

恶性肿瘤的传质问题(II)

——药物传输部分

雷晓晓^① 吴望^① 温功碧^① 陈建国^①

(1997 年 5 月 5 日收到)

摘 要

本文提出肿瘤中药物传输的三重介质模型。基于第(I)部分流体动力学的计算结果,采用有限元方法,在不同初始和边界条件下求解了对流—扩散方程组。根据计算结果,详细分析了药物注射方式、分子量、淋巴、药物结合和坏死区等对抗体免疫球蛋白 IgG 及其片断 Fab 在肿瘤中浓度分布的影响。

关键词 肿瘤 药物传输 三重介质模型 对流—扩散方程 浓度分布

中图分类号 O368, O174

§ 1. 引 言

在第(I)部分,我们采用三重介质模型求解了肿瘤微循环的流体动力学问题,得到了血浆、淋巴和组织液的压力和速度分布。本文将在此基础上研究孤立和被正常组织包围的肿瘤中免疫球蛋白 IgG 及其片断 Fab 的传输过程。采用有限元方法数值求解血浆、淋巴液和组织液中药物浓度满足的对流—扩散方程。对不同情况进行了大量计算,根据计算结果分析了连续注射和一次性注射药物、肿瘤内部分区以及存在淋巴系统对 IgG 和 Fab 浓度分布的影响。此外,还讨论了抗体 IgG 和片断 Fab 与肿瘤细胞表面特定的抗原结合。这种结合在一定条件下可以离解,维持一种动态平衡。由于传质方程中有影响的只是组织液中游离的药物浓度,因此药物结合将间接影响药物的传质过程。

§ 2. 边值问题和解

药物在血浆、淋巴和组织液中的浓度 C_i 满足对流—扩散方程,即

$$\partial C_i / \partial t + \nabla \cdot (\gamma_{F_i} \vec{u}_i C_i) = \nabla \cdot (D_i \nabla C_i) + \phi_i \quad (2.1)$$

其中下标 $i = 1, 2, 3$ 分别表示血浆、淋巴和组织液中的量。 u_i , D_i 和 ϕ_i ($i = 1, 2, 3$) 分别表示速度、扩散系统和药物交换项。 γ_{F_i} 是溶质速率和溶剂速率之比,这里取为 1。

药物由血浆传至组织液,包括因浓度差引起的扩散和因压力差引起的跨壁对流。由文献 [1] 的 Kedem_Katchalsky 公式,有

^① 北京大学力学和工程科学系,北京 100871

$$\phi_1 = - p_{n_1} (C_1 - C_3) - (1 - \sigma_D) ((C_1 + C_2)/2) l_{13} n_1 [(p_1 - p_3) - \sigma_T (\pi_1 - \pi_3)] \tag{2.2}$$

淋巴回收组织液中的药物主要是靠跨壁对流,即

$$\phi_2 = l_{23} n_2 (p_3 - p_2) C_3 \tag{2.3}$$

组织液除了与血浆、淋巴有药物交换外,还有药物的结合及新陈代谢,这样

$$\phi_3 = - \phi_1 - \phi_2 - \phi_R \tag{2.4}$$

其中 $\phi_R = k_f (B_{\max} - B) C_3 - k_r B - k_e B$ (2.5)

ϕ_R 表示药物结合和新陈代谢从组织液中减少的项(不考虑结合时,取 $\phi_R = 0$), B 是组织液中结合药物浓度。假设结合过程是一级可逆可饱和反应,则

$$\frac{\partial B}{\partial t} = \underbrace{k_f (B_{\max} - B) C_3}_{\text{结合}} - \underbrace{k_r B}_{\text{离解}} - \underbrace{k_e B}_{\text{新陈代谢}} \tag{2.6}$$

(2.2)~(2.6) 式中未说明的参数定义见表 1 和表 2。

表 1 药物性质参数值* (有两个参数值分别对应 IgG 和 Fab)

参 数	单 位	肿瘤数值	正常组织数值
跨血管壁水力学传导率 l_{13}	cm/mmHg·s	2.8×10^{-7}	0.36×10^{-7}
跨淋巴管壁水力学传导率 l_{23}		5.6×10^{-7}	1.98×10^{-6}
微血管比面 n_1	cm^{-1}	200	70
微淋巴管比面 n_2		0.01	70
血浆、淋巴和组织液渗透压 π_1, π_2, π_3	mmHg	20, 15, 15	20, 10, 10
渗透反射系数 σ_T		0.82	0.91
药物在血浆中扩散系数 D_1	$10^{-8} \text{cm}^2/\text{s}$	10^4	10^5
药物在淋巴中扩散系数 D_2		10	10^5
药物在组织液中扩散系数 D_3		1.3, 4.4	0.048, 1.2
有效跨血管壁的药物渗透系数 P_{eff}	$10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$	5.73, 14.9	0.73, 19.1
药物跨血管壁反射系数 σ_p		0.95	0.50
血浆清洗时间常数 τ_p	h	103.8	3.0

* 除 l_{23}, n_2, D_1, D_2 外, 均按文献[2, 3] 取值。

** P_{eff} 是实验测出值, 包含对流和扩散两种影响, 通常 P/P_{eff} 在 0~ 10% 之间。

表 2 结合参数值* (两个值分别对应 IgG 和 Fab)

参数	饱和时结合药物浓度 B_{\max}	结合速率常数 k_f	离解速率常数 k_r	新陈代谢速率常数 k_e
单位	10^{-8}mol	$10^{-6} \text{mol}^{-1} \text{m} \text{in}^{-1}$	min^{-1}	min^{-1}
数值	1.175, 2.35	2.6, 0.8	0.0082, 0.0091	0.0, 0.0

* 均按文献[4]取值, $C_p^0 = 1.0 \times 10^{-9} \text{mol}$ 。

求解方程(2.1)的定解条件如下:

初始条件 $C_i |_{t=0} = 0 \quad (i = 1, 2, 3)$ (2.7)

考虑结合时还需

$$B |_{t=0} = 0 \tag{2.8}$$

在不同区域的交界处, 浓度和流量连续, 即

$$\left. \begin{aligned} C_i |_{r=r_j^-} &= C_i |_{r=r_j^+} \\ \left[u_i C_i - D_i \partial C_i / \partial r \right]_{r=r_j^-} &= \left[u_i C_i - D_i \partial C_i / \partial r \right]_{r=r_j^+} \end{aligned} \right\} \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.9)$$

r_j 当肿瘤内不分区时为 r_T (肿瘤半径), 当肿瘤内部分区时, 分别取为坏死区半径 r_n , 半坏死区半径 r_s 和生长区半径 r_T , 其中 $r_s = r_n + 0.5 \times (r_T - r_n)$ 中心处不可渗透条件为

$$\left[u_i C_i - D_i \partial C_i / \partial r \right]_{r=0} = 0 \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.10)$$

设正常组织一定距离处药物分布对肿瘤内药物传输无影响, 即是

$$\left(\partial C_i / \partial r \right) |_{r > r_T} = 0 \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.11)$$

分两种注射方式: 1) 连续注射• 正常组织血浆药物浓度维持恒定值, 即

$$C_1 |_{r > r_T} = C_p^0 \quad (2.12)$$

C_p^0 为初始血浆药物浓度• 2) 一次性注射• 假定正常组织血浆药物浓度按指数规律下降, 即

$$C_1(t) |_{r > r_T} = C_p^0 \exp(-t / \tau_p) \quad (2.13)$$

其中 τ_p 为药物在血浆中的清洗时间•

在这些定解条件下, 采用有限元方法求解了方程组(2.1), 其中速度 u_i 和压力 p_i 由第(I)部分的流体动力学计算结果给出•

§ 3. 计算结果和分析

计算的基准参数由表1和表2给出• 所有计算结果均对于被正常组织包围的肿瘤• 首先

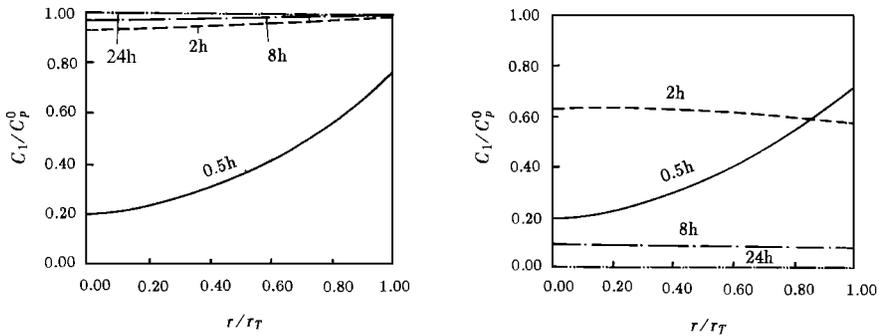
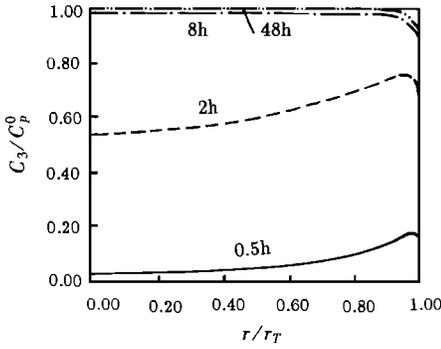
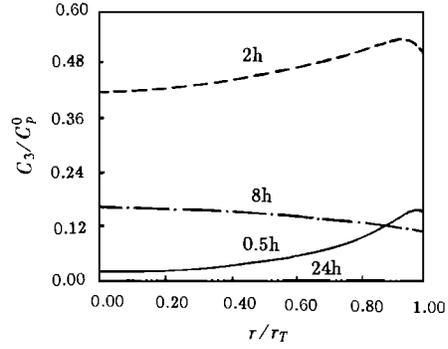


图1 肿瘤内部无淋巴,不分区和无结合时,对于 $P/P_{eff} = 1\%$ 药物在血浆中的分布
 (P/P_{eff} 为血管渗透系数与有效渗透系数之比)

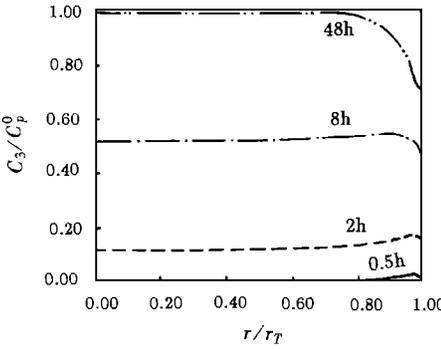
计算了肿瘤内部不分区且无淋巴时的情况• 因跨血管壁的渗透系数 P 对血浆中药物传输影响不大, 仅以免疫球蛋白片断 Fab, 当 $P/P_{eff} = 1\%$ 为例进行分析• 如图1所示, 注射早期, 肿瘤边缘药物浓度大于中心处, 很快(约2小时)药物在肿瘤血浆中达到均匀分布• 连续注射时, 2h(小时)后药物浓度已接近于1, 并在以后的时间基本保持不变; 一次性注射时, 因 Fab 分子量小, 清洗时间短, 药物浓度下降较快, 24h 几乎为零• IgG 有类似情况• 不同的是因其分子量大, 进入血浆慢一些, 但同时因其清洗时间长, 在一次性注射时, 血浆药物浓度下降也慢• 图2~ 图5是在两种注射方式下 $P/P_{eff} = 10\%$, 1% 和 0% (分别对应(a), (b), (c))时组织液中药物分布• 当 $P \neq 0$ 时, 受血浆药物浓度的影响, 早期肿瘤边缘药物浓度高于中心, 较长时间后肿瘤内部药物浓度基本均匀, 在边缘处因组织液外流带走药物, 浓度可能会有所下降, 对



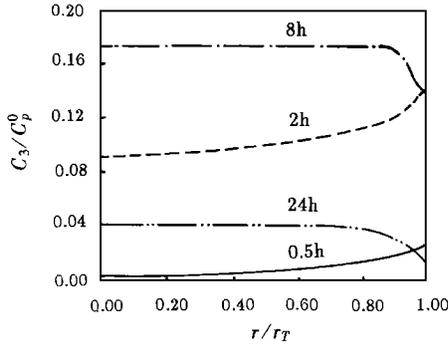
(a) $P/P_{eff} = 10\%$



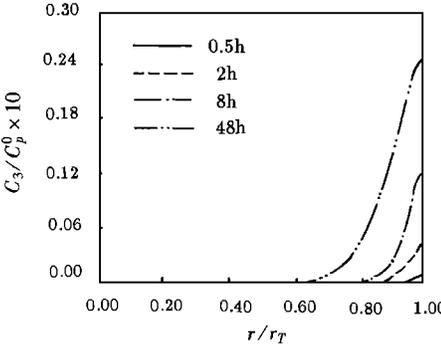
(a) $P/P_{eff} = 10\%$



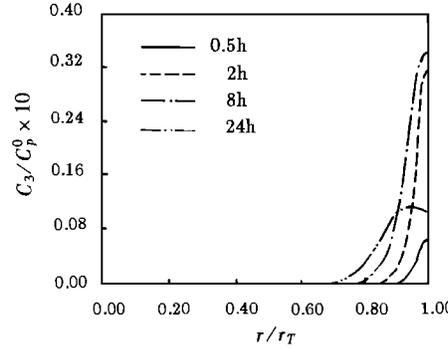
(b) $P/P_{eff} = 1\%$



(b) $P/P_{eff} = 1\%$



(c) $P/P_{eff} = 0\%$

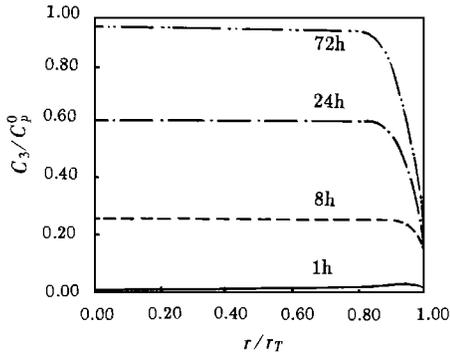


(c) $P/P_{eff} = 0\%$

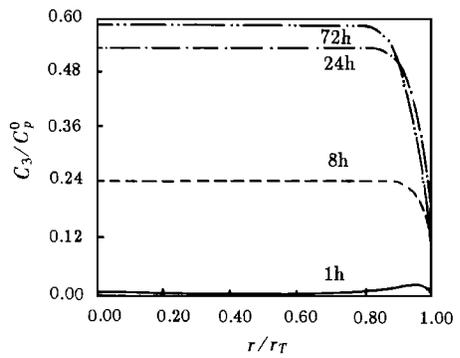
图2 肿瘤内部无淋巴,不分区和无结合,连续注射 Fab 时,组织液中的药物浓度分布

图3 同图2,只是一次性注射 Fab

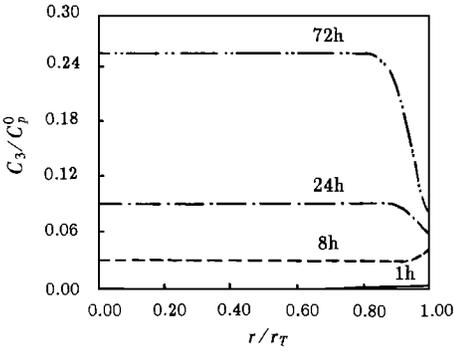
于 IgG 尤为明显。P 值的大小对组织液中药物浓度影响很大,连续注射 Fab 时, $P/P_{eff} = 10\%$, 当 8h 时药物浓度已接近于 1, $P/P_{eff} = 1\%$ 在 24h 才接近于 1。一次性注射时,则直接影响所能达到的最高浓度。另外, P 值较大时,药物浓度开始较早下降,且下降也较快。用 IgG 连续注射时, $P/P_{eff} = 1\%$ 72h 后药物浓度不到 $P/P_{eff} = 10\%$ 时的三分之一。一次性注射时也有类似情况。不同于 Fab, 72h 内 IgG 在组织液中浓度一直在上升,只是 $P/P_{eff} = 10\%$ 后期浓度增加缓慢。当 $P/P_{eff} = 0$ 时,药物进入肿瘤主要靠组织液中缓慢的扩散,大致需要时间为 $l^2/4D$, 对于 Fab 和 IgG 传过 1mm 的距离分别需要 16h 和 54h。跨血管壁的对流项在肿瘤内大



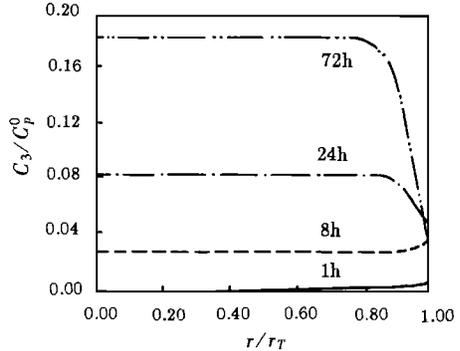
(a) $P/P_{eff} = 10\%$



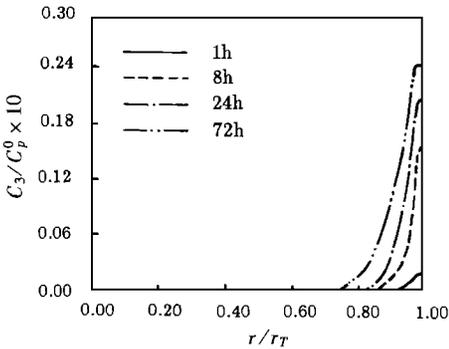
(a) $P/P_{eff} = 10\%$



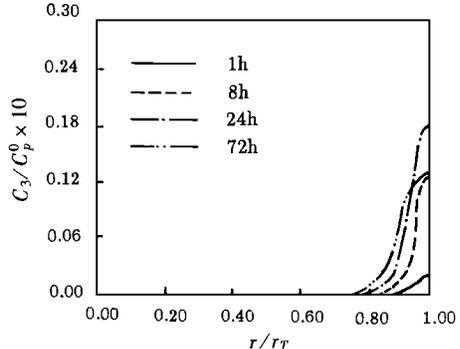
(b) $P/P_{eff} = 1\%$



(b) $P/P_{eff} = 1\%$



(c) $P/P_{eff} = 0\%$



(c) $P/P_{eff} = 0\%$

图 4 同图 2, 只是连续注射 IgG

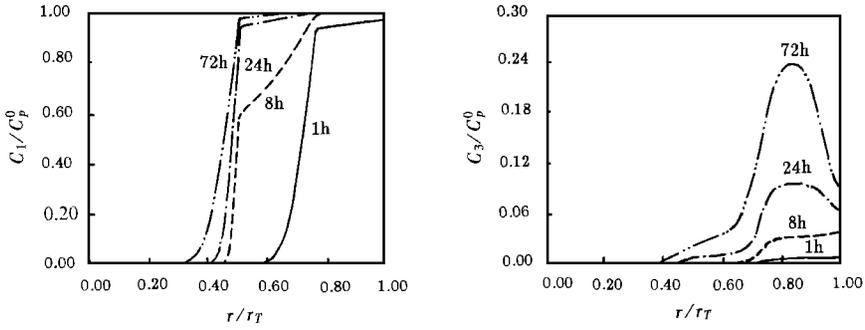
图 5 同图 2, 只是一次性注射 IgG

部分区域几乎为零。只在肿瘤边缘处才有较大值。同时组织液外流进一步带走药物。因此肿瘤边缘药物浓度始终较低, 而接近肿瘤中心处则几乎为零。由此可见, 药物的分子量大小对传输过程有较大影响。分子量较小, 扩散快, 但清洗时间短; 分子量则恰好相反。因此对不同分子量的药物选择适当的注射剂量和方式有助于更好地发挥药物疗效。另外, 跨血管壁药物渗透系数 P 的大小也影响药物的传输。

下面对于 $P/P_{eff} = 1\%$ 的结果, 讨论其它一些因素的影响。

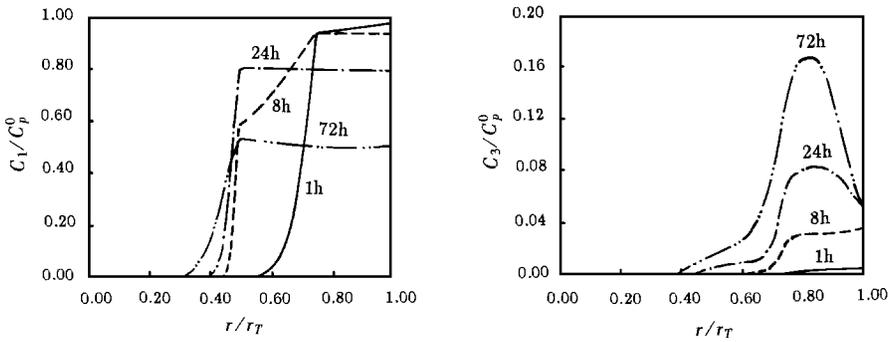
(1) 坏死的影响

当肿瘤内部发生坏死, 将肿瘤组织分为中心的坏死区, 边缘处的生长区以及介于两者之



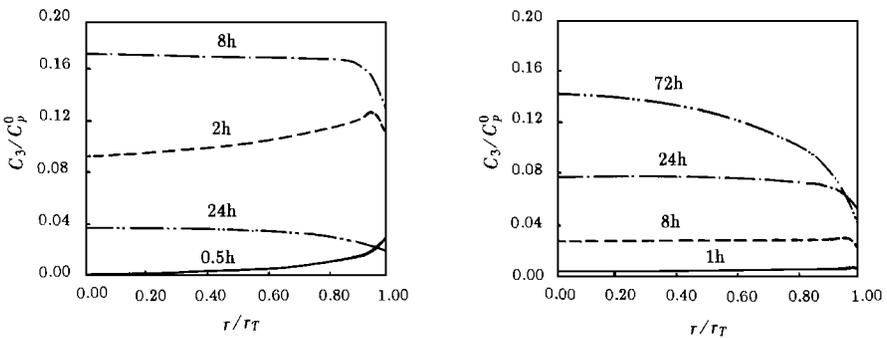
(a) 血浆中药物浓度 (b) 组织液中药物浓度

图6 肿瘤内部无淋巴,内部分区,坏死区半径 $r_n = 0.5\text{cm}$, $P/P_{eff} = 1\%$ 连续性注射 IgG 时, 药物浓度分布



(a) 血浆中药物浓度 (b) 组织液中药物浓度

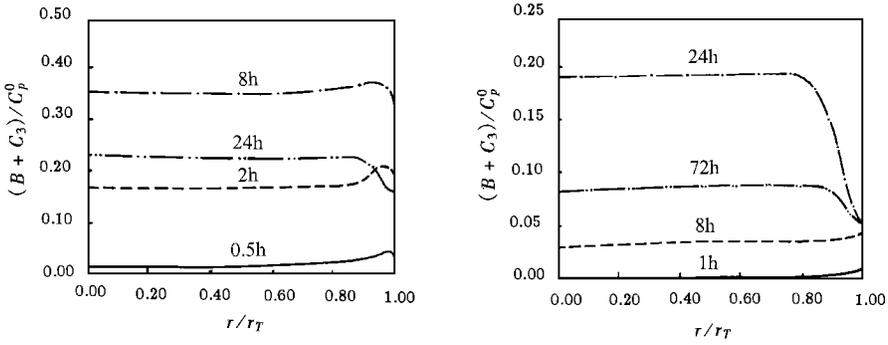
图7 同图6,只是一次性注射 IgG



(a) 一次性注射 Fab (b) 一次性注射 IgG

图8 肿瘤内部存在淋巴系统, $P/P_{eff} = 1\%$ 时, 组织液中的药物浓度分布

间的半坏死区。在第(I)部分流体动力学相应解的基础上求解得到坏死区的特征主要有以下两点: (i) 血流阻力明显增大; (ii) 血浆与组织液之间流体交换减慢, 因此取坏死区, 半坏死区 l_{13} 和 D_1 的值分别为表中肿瘤数值(即生长区数值)的万分之一和百分之一。设坏死区半径 r_n 为 0.5cm (0.95cm 的图略)。图6和图7表示 IgG 的计算结果(Fab 图从略, 其结果类似)。

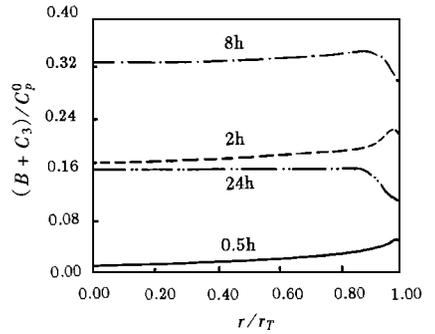


(a) 一次性注射 Fab

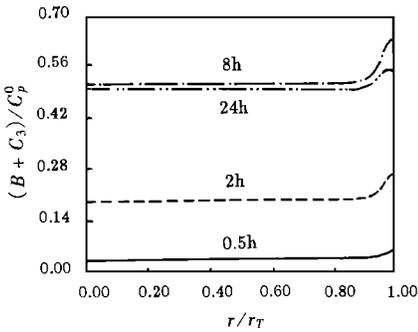
(b) 一次性注射 IgG

图9 肿瘤组织液中药物发生结合时的浓度分布(结合参数取表2基值)

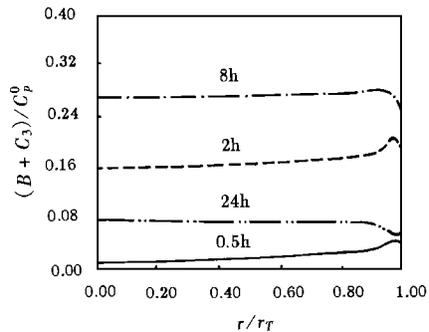
可以看出, 血浆中药物分布直接决定了组织液中的药物浓度。注射早期, 药物在血浆中只能进入生长区, 然后逐渐进入半坏死区(约 8h)。长时间后, 当连续注射时半坏死区和生长区血浆药物浓度接近, 药物能进到坏死区边缘; 当一次性注射时, 半坏死区因为药物堆积的缘故, 浓度可能高于生长区, 形成所谓的“水库效应”。肿瘤中心处血浆中的药物浓度几乎为零。组织液中药物分布类似于血浆。但半坏死区和坏死区边缘药物浓度比同样位置处血浆中药物浓度低得多, 即药物在组织液中向肿瘤中心推进更为困难。所以坏死发生后, 对药物传输极为不利, 坏死程度越



(a) C_p^0 为 100 倍表 2 基值



(b) k_f 为 10 倍表 2 基值



(c) $k_e = 0.0013 \text{min}^{-1}$

图 10 一次性注射 Fab, 组织液中药物发生结合时的浓度分布

大, 药物进入肿瘤中心也就越困难。药物大量集中在生长区和半坏死区, 极大地影响了治疗效果。

(2) 淋巴系统的影响

在第(I)部分流体动力学基础上, 计算得到组织液中药物浓度分布如图8所示。与无淋巴的相应解比较, Fab 浓度变化不大, IgG 浓度有较大降低。这是因为存在淋巴系统降低了组

织液高压有利于药物进入,但淋巴系统的回流又降低肿瘤内部组织液中药物浓度。IgG 进入比 Fab 困难,而淋巴系统对两者的回流作用相当,所以有这种差别。

(3) 药物结合的影响

图 9 是按表 2 取值计算的组织液中总的药物浓度(游离的与结合的药物浓度之和),与没发生结合的情形相比, Fab 浓度有很大增加, IgG 略有增加。其中一次性注射增加比连续注射大(连续注射图略),尤其在长时间后。图 10 表示改变结合参数的影响。加大初始药物剂量,组织液中药物浓度也有近似同样程度的增加;增加结合速率常数,药物浓度也有较大增加,特别是对 Fab 不但增加幅度大,而且药物浓度下降极慢; $k_e \neq 0$ 时,时间越长,药物浓度比 $k_e = 0$ 时减少得越多。可见,药物本身特性对药物浓度分布影响很大。对于分子量大的药物,结合影响不大,而分子量小的药物则有很大影响。对 Fab 一次性注射时,增大结合速率常数对充分发挥药物疗效最为有利。

上述分析对医疗具有一定指导意义。

参 考 文 献

- 1 O. Kedem and A. Katchalsky, Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes, *Biochimica ET Biophysica Acta.*, **27** (1958), 229—254
- 2 L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors I, Role of interstitial pressure and convection, *Microvascular Res.*, **37**(1) (1989), 77—104
- 3 L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors II, Role of heterogeneous perfusion and lymphatics, *Microvascular Res.*, **40**(2) (1990), 246—263
- 4 L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors III, Role of binding and metabolism, *Microvascular Res.*, **41**(1) (1991), 5—23

Mass Transport in Solid Tumors (II) ——Drug Delivery

Lei Xiaoxiao Wu Wangyi Wen Gongbi Chen Jianguo

(Department of Mechanics and Engineering Science, Peking University, Beijing 100871, P. R. China)

Abstract

Based on the flow field solution of the three porous medium model for tumor microcirculation, the diffusion-convection equations are solved with various initial and boundary conditions using finite element method. The concentration profile of two therapeutic agents: immunoglobulin G (IgG) and its antigen-binding fragment (Fab) in blood, lymph and interstitial fluid are obtained for normal tissue-surrounded tumor. The effect of tumor microvasculature, lymph function, drug injection mode, the molecular weight and binding kinetics of the drug on the distribution in tumors are also considered.

Key words three porous medium model, solid tumor, drug delivery, diffusion-convection equations