿瘤细胞的相互作用。Abbiati 模拟了肿瘤内压力梯度对血液流动的影响（假设血液中携带着药物）。之后，他选用软件中的“稀物质传递”这一物理场接口对药物浓度进行仿真分析。

Abbiati 表示，使用这个模型可以“根据药物结构随时间的变化来判断药物进入肿瘤的深度”（图 4）。使用多物理场分析的优势在于“描述药物在任意时刻和指定肿瘤部位的存留位置”。从他的研究中可以清楚地看出，多尺度建模是开展药物动力学的有效工具，这一建模方法使研究人员能够更好地了解人体对药物浓度的影响。

通过为药学专业的博士研究生开设仿真课程，Abbiati 教会了学生一项宝贵的药物研究技能，而这一技能可以极大地改善未来的药物开发过程。除此之外，该课程对学生自身的发展也大有益处。当他们毕业后就业时，对制药公司来说，掌握仿真技能的学生无疑更具吸引力。❖



Roberto A. Abbiati 俄克拉荷马大学健康科学中心助理教授