

10种抗精神病药物对多巴胺D₂受体占有率的模拟分析

森慕黎¹, 刘洋¹, 刘憬瞳¹, 潘福璐¹, 江晓泉¹, 杨文宁¹, 李雪岩¹, 陈洪娇¹, 刘伟¹, 祁东盈¹, 汪国鹏^{2*}, 潘艳丽^{3*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 中财瀚熙(北京)生物科技发展有限公司, 北京 101503

3. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700

摘要: 目的 模拟分析10种抗精神病药物氟哌啶醇(haloperidol)、舒必利(sulpiride)、美哌隆(melperone)、氯氮平(clozapine)、喹硫平(quetiapine)、利培酮(risperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)、瑞莫必利(remoxipride)、氨磺必利(amisulpride)、雷氯必利(raclopride)口服给药后在人体内对多巴胺D₂受体(DRD₂)占有的时间过程。方法 通过对10种抗精神病药物的口服给药和静脉给药的药动学数据模拟计算获取建模的药动学(PK)参数;通过已发表的文献数据计算获取10种抗精神病药物的结合动力学(BK)参数和细胞内DRD₂受体合成动力学(TK)参数;基于获取的PK、BK、TK参数建立10种抗精神病药物的DRD₂受体占有率数学计算模型(PK-BK-TK模型)。结果 已上市的9种(不包含雷氯必利)抗精神病药物在临床推荐剂量下对DRD₂的最大受体占有率均在65%以上,预测的DRD₂受体占有率曲线与其临床药效持续时间有良好的一致性;雷氯必利的合理给药剂量为2 mg。结论 利用PK-BK-TK数学模型能准确预测抗精神病药物口服后在人体内对DRD₂受体的占有过程。该模型可为评估化合物在体内拮抗DRD₂受体的活性与潜在毒性提供一种新的研究思路和方法。

关键词: 多巴胺D₂受体;抗精神病药物;PK-BK-TK模型;受体占有率;结合动力学;氟哌啶醇;舒必利;美哌隆;氯氮平;喹硫平;利培酮;齐拉西酮;瑞莫必利;氨磺必利;雷氯必利

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0633-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.005

Simulation analysis of occupancy rate of dopamine D₂ receptors by ten kinds of antipsychotic drugs

SEN Muli¹, LIU Yang¹, LIU Jingtong¹, PAN Fulu¹, JIANG Xiaoquan¹, YANG Wenning¹, LI Xueyan¹, CHEN Hongjiao¹, LIU Wei¹, QI Dongying¹, WANG Guopeng², PAN Yanli³

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Zhongcai Health (Beijing) Biological Technology Development Co., Ltd., Beijing 101503, China

3. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: **Objective** To simulate the time course of occupancy rates of 10 antipsychotic drugs including haloperidol, sulpiride, melperone, clozapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, remoxipride, amisulpride and raclopride on the dopamine D₂ receptors (DRD₂) *in vivo*. **Methods** The modeled pharmacokinetic parameters (PK parameters) of 10 antipsychotic drugs were obtained by simulating and calculating the pharmacokinetic data of the oral and intravenous administration; The binding kinetic parameters (BK parameters) and the intracellular DRD₂ receptor synthesising kinetic parameters (TK parameters) of 10 antipsychotic drugs were obtained based on published literature data. Based on the acquired PK, BK and TK parameters we can establish a mathematical calculation model (PK-BK-TK model) for receptor occupancy of 10 antipsychotic drugs. **Results** The maximum receptor occupancy rates of all the nine antipsychotic drugs at the clinically recommended doses were above 65%, and the predicted curves of receptor

收稿日期: 2021-07-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973295)

第一作者: 森慕黎(1998—),女,硕士研究生,研究方向为药靶结合动力学与药物代谢。E-mail: 1060436454@qq.com

*共同通信作者: 汪国鹏,男,硕士,研究方向为药靶结合动力学与药物代谢。E-mail: binglelly@163.com

潘艳丽,女,博士,教授,研究方向为药靶结合动力学与药物代谢。E-mail: panyl@mail.cintcm.ac.cn

occupancy rate *in vivo* were consistent with their duration of clinical efficacy. The reasonable dose of raclopride was 2 mg.

Conclusion The PK-BK-TK mathematical model can effectively evaluate the receptor occupation process *in vivo* after oral antipsychotic drugs, which provides a new research idea and method for assessing the activity and potential toxicity of compounds antagonize DRD₂ receptors *in vivo*.

Key words: dopamine D₂ receptor; antipsychotic drugs; PK-BK-TK mathematical model; receptor occupancy; binding kinetics; haloperidol; sulpiride; melperone; clozapine; quetiapine; risperidone; ziprasidone; remoxipride; amisulpride; raclopride

抗精神病药物主要用于改善神经精神障碍患者的幻觉、妄想等状态,特别是精神分裂症及双向情感障碍等^[1]。依据抗精神病药物在临床剂量下产生的锥体外系副作用(EPS)的大小可将其分为两类:典型抗精神病药和非典型抗精神病药^[2];非典型抗精神病药因具有5-羟色胺能作用能够在临床有效剂量下产生最小的EPS^[3-5]。抗精神病药物在治疗过程中发挥作用主要是通过阻断多巴胺D₂受体(DRD₂)介导的,因此DRD₂占有率经常被用来量化疗效和副作用之间的关系^[6-7]。已有研究表明抗精神病药物对DRD₂的占有率在65%~80%是其发挥抗精神病疗效的关键^[8-9]。当DRD₂占有率低于65%时,抗精神病药物难以发挥理想的疗效^[10];但当DRD₂占有率高于80%时,发生不良反应如EPS的风险增加^[11]。因此,对于抗精神病药物的研究而言,无论是早期的药物研发还是用药安全性的把控,DRD₂的占有率研究都是最为关键的一步。

目前药物开发与单体化合物的筛选大多以化合物与靶点之间的亲和力大小[即半数抑制浓度(IC₅₀)值大小]为基础,忽略了药物与靶点的结合动力学过程以及靶点的合成和降解过程,不能全面评估药物与靶点相互作用的整个过程,也致使很多候选药物的体外抑制活性无法准确反映到人体内可能的药理作用。药物在机体内要达到预期的药理作用,必须要满足3个动力学过程:一是药物在靶点上达到足够的游离药物浓度,这个过程称为药动学(PK过程);二是药物分子与靶点具有足够快的结合过程和持续时间足够长的解离过程^[12](结合-平衡-解离的过程),这个过程称为结合动力学(BK过程);三是要明确靶点在细胞内的合成和降解的过程^[13](TK过程)。本研究在现有研究基础上,将影响药物在体内发挥药效的3个动力学过程进行系统整合,以DRD₂和10个抗精神病药物(包括已上市的氟哌啶醇、舒必利、美哌隆、氯氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、瑞莫必利、氨磺必利和正在药物研发中的雷氯必利)为研究对象,建立药物在人体内的受体占有率的数学计算模型,预测抗精神病药物口

服后在人体内的受体占有时间过程。基于此模型,也可对其他小分子成分活性筛选和预测药物在体内的实际药效及用药安全性提供一种新的研究思路和方法。

1 材料

Get Data 软件(Version 2.20); Data Analysis System 软件(Version 2.0); Berkeley Madonna 建模与分析软件(Version 9.2.1); Origin 软件(Version 9.1)。

2 方法

2.1 体内PK数据采集与计算

本研究通过2种方法获得模拟中使用的体内PK数据,包括药物的吸收速率常数(k_a),药物从中心室的消除速率常数(k_{el} ,也称为 k_{10}),药物从中心室向四周室的扩散速率常数(k_{12}),药物从四周室向中心室的扩散速率常数(k_{21}),中心室的体积(V_c)。

2.1.1 提取人体静脉给药数据模拟计算PK参数首先通过文献获取氟哌啶醇、舒必利、美哌隆、氯氮平、利培酮、齐拉西酮、瑞莫必利、氨磺必利、雷氯必利9个抗精神病药物的人体静脉给药和人体口服给药的药时曲线;然后利用Get Data软件对药时曲线的数据进行采集;最后利用Data Analysis System软件对上述采集数据进行二房室模拟计算可获得模型模拟所需PK参数(k_{10} 、 k_{12} 、 k_{21} 、 V_c)。

2.1.2 提取动物静脉给药数据模拟计算PK参数因截止目前还未在已发表的文献中找到药物喹硫平的人体静脉给药的实验数据,故这个药的PK参数通过以下步骤模拟计算:首先通过文献获取喹硫平的动物静脉给药药时曲线和人体口服给药药时曲线;然后利用Get Data软件对药时曲线的数据进行采集;利用Data Analysis System软件对上述采集数据进行二房室模拟计算可得模型模拟所需PK参数(k_{10} 、 k_{12} 、 k_{21});最后, V_c 值通过以下公式计算得到^[14-15]。

$$V_c = CL/F_{oral} \times F/k_{10}$$

CL/F_{oral} 是人体口服给药的清除率,F是口服给药的绝对生物利用度, k_{10} 是药物从中心室的消除速率常数

2.2 体外BK数据采集与计算

PK-BK-TK模型建立中所用的药物BK参数来

源于文献报道^[16], 10个抗精神病药物与DRD₂受体的BK参数见表1, 包括药物与DRD₂受体的结合速率常数(k_{on})和解离速率常数(k_{off})。

表1 10种抗精神病药物与DRD₂受体结合的BK参数
Table 1 BK parameters of ten antipsychotic drugs for human DRD₂

药物	$k_{on}/$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)	k_{off}/h^{-1}	参考文献
氟哌啶醇(haloperidol)	127 800.0	39.0	16
舒必利(sulpiride)	9 600.0	133.8	16
美哌隆(melperone)	1 194.0	88.8	16
氯氮平(clozapine)	4 938.0	100.2	16
喹硫平(quetiapine)	394.2	60.6	16
利培酮(risperidone)	26 280.0	25.8	16
齐拉西酮(ziprasidone)	96 600.0	64.2	16
瑞莫必利(remoxipride)	696.0	114.0	16
氨磺必利(amisulpride)	20 640.0	49.8	16
雷氯必利(raclopride)	40 140.0	31.8	16

2.3 DRD₂受体TK数据采集与计算

PK-BK-TK模型建立中所使用的TK数据包括DRD₂受体合成速率常数($k_{turnover}$)和DRD₂受体的初始表达量(T_0)。通过引入DRD₂受体半衰期($TK_{1/2}$)的值来计算得到受体合成速率常数 $k_{turnover}$, 计算公式如下^[17]。计算结果见表2。

$$TK_{1/2} = \ln 2 / k_{turnover}$$

表2 DRD₂受体的TK参数
Table 2 TK parameters of DRD₂

参数	单位	数值	参考文献
$TK_{1/2}$	h	108 ^a	18
$k_{turnover}$	—	0.006 4	17-18
T_0	$\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	0.009 2 ^b	19

a-未在已发表的文献中找到人体DRD₂受体半衰期数据, 故以哺乳动物的DRD₂受体半衰期进行模拟计算; b-以人体大脑中的DRD₂受体密度进行模拟计算

a-Half-life of human DRD₂ receptor were not found in published literature, therefore, half-life of mammalian DRD₂ receptor is used for simulation calculation; b-Simulations were performed with DRD₂ receptor density in human brain

2.4 PK-BK-TK模型的建立

现代药理学认为, 药物能够发挥理想的药效需要满足以下前提: ①游离的药物分子能够占据足够多的靶点; ②游离的药物分子能够占据靶点足够长的时间; ③同时, 在这个过程中, 要保证尽可能少的

新靶点被细胞快速合成和分泌, 因为一旦新合成的靶点数量超过了靶点附近游离药物的浓度, 多余的未被药物分子结合的靶点就会发挥生化功能。因此, 为了准确、全面地估计抗精神病药物-DRD₂受体结合的时间进程, 本研究建立的数学模型由下述3个内在动力学过程组成: (1)首先, 受体附近的药物浓度受到其PK属性的影响。药物在体内的PK过程包括药物在血浆中的吸收、分布、代谢和消除, 该PK过程主要由 k_a 、 k_{10} 、 k_{12} 、 k_{21} 、 V_c 和 F 这6个参数描述。由于只有游离的药物分子(即未与血浆蛋白结合的部分)可与其作用受体相互作用, 因此, 药物在血浆中的游离分数(f_{up})在增加受体附近的游离药物浓度方面起着重要作用; (2)药物与受体相互作用的BK性质, 包括药物和受体之间的结合和解离2个过程, 这取决于2个关键参数(即 k_{on} 和 k_{off}); (3)细胞内的TK过程, 包括受体的降解和新的受体的合成。受体的表达水平和半衰期可以直接影响细胞内游离受体的数量, 因此, 受体的TK性质由3个参数(即受体初始表达量 T_0 、生成速率常数 $k_{turnover}$ 和降解速率常数 k_{deg})决定。需要强调的是, 在健康人(相当于稳态)中, 新合成和降解受体的速率达到了微妙的平衡, 换言之, $k_{turnover}$ 几乎等于 k_{deg} 。

药物与受体随时间相互作用所形成的药物-受体二元复合物的量可由人体单剂量口服药物后的一系列微分方程计算。

$$dC_c/dt = \frac{k_a \times A_a}{V_c} - k_{cl} \times C_c - k_{12} \times C_c + k_{21} \times C_p - k_{on(i)} \times f_{up} \times C_c \times T_{free(i)} +$$

$$k_{off(i)} \times TC_i$$

$$dC_p/dt = k_{12} \times C_c - k_{21} \times C_p$$

$$dTC_i/dt = k_{on(i)} \times C_c \times f_{up} \times T_{free(i)} - k_{off} \times TC_i$$

$$dT_{free(i)}/dt = T_{0(i)} \times k_{turnover(i)} - T_{free(i)} \times k_{deg(i)} - k_{on(i)} \times C_c \times f_{up} \times T_{free(i)} +$$

$$k_{off(i)} \times TC_i$$

$$dT_{total(i)}/dt = T_{free(i)} + TC_i$$

$$dA_a/dt = -k_a \times A_a \text{ (单剂量口服)}$$

C_c 和 C_p 分别是中心室和四周室的总药物浓度; T_0 是在没有药物的情况下游离受体的起始浓度; TC 是形成的药物-受体复合物的浓度; T_{free} 是在药物存在的情况下形成的游离受体的总浓度; f_{up} 是药物在血浆中的游离分数; T_{total} 是 T_c 与 T_{free} 之和; A_a 表示到达体循环的原型药物总量, 等于药物剂量的绝对值; $k_{turnover}$ 和 k_{deg} 分别代表游离受体合成和降解动力学过程的速率常数; 所有浓度的单位均是 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

最后, 用以下公式计算得到不同时间点的受体占有率(RO)。

$$RO_{i(t)} = \frac{TC_{i(t)}}{T_{total(i)}} \times 100\%$$

3 结果

3.1 10个抗精神病药物的PK参数

通过 Data Analysis System 软件对文献提取的10个抗精神病药物的药时曲线进行二房室模拟计算,得到其PK参数见表3。

3.2 抗精神病药物-DRD₂受体占有率研究

现代药理学认为,药物能够发挥预期治疗效果的前提是药物中的有效成分能够通过体内的生物

屏障到达作用靶点,并且占据一定数量的靶点足够长的时间,因此研究化合物在人体内的靶点占有率对于药效的评估具有重要意义。因此本研究以10个抗精神病药物为例,通过建立受体占有率数学模型直接评估抗精神病药物对人体内DRD₂受体的占有率时间过程曲线。选择评价指标为受体占有率时间过程曲线达峰时间($t_{\max}$)、最大受体占有率($RO_{\max}$)、65%受体占有持续时间($t_{65\%, \text{last}}$)。

表3 10种抗精神病药物的PK参数
Table 3 PK parameters of ten antipsychotic drugs

药物	k_a/h^{-1}	k_{10}/h^{-1}	k_{12}/h^{-1}	k_{21}/h^{-1}	f_{up}	V_c/L	$F/\%$	参考文献
氟哌啶醇(haloperidol)	1.31	0.16	1.22	0.25	0.10	229.97	65	20-21
舒必利(sulpiride)	0.31	0.62	2.08	0.44	0.60	25.34	27	22-23
美哌隆(melperone)	0.25	1.10	0.80	1.15	0.45	147.48	60	24-25
氯氮平(clozapine)	0.30	8.11	16.82	1.36	0.03	3.54	27	26
喹硫平(quetiapine)	0.73	2.35	2.81	0.84	0.17	3.30	9.00	27-29
利培酮(risperidone)	2.00	0.16	0.32	0.19	0.10	62.45	66	30-31
齐拉西酮(ziprasidone)	0.15	0.32	0.04	0.36	0.01	62.88	60	32-33
瑞莫必利(remoxipride)	3.50	0.11	0.003	0.11	0.19	59.94	92.60	34
氨磺必利(amisulpride)	0.14	2.21	6.11	1.01	0.84	17.29	50	35-36
雷氯必利(raclopride)	3.90	0.43	0.58	0.21	0.05	14.24	65	37

3.2.1 临床推荐剂量下单次用药后人体内DRD₂受体占有率时间曲线评估 分别单次用药氟哌啶醇(4 mg)、舒必利(50 mg)、美哌隆(300 mg)、氯氮平(450 mg)、喹硫平(300 mg)、利培酮(3 mg)、齐拉西酮(40 mg)、瑞莫必利(100 mg)、氨磺必利(50 mg)后,利用“2.4”项下模型计算评估人体内的DRD₂受体占有率时间曲线,见图1,各项参数结果见表4。

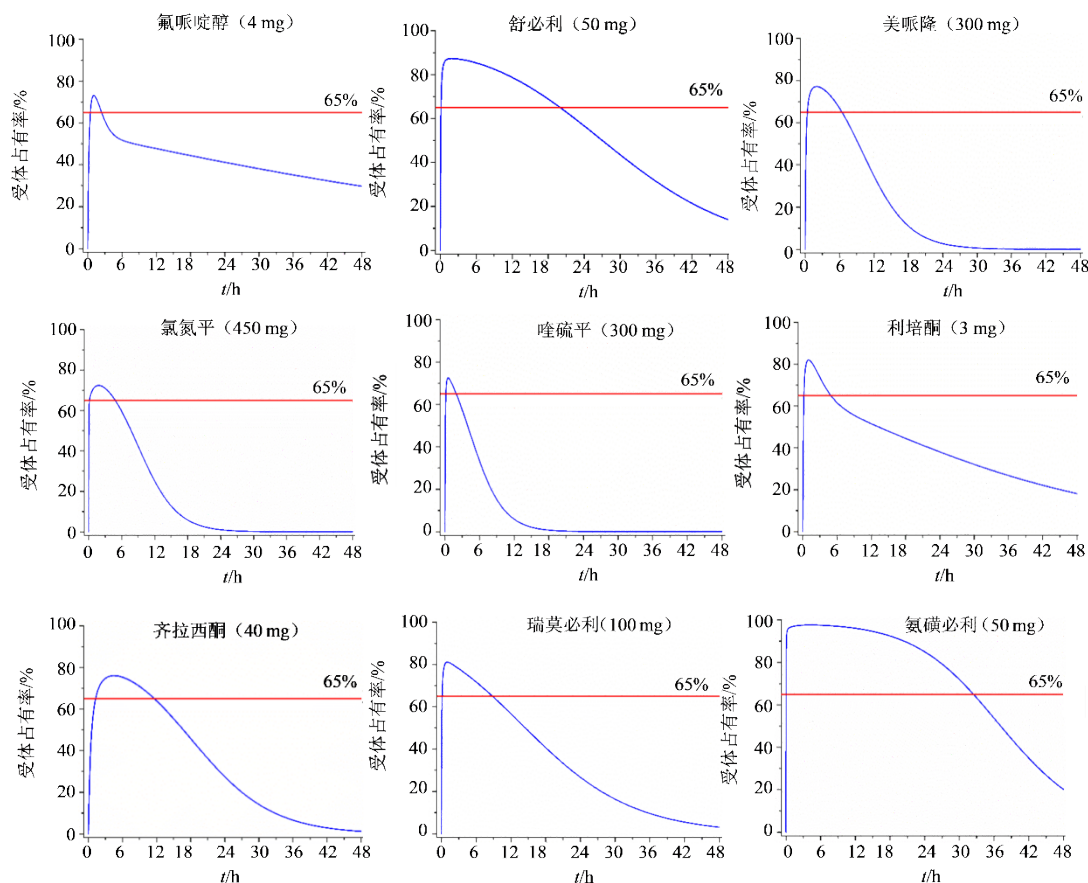
如图1所示,所有上述9个抗精神病药物在临床推荐剂量下的最大受体占有率均大于65%,这一结果与此前文献报道的研究结果相一致^[38-39];舒必利、美哌隆、氯氮平、利培酮、齐拉西酮、瑞莫必利、氨磺必利的 $t_{65\%, \text{last}}$ 大于4 h,与说明书所示临床用药间隔具有良好的一致性,表明上述抗精神病药物在临床推荐剂量下能够达到预期的疗效。这表明本研究所建立的PK-BK-TK模型能够全面准确地评估抗精神病药物在人体内的受体占有率时间过程。

本研究以血浆中的游离药物浓度作为受体附近的药物浓度进行模拟。如图1显示,药物氟哌啶醇、喹硫平的 $t_{65\%, \text{last}}$ 仅为1.94 h和1.77 h,这可能与氟哌啶醇和喹硫平在大脑和血浆中的高浓度比有关,氟哌啶醇在大鼠中的大脑与血浆浓度比为18.16^[40],喹硫平在大鼠中的大脑与血浆浓度比为2.9^[41]。

药物舒必利和氨磺必利的 $t_{65\%, \text{last}}$ 长达19.86 h和32.39 h,最大受体占有率较实际情况偏高,可能的原因是舒必利和氨磺必利属于低渗透性药物,具有较低的大脑与血浆浓度比(低于0.1)^[42]。在此后的研究中,综合考虑这类药物在血浆中和大脑中的分配情况,将大脑与血浆的药物浓度比纳入考虑范围将大大提高模型预测的准确性。

3.2.2 不同用药剂量后人体内DRD₂受体占有率评估 基于DRD₂受体占有率的剂量研究可用于把控抗精神病药物的安全性,降低副作用如EPS发生的可能性。选择了各药品在临床上的最大给药剂量范围为模拟剂量,研究不同给药剂量下单次给药后人体内的最大DRD₂受体占有率情况,见图2,其中横坐标为模拟剂量,纵坐标为该剂量下的 $RO_{\max}$ 。

已上市的9个抗精神病药物的 $RO_{\max}$ 均随给药剂量的增加而增加。药物氟哌啶醇、美哌隆、氯氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、瑞莫必利的临床推荐剂量均落在PK-BK-TK模型模拟给出的治疗窗口内(即DRD₂受体占有率为65%~80%)。药物舒必利和氨磺必利模拟给出的受体占有率较实际情况偏高,在小于临床推荐剂量时就达到65%的受体占有率,其可能的原因是舒必利和氨磺必利具有较低

图1 抗精神病药物的DRD₂受体占有率时间曲线模拟Fig. 1 Simulations of time course of DRD₂ receptor occupancy by antipsychotic drugs表4 9种抗精神病药物在体内对DRD₂受体占有的时间过程参数Table 4 Parameters of time course of occupancy rates of nine antipsychotic drugs on DRD₂ in vivo

药物	$t_{\max}/h$	$RO_{\max}/\%$	$t_{65\%, \text{ last}}/h$
氟哌啶醇 (4 mg)	1.06	73.12	1.94
舒必利 (50 mg)	1.88	87.30	19.86
美哌隆 (300 mg)	2.04	77.13	6.01
氯氮平 (450 mg)	1.81	72.40	4.67
喹硫平 (300 mg)	0.58	72.45	1.77
利培酮 (3 mg)	1.05	81.96	4.71
齐拉西酮 (40 mg)	4.48	76.04	10.33
瑞莫必利 (100 mg)	1.01	81.09	8.61
氨磺必利 (50 mg)	4.24	97.65	32.39

的大脑与血浆浓度比(低于0.1)^[42]。

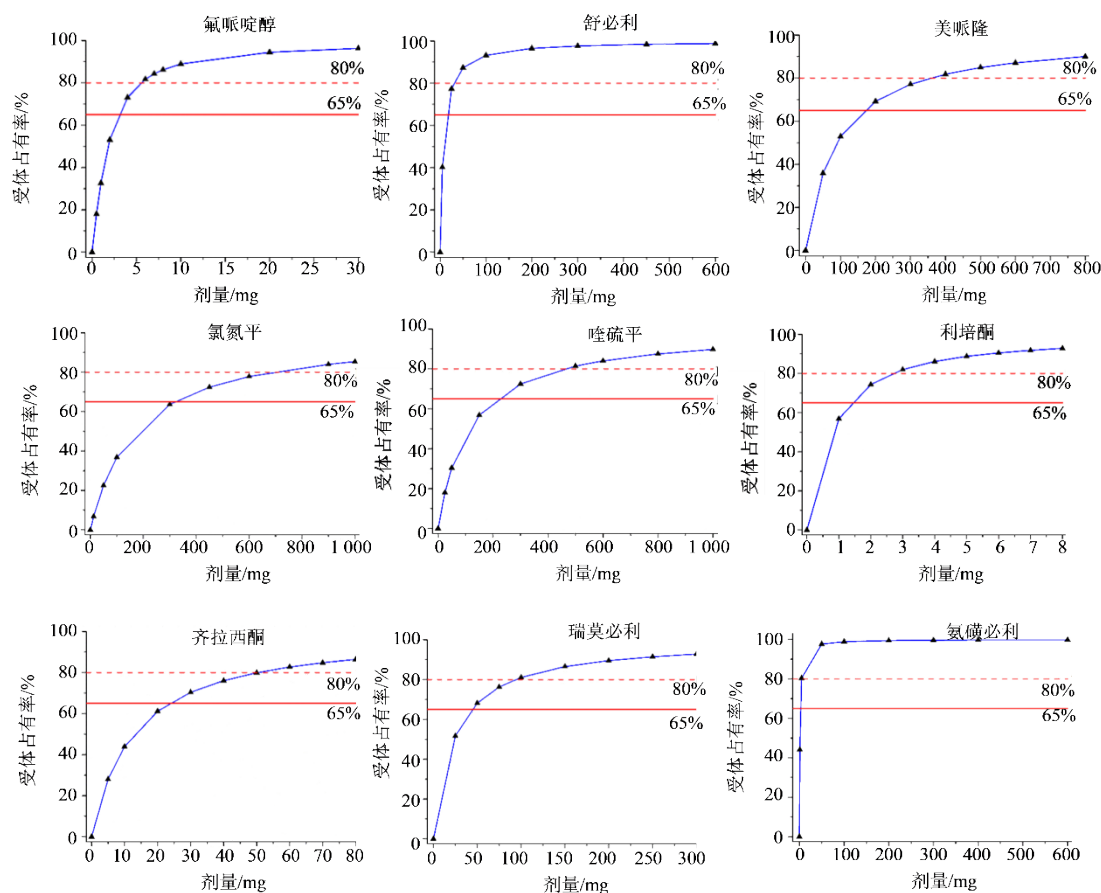
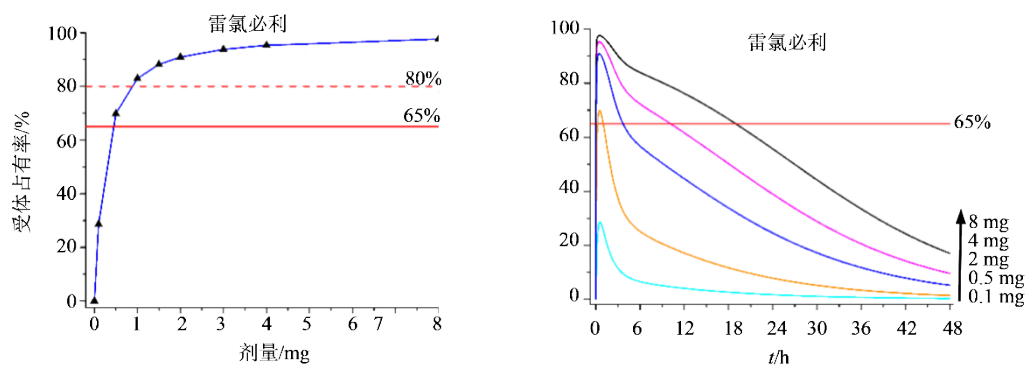
氟哌啶醇和利培酮在较低剂量下即可达到65%的受体占有率,属于强效低剂量抗精神病药;但当单次给药氟哌啶醇超过6 mg或者单次给药利培酮超过3 mg时,发生EPS的可能性也增加。这一研究结果表明PK-BK-TK模型能为预测药物与剂量

相关的安全性提供新的研究思路。

3.2.3 利用PK-BK-TK模型探究雷氯必利的合理用药剂量 雷氯必利是DRD₂受体的选择性拮抗剂,是最常用的体内DRD₂受体示踪剂之一^[43],目前尚在作为抗精神病药物、抗帕金森药物等疾病的研究中。本研究模拟了不同剂量的雷氯必利经口服给药后在人体内的受体占有率过程,结果如图3所示,相关参数见表5。

图3显示,雷氯必利与DRD₂受体具有很高的亲和力,在较低剂量(0.5 mg)下就能达到对DRD₂受体69.89%的占有率。虽然低剂量下雷氯必利对DRD₂受体的占有率较高,但其在受体上的驻留时间较短,难以达到理想的药效。此时,应当综合考虑最大受体占有率及 $t_{65\%, \text{ last}}$ 来选择更为恰当的给药剂量。当雷氯必利口服给药2 mg时, $RO_{\max}$ 为90.94%, $t_{65\%, \text{ last}}$ 为3.62 h,是较为合理的用药剂量。但从用药安全性的方面考虑,当口服给药2 mg雷氯必利时,最大DRD₂受体占有率高于80%,发生EPS的风险增加,此时应当密切关注其用药安全性。

3.2.4 单次联合用药后体内受体占有率时间曲线

图2 不同用药剂量下抗精神病药物的DRD₂受体占有率时间曲线模拟Fig. 2 Simulations of time course of DRD₂ receptor occupancy by antipsychotic drugs with different ways of dosing图3 不同用药剂量下雷氯必利的DRD₂受体占有率时间曲线模拟Fig. 3 Simulations of the time course of DRD₂ receptor occupancy by raclopride with different ways of dosing

评估 对于一些难治性的、单一药物治疗无法达到理想治疗效果的精神疾病而言,药物联用的策略可能是一种有希望的选择。有研究表明,氯氮平与其他抗精神病药物的联合使用对改善精神病患者的情况最为有益^[44]。因此,本研究利用所建立的PK-BK-TK模型模拟了氯氮平(450 mg)和齐拉西酮(40 mg)联合用药后的DRD₂受体占有率时间曲线,如图4所示。

氯氮平和齐拉西酮联合用药后,受体占有率的

$t_{\max}$ 为2.64 h, $RO_{\max}$ 为81.60%, $t_{65\%, \text{last}}$ 为10.53 h。氯氮平和齐拉西酮联合用药的 $RO_{\max}$ 较单独使用氯氮平($RO_{\max}$ 为72.40%)或齐拉西酮($RO_{\max}$ 为76.04%)没有明显的增加,依然在安全有效的治疗窗口内;相较于单独使用氯氮平($t_{65\%, \text{last}}$ 为4.67 h),联合用药时 $t_{65\%, \text{last}}$ 增加,药理作用持续时间延长;相较于单独使用齐拉西酮($t_{\max}$ 为4.48 h),联合用药时 $t_{\max}$ 缩短,起效更快。以上结果表明,氯氮平和齐拉西酮的联合用药较单一药物疗法更有益处,且不会产生更大

表5 雷氯必利在不同给药剂量下对DRD₂受体占有的时间过程参数比较

药物	$t_{\max}/h$	$RO_{\max}/\%$	$t_{65\%,last}/h$
雷氯必利 (0.1 mg)	0.57	28.68	0
雷氯必利 (0.5 mg)	0.52	69.89	0.74
雷氯必利 (2 mg)	0.50	90.94	3.62
雷氯必利 (4 mg)	0.48	95.33	10.08
雷氯必利 (8 mg)	0.48	97.63	18.96

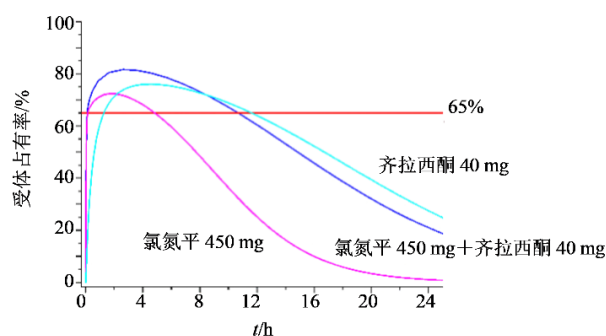


图4 联合用药时的受体占有率时间曲线模拟

Fig. 4 Simulations result of time course of receptor occupancy by combination treatment

的副作用,这与此前的研究结果具有良好的一致性^[44]。

4 讨论

本研究所建立的受体占有率数学模型(PK-BK-TK数学模型)整合纳入药物吸收、代谢(PK过程)、药物与受体相互作用(BK过程)、受体的生成与降解等影响因素(TK过程),通过输入模型参数,计算了10个抗精神病药物在体内的 $RO_{\max}$ 和 $t_{65\%,last}$ 等与药理活性关联的核心指标,预测了药物在人体内对DRD₂受体占有的时间过程。结果发现,已上市的9个抗精神病药物在临床推荐剂量下的 $RO_{\max}$ 均大于65%,且 $t_{65\%,last}$ 与各个药物临床药效的持续时间相一致。由此可见,PK-BK-TK受体占有率数学模型可作为开展药物体外活性和体内药效相关性评价的工具。

借助本研究所建立的PK-BK-TK模型,对雷氯必利等尚在药品研发中的潜在药物进行人体内的受体占有率时间过程模拟,预测不同给药剂量下其在人体内的受体占有率变化过程,从而为潜在药物的临床有效用药剂量、用药间隔、与剂量相关的用药安全性把控等提供参考。除此之外,也可以通过改变其他参数值,例如BK参数进行计算模拟,为研

究人员确定化合物药效关键参数的黄金范围(最大靶点占有率达到90%以上,药效作用持续时间达24 h以上)和稳定空间(参数在此空间内的波动不会对靶点占有产生显著的影响)。因此,以PK-BK-TK数学模型作为化合物优化的指导策略,是尽快实现其预期体内药效的理想工具。

本研究所选用的作用靶点DRD₂受体的半衰期($TKt_{1/2}$)远大于所选择的抗精神病药物在人体内的消除半衰期($PKt_{1/2}$)和药物-受体解离半衰期($BKt_{1/2}$),即 $TKt_{1/2}/PKt_{1/2}$ 大于1, $TKt_{1/2}/BKt_{1/2}$ 大于1。此时在体内DRD₂受体占有持续时间主要由药物在血浆内的消除速率(k_{el})和药物-受体的解离速率(k_{off})所决定,因此本研究没有重点分析受体的合成、降解过程对体内药效的影响。与此相反,对于那些半衰期较短的靶点或是药物具有较长 $PKt_{1/2}$ 或 $BKt_{1/2}$ 的情况,靶点的快速合成分泌将会对药物在体内的疗效产生较大的影响。当 $TKt_{1/2}/PKt_{1/2}$ 小于1、 $TKt_{1/2}/BKt_{1/2}$ 小于1时,与 k_{el} 和 k_{off} 相比,靶点生成速率常数($k_{turnover}$)对药物受体占有持续时间的影响会变大。此时为了达到理想的受体占有率及作用持续时间,一个较好的解决方案是提高药物-受体结合速率(k_{on} 值)和增加药物血浆消除半衰期^[45]。另一种可行的解决方案就是开发能促进受体蛋白降解的方法,这在激酶的治疗领域中已经被广泛探索^[46-47]。

综上所述,相比于经典药靶结合评价方法(IC₅₀评价法),利用PK-BK-TK数学模型,能更有效和更全面地评估化合物对受体的占有率变化过程,可为活性化合物的初步筛选、化合物的结构优化、药物安全有效剂量的预判等方面提供新的参考。

作者贡献: 森慕黎、汪国鹏负责模拟计算、整体数据分析及论文撰写;潘福祿、江晓泉、杨文宁、李雪岩负责模型建立;刘憬瞳、陈洪娇、刘伟、祁东盈负责原始数据收集整理;潘艳丽负责课题指导与论文审阅;刘洋提供论文的中心思想,并对论文进行审阅。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kane J M, Correll C U. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(9): 1115-1124.
- [2] Meltzer H Y. Update on typical and atypical antipsychotic drugs [J]. Annu Rev Med, 2013, 64: 393-406.

- [3] Meltzer H Y, Huang M. *In vivo* actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems [J]. Prog Brain Res, 2008, 172: 177-197.
- [4] Meltzer H Y. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics [J]. Handb Exp Pharmacol, 2012(212): 87-124.
- [5] Butini S, Gemma S, Campiani G, et al. Discovery of a new class of potential multifunctional atypical antipsychotic agents targeting dopamine D₃ and serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors: Design, synthesis, and effects on behavior [J]. J Med Chem, 2009, 52(1): 151-169.
- [6] Jones H M, Pilowsky L S. Dopamine and antipsychotic drug action revisited [J]. Br J Psychiatry, 2002, 181: 271-275.
- [7] de Greef R, Maloney A, Olsson-Gisleskog P, et al. Dopamine D₂ occupancy as a biomarker for antipsychotics: Quantifying the relationship with efficacy and extrapyramidal symptoms [J]. AAPS J, 2011, 13(1): 121-130.
- [8] Nordström A L, Farde L, Wiesel F A, et al. Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients [J]. Biol Psychiatry, 1993, 33(4): 227-235.
- [9] Kapur S, Remington G, Jones C, et al. High levels of dopamine D₂ receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study [J]. Am J Psychiatry, 1996, 153(7): 948-950.
- [10] Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(4): 514-520.
- [11] Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia [J]. CNS Drugs, 2006, 20(5): 389-409.
- [12] Copeland R A, Pompliano D L, Meek T D. Drug-target residence time and its implications for lead optimization [J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(9): 730-739.
- [13] Bach T, Jiang Y, Zhang X Y, et al. General pharmacokinetic features of small-molecule compounds exhibiting target-mediated drug disposition (TMDD): A simulation-based study [J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59(3): 394-405.
- [14] 冀艳华, 韩星, 温浩然, 等. 基于非布司他生理药动力学模型预测潜在药物相互作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 475-480.
- [15] Ji Y H, Han X, Wen H R, et al. Predicting potential drug interactions based on the febuxostat physiological pharmacokinetic model [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(5): 475-480.
- [15] Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, et al. Pharmacokinetic analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model [J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 49(1): 49-58.
- [16] Sykes D A, Moore H, Stott L, et al. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D₂ receptors [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 763.
- [17] Kuhar M J. Measuring levels of proteins by various technologies: Can we learn more by measuring turnover? [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(5): 665-668.
- [18] Kuhar M J, Joyce A R. Slow onset of CNS drugs: Can changes in protein concentration account for the delay? [J]. Trends Pharmacol Sci, 2001, 22(9): 450-456.
- [19] Wong D F, Gjedde A, Wagner H N, et al. Quantification of Neuroreceptors in the living human brain. II. Inhibition studies of receptor density and affinity [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1986, 6(2): 147-153.
- [20] Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: An update [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 37(6): 435-456.
- [21] Holley F O, Magliozzi J R, Stanski D R, et al. Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses [J]. Clin Pharmacol Ther, 1983, 33(4): 477-484.
- [22] Wiesel F A, Alfredsson G, Ehrnebo M, et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1980, 17(5): 385-391.
- [23] Mauri M C, Bravin S, Bitetto A, et al. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia [J]. Drug Saf, 1996, 14(5): 288-298.
- [24] Borgström L, Larsson H, Molander L. Pharmacokinetics of parenteral and oral melperone in man [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1982, 23(2): 173-176.
- [25] Arlock P, Gullberg B, Olsson S R. Cardiac electrophysiology of four neuroleptics: Melperone, haloperidol, thioridazine and chlorpromazine [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1978, 304(1): 27-36.
- [26] Cheng Y F, Lundberg T, Bondesson U, et al. Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1988, 34(5): 445-449.
- [27] DeVane C L, Nemeroff C B. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: An atypical antipsychotic [J]. Clin Pharmacokinet, 2001, 40(7): 509-522.
- [28] Bhutani P, Rajanna P K, Paul A T. Impact of quercetin on pharmacokinetics of quetiapine: Insights from *in-vivo* studies in wistar rats [J]. Xenobiotica, 2020, 50(12): 1231-1240.

- 1483-1489.
- [29] Narala A, Veerabrahma K. Preparation, characterization and evaluation of quetiapine fumarate solid lipid nanoparticles to improve the oral bioavailability [J]. J Pharm (Cairo), 2013, 2013: 265741.
- [30] Huang M L, van Peer A, Woestenborghs R, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects [J]. Clin Pharmacol Ther, 1993, 54(3): 257-268.
- [31] Mahatthanatrakul W, Sriwiriyan S, Ridditid W, et al. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibitor ketoconazole on risperidone pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(2): 221-225.
- [32] Miceli J J, Wilner K D, Swan S K, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(6): 620-630.
- [33] Miceli J J, Wilner K D, Hansen R A, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers [J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 49(Suppl 1): 5S-13S.
- [34] Movin-Osswald G, Hammarlund-Udenaes M. Remoxipride: pharmacokinetics and effect on plasma prolactin [J]. Br J Clin Pharmacol, 1991, 32(3): 355-360.
- [35] Fox G M, Roffel A F, Hartstra J, et al. Metabolism and excretion of intravenous, radio-labeled amisulpride in healthy, adult volunteers [J]. Clin Pharmacol, 2019, 11: 161-169.
- [36] Rosenzweig P, Canal M, Patat A, et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers [J]. Hum Psychopharmacol, 2002, 17(1): 1-13.
- [37] Movin-Osswald G, Nordström A L, Hammarlund-Udenaes M, et al. Pharmacokinetics of raclopride formulations. Influence of prolactin and tolerability in healthy male volunteers [J]. Clin Pharmacokinet, 1992, 22(2): 152-161.
- [38] Lako I M, van den Heuvel E R, Knegtering H, et al. Estimating dopamine D₂ receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: A Meta-analysis [J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33(5): 675-681.
- [39] Johnson M, Kozielska M, Pilla Reddy V, et al. Translational modeling in schizophrenia: Predicting human dopamine D2 receptor occupancy [J]. Pharm Res, 2016, 33(4): 1003-1017.
- [40] Zhang G D, Terry A V, Bartlett M G. Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat brain tissue [J]. J Chromatogr B, 2007, 858(1/2): 276-281.
- [41] Yang X K, Poddar I, Hernandez C M, et al. Simultaneous quantitation of quetiapine and its active metabolite norquetiapine in rat plasma and brain tissue by high performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2015, 1002: 71-77.
- [42] dos Santos Pereira J N, Tadjerpisheh S, Abu Abed M, et al. The poorly membrane permeable antipsychotic drugs amisulpride and sulpiride are substrates of the organic cation transporters from the SLC22 family [J]. AAPS J, 2014, 16(6): 1247-1258.
- [43] Wong Y C, Ilkova T, van Wijk R C, et al. Development of a population pharmacokinetic model to predict brain distribution and dopamine D2 receptor occupancy of raclopride in non-anesthetized rat [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 111: 514-525.
- [44] Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel H E. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: An open clinical study [J]. Clin Neuropharmacol, 2005, 28(5): 220-224.
- [45] Wang G P, Ji Y H, Li X Y, et al. Utilizing the combination of binding kinetics and micro-pharmacokinetics link *in vitro* α -glucosidase inhibition to *in vivo* target occupancy [J]. Biomolecules, 2019, 9(9): 493.
- [46] Powell C E, Gao Y, Tan L, et al. Chemically induced degradation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) [J]. J Med Chem, 2018, 61(9): 4249-4255.
- [47] Paiva S L, Crews C M. Targeted protein degradation: Elements of PROTAC design [J]. Curr Opin Chem Biol, 2019, 50: 111-119.

[责任编辑 刘东博]