

文章编号:1004-7220(2010)02-0129-07

· 基础研究 ·

实体肿瘤内微循环及药物传递的三维数值模拟

吴洁¹, 许世雄², 龙泉³, 丁祖荣¹

(1. 上海交通大学 船舶海洋与建筑工程学院, 上海 200240; 2. 复旦大学 力学与工程科学系, 上海 200433;
3. Brunel Institute for Bioengineering, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK)

摘要: 目的 研究实体肿瘤内微环境流动特征及大分子药物在肿瘤组织内的输运过程。方法 建立模拟肿瘤血液动力学及药物输运的三维模型。模拟肿瘤内的微循环以及两种大分子药物在肿瘤内的浓度分布。结果 模拟结果很好地反映了肿瘤内异常的血液动力学特性, 以及由此造成的药物输运屏障、浓度分布不均匀性等特征。研究还表明, 分子量较小的药物更易在肿瘤组织内传递, 也更易随着组织液流动向肿瘤外排出; 分子量较大的药物较易在肿瘤内部积聚, 从而能在较长时间内保持一定的有效药物浓度。结论 本模型计算结果与生理实际相符, 为研究肿瘤微环境, 药物输运, 以及制定药物治疗策略提供了可信的模型及数值研究手段。

关键词: 实体肿瘤; 微循环; 药物传递; 三维数值模拟

中图分类号: R3 **文献标志码:** A

Three-dimensional numerical simulation of microcirculation and drug delivery in solid tumors

WU Jie¹, XU Shi-xiong², LONG Quan³, DING Zu-rong¹ (1. School of Naval Architecture, Ocean and Civil Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China; 2. Department of Mechanics and Engineering Science, Fudan University, Shanghai 200433, China; 3. Brunel Institute for Bioengineering, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK)

Abstract: Objective To study the characteristics of micro-environmental flow and the process of macromolecular drug delivery in solid tumor. **Method** 3D models simulating tumor hemodynamics and drug delivery were developed. Microcirculation and concentration distribution of two macromolecular drugs in tumor were simulated. **Results** The model successfully reflected abnormal tumor hemodynamics, which results in impeded drug delivery and uneven concentration distribution of the drug. The results also shows that the drug with lower molecular weight is more easy to spread in tumor and excrete with interstitial fluid flow. In contrast, the drug with higher molecular weight tends to accumulate and maintain an effective concentration in tumor for a longer period. **Conclusions** The results derive from this model can reflect physiological conditions, providing a reliable numerical model for the investigation of tumor micro-environment, drug delivery and strategy of therapy.

Key words : Solid tumor; Microcirculation; Drug delivery; 3D numerical simulation

化学药物治疗是肿瘤常规治疗手段之一。但是肿瘤微血管网的复杂性, 供血的非均匀性, 以及肿瘤

组织异常的高压等生理上的屏障, 使得化学药物难以有效地输运到靶细胞并将它们杀死^[1,2], 给化学

收稿日期:2010-01-20; 修回日期:2010-02-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10772051)

作者简介:吴洁(1982-), 女, 博士, 研究方向:生物流体力学。

通讯作者:吴洁, E-mail: janny_wujie@yahoo.com.cn。

治疗肿瘤带来很多困难。目前对于肿瘤内血液动力学及药物输运已有部分模型研究。但这些模型大都建立在均匀分布或球对称等的肿瘤血管网基础上^[2-4],与真实的肿瘤内血管密度分布、血液灌注情况有较大差距。本文采用血管生成模拟手段生成符合肿瘤微血管网络特征的三维血管网,并在此基础上,建立微循环耦合流动模型以及药物输运模型。从血液动力学角度出发研究实体肿瘤内大分子的药物传递过程,为研究和制定肿瘤药物治疗策略提供有效的数值研究手段。

1 数学模型

本文采用肿瘤血管生成模型数值生成肿瘤三维微血管网^[5],如图1所示。计算区域为 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$,直径为 2 mm 的半球体肿瘤位于模拟区域左侧,周围为正常的宿主组织。宿主母动脉和母静脉分别位于模拟区域右边界的上、下端,两母管管径分别为 $d_{0,A}$ 和 $d_{0,V}$ 。生成的血管网经过网络连通性检验,并按血管分叉级数分为3组^[5],便于后续血液动力学数据的统计分析。

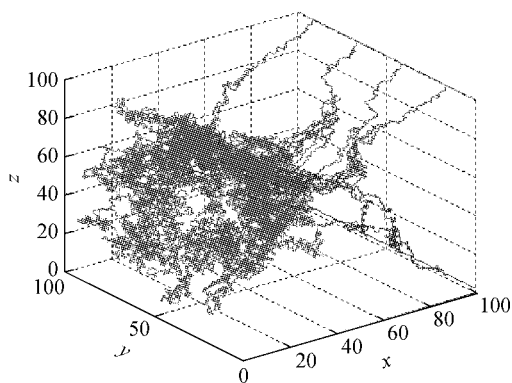


图1 模拟所得肿瘤三维微血管网。根据血管分叉级数,血管被分为3组^[5]:小动脉,小静脉,毛细血管^[9]

Fig.1 3D tumor microvasculature from simulation. The angiogenic vessels are classified into three groups according to their branching generations: arterioles, venules, capillaries^[9]

1.1 肿瘤血液动力学

流动模型耦合了微血管内血液流动、跨血管壁流动、组织间质液流动,同时考虑了淋巴吸收、血管顺应性、血液流变性等因素^[6]。

(1) 微血管段内血液流动。微血管网内任一节点 c 处满足流量守恒方程:

$$\sum_{k=1}^6 (Q_{V,(c)}^k - Q_{I,(c)}^k) B_{(c)}^k = 0 \quad (1)$$

式中, $B_{(c)}^k = 1$ (或 0)表示节点 c 与节点 k 之间是否连通形成(或不形成)微血管段 k ; $Q_{V,(c)}^k$ 表示不计管壁渗漏时微血管段 k 内血液流量,采用局部 Poiseuille 流动公式:

$$Q_{V,(c)}^k = \frac{\pi R_k^4}{8\mu_k} \frac{(P_{V,(k)} - P_{V,(c)})}{\Delta l_k} \quad (2)$$

$Q_{I,(c)}^k$ 表示微血管段 k 跨壁渗流量,满足 Starling 定律:

$$Q_{I,(c)}^k = 2\pi R_k \Delta l_k \cdot L_{pV} [\bar{P}_{V,(c)}^k - \bar{P}_{I,(c)}^k - \sigma_T(\pi_V - \pi_I)] \quad (3)$$

$P_{V,(c)}$ 、 $P_{V,(k)}$ 分别表示节点 c 和 k 处管内液压强; $\bar{P}_{V,(c)}^k$ 为微血管段 k 内平均液压强; $\bar{P}_{I,(c)}^k$ 为微血管段 k 外平均组织间质压; μ_k 表示微血管段 k 内血液黏度; R_k 和 Δl_k 分别表示微血管段 k 管径和管长(此处 $\Delta l_k = \Delta l$); L_{pV} 为管壁渗透系数; σ_T 为血浆蛋白渗透反射系数; π_V 和 π_I 分别为血浆和组织液渗透压。

(2) 组织间质液流动。组织间质液流动满足 Darcy 定律:

$$U_i = -K \nabla P_i \quad (4)$$

U_i 为间质液流速, K 为间质水力传导系数。

连续性方程为:

$$\nabla \cdot U_i = \varphi_V - \varphi_L \quad (5)$$

φ_V 为血管源汇项,遵循 Starling 定律:

$$\varphi_V = \frac{L_{pV} S_V}{V} (P_{eV} - P_i) \quad (6)$$

式中, $P_{eV} = P_V - \sigma_T(\pi_V - \pi_I)$ 为血管内有效压强; S_V/V 为单位体积组织内跨管壁物质交换表面积。 φ_L 为淋巴管吸收项,采用如下形式:

$$\varphi_L = \frac{L_{pL} S_L (P_i - P_{eL})}{V} \cdot F(P_i)$$

$$F(P_i) = \begin{cases} 1, & P_i \geq P_{eL} \\ 0, & P_i < P_{eL} \end{cases} \quad (7)$$

式中, P_{eL} 为淋巴管内有效压强; L_{pL} 为淋巴管管壁渗透系数; S_L/V 为单位体积组织内跨淋巴管壁物质交换表面积。模型假设,肿瘤组织内 $L_{pL} S_L/V = 0$,正常组织内 $L_{pL} S_L/V$ 为常值,即使组织间质内压强低于淋巴管内压强,淋巴液也不会渗出到组织间质中去。

联合式(4)~(7)可得:

$$\nabla^2 P_i = \frac{L_{pV} S_V}{KV} (P_i - P_{eV}) + \frac{L_{pL} S_L}{KV} (P_i - P_{eL}) \cdot F(P_i) \quad (8)$$

边界条件取为:

$$P_i|_{\Gamma^-} = P_i|_{\Gamma^+}, -K_T \nabla P_i|_{\Gamma^-} = -K_N \nabla P_i|_{\Gamma^+} \quad (9)$$

K_N, K_T 分别为正常组织和肿瘤组织内间质水力传导系数; Γ 为肿瘤与周围正常组织的交界面。

(3) 肿瘤血管顺应性。宿主组织内血管视为刚性管,肿瘤内血管管壁顺应性采用 Netti 经验公式^[7]:

$$R = R_{\text{init}} \left(\frac{P_V - P_i + P_c}{E} \right)^b \quad (10)$$

R_{init} 为血管初始半径,由肿瘤血管生成模拟得到; P_c 为管壁塌陷临界值; E 为管壁弹性模型; b 为血管顺应性系数。

(4) 血液流变性。采用 Pries^[8]经验公式描述血管内血液黏度:

$$\mu = \mu_{\text{plasma}} \left[1 + (\mu_{0.45} - 1) \frac{(1-H)^c - 1}{(1-0.45)^c - 1} \times \left(\frac{2R}{2R-1.1} \right)^2 \right] \left(\frac{2R}{2R-1.1} \right)^2$$

$$\mu_{0.45} = 6e^{-0.17R} + 3.2 - 2.44e^{-0.06(2R)^{0+56}} \quad (11)$$

$$c = (0.8 + e^{-0.15R}) \left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11}(2R)^{12}} \right) + \frac{1}{1 + 10^{-11}(2R)^{12}}$$

μ_{plasma} 为血浆黏度, H 为红血球压积。

表1 模型参数值
Table 1 Values of Parameters

参数	正常组织中的数值	肿瘤组织中的数值
血管壁通透性系数 $L_p / [\text{cm} \cdot (\text{Pa} \cdot \text{s})^{-1}]$ ^[11]	0.27×10^{-9}	13.98×10^{-9}
间质水力传导系数 $K / [\text{cm}^2 \cdot (\text{Pa} \cdot \text{s})^{-1}]$ ^[11]	1.88×10^{-9}	1.88×10^{-9}
血浆蛋白渗透反射系数 σ_T ^[11]	0.91	8.7×10^{-5}
血浆渗透压 π_e / kPa ^[11]	2.66	2.63
组织液渗透压 π_i / kPa ^[11]	1.33	2.30
血浆粘度 $\mu_{\text{plasma}} / \text{cP}$ ^[11]	1.2	1.2
药物扩散系数 $D / (\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1})$ ^[2]	Fab: 1.2, F(ab') ₂ : 0.16	Fab: 4.4, F(ab') ₂ : 2.0
药物有效渗透系数 $P_{\text{eff}} / (10^{-7} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1})$ ^[2]	Fab: 19.1, F(ab') ₂ : 2.2	Fab: 149, F(ab') ₂ : 17.3
血浆中药物清除率 $K_e / (10^{-4} \text{s}^{-1})$ ^[2]	1.33	1.33
淋巴管内有效压强 $P_{\text{eL}} / \text{Pa}^*$	67	
淋巴管吸收率 $L_{pL} S_L / V / [10^{-7} (\text{Pa} \cdot \text{s})^{-1}]^*$	7.5	
管壁塌陷临界值 P_c / Pa ^[7]		400
血管顺应性系数 E / Pa ^[7]		860
血管顺应性系数 b ^[7]		0.1

* 根据生理实际估测值

(5) 耦合求解方法。采用迭代计算方法严格求解上述耦合方程组,求解过程详见文献[6]。

1.2 肿瘤药物传递

跨血管壁以及肿瘤间质内的药物传递方程分别采用如下形式:

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} + \nabla \cdot [R_f U_V C_p] = -K_e \cdot C_p - \phi_s \quad (12)$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \nabla \cdot [R_f U_i C_i] = \nabla \cdot (D \nabla C_i) + \phi_s \quad (13)$$

式中, C_p, C_i 分别表示血浆中以及间质中的药物浓度; R_f 为延迟因子,表示药物相对于血浆的速度之比,这里设 $R_f = 1$ ^[9]; U_V 为血管内血液流动流速; U_i 为间质内组织液流速; K_e 表示血浆中药物的清除率; D 为药物的扩散系数; ϕ_s 为药物的源项,采用 Kedem-Katchalsky 公式^[10]:

$$\phi_s = \gamma P_{\text{eff}} \frac{S_V}{V} [C_p - C_i] \quad (14)$$

式中, P_{eff} 为血管有效渗透系数,包含了药物渗透的对流和扩散效应; γ 是比例系数。

2 模拟结果

模型参数值见表1,模拟时给定母动脉压强

$P_{v,A} = 3.33 \text{ kPa} (25.0 \text{ mmHg})$, 母静脉压强为 $P_{v,v} = 1.33 \text{ kPa} (10.0 \text{ mmHg})$ 。

2.1 血液动力学模拟结果

图2为微血管网内血液流速 U_v 沿无量纲径向距离 r/R_T 分布图, 图中3条曲线分别对应于小动脉组、小静脉组和毛细血管组内平均血流速度。由图可见, 微血管网内血液流动缓慢, 肿瘤内部血液流速比肿瘤外部低得多, 特别是在肿瘤内部的毛细血管组, 血液流动更为缓慢。图3为微血管网跨壁流速 U_i 分布图, 图中取从血管内向管外渗流为流动正向 (U_i^+), 反之为流动负向 (U_i^-)。如图所示, 肿瘤边缘附近, 存在相对较大的正向跨壁流动; 肿瘤内部区域, 间质高压导致了负向跨壁流动的出现, 组织间质液透过管壁被血管吸收, 进入血液微循环系统; 相对肿瘤血管的高渗透性, 宿主组织内的跨壁流动可忽略不计。模拟结果还显示, 跨壁渗流总量与管内血液流量量级相当, 跨壁总流量中正向流量与负向流量之比约为16%。如此大量的跨壁渗流不仅对肿瘤微环境产生很大影响, 同时为药物输运以及肿瘤细胞、血管生成因子和淋巴管生成因子的转移提供了载体。

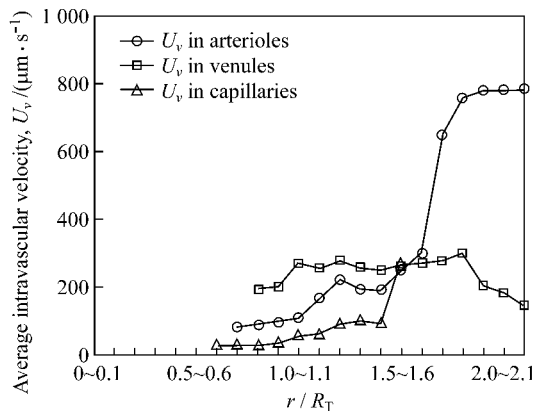


图2 平均血液流速径向分布图 (横坐标表示到肿瘤中心处的无量纲距离, 其中 R_T 是肿瘤半径, $r/R_T = 0.0, 1.0$ 分别对应肿瘤中心和肿瘤边缘. 以下图同)

Fig.2 Distribution of average intravascular velocity along radial direction (x axis represents the normalized distance from the tumor centre, where R_T is the tumor radius, $r/R_T = 0.0, 1.0$ correspondents to the tumor centre and boundary respectively. The same as belows)

如图4所示, 肿瘤内部组织间质压高且分布平

坦, 而在肿瘤边缘处则急剧下降, 形成了较大的压强梯度。图5为肿瘤内间质液流速 U_i 分布图, 图中取肿瘤外径向方向为流动正向。由图5可见, 肿瘤内部间质液流动十分缓慢, 对流传递极难进行, 而边缘处流速急剧上升, 大量间质液向肿瘤外排出, 流入宿主组织。比较图3和图5, 虽然肿瘤边缘处存在较大的正向跨壁渗流, 但这些跨壁渗出液很难通过对流方式进一步向肿瘤内部深入, 相反, 不断经由肿瘤表面泄漏到周围宿主组织中, 随同该处的间质液一起进入淋巴循环系统。

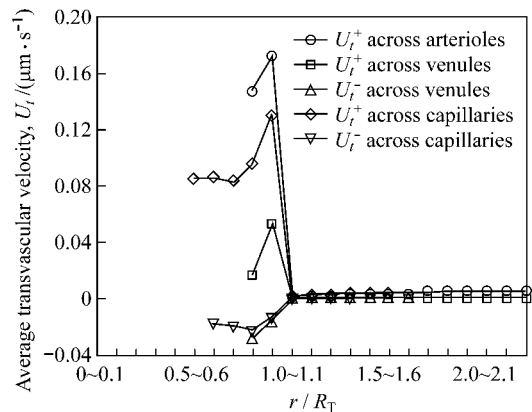


图3 平均跨壁流速径向分布图

Fig.3 Distribution of average transvascular velocity along radial direction

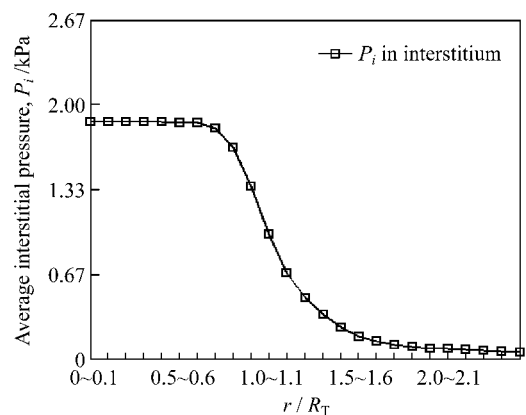


图4 平均间质压强沿径向分布图

Fig.4 Distribution of average interstitial pressure along radial direction

2.2 药物传递模拟结果

本文模拟了两种抗肿瘤大分子药物 Fab ($M_r \sim$

50 000) 和 $F(ab')_2$ ($M_r \sim 100\ 000$) (半衰期分别为 2 h 和 4.2 h) 向母动脉管持续注射和集中注射情况下的药物浓度分布。

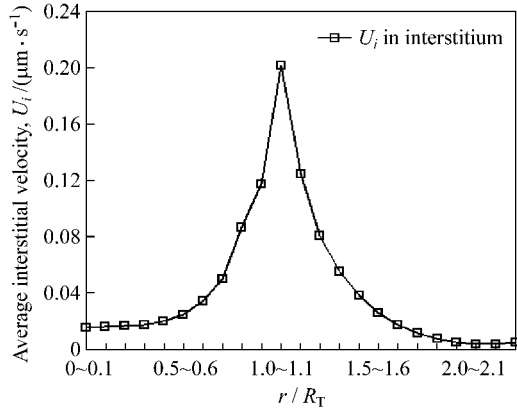
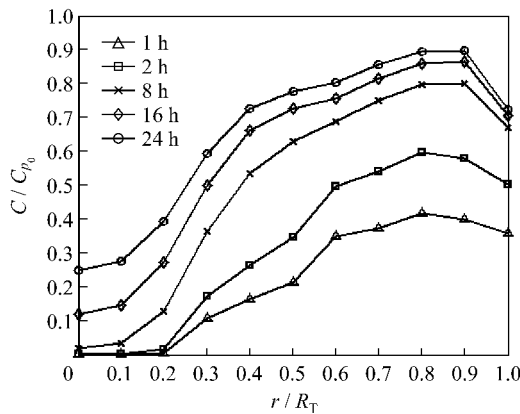
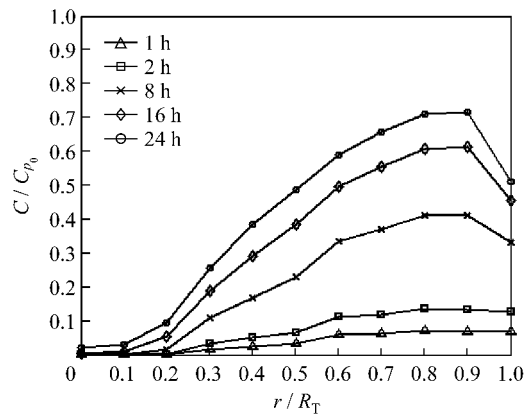


图 5 平均间质流速沿径向分布图
 Fig. 5 Distribution of average interstitial velocity a-long radial direction



(a) Fab



(b) $F(ab')_2$

图 6 持续注射时 24 h 内肿瘤组织内药物浓度变化图
 Fig. 6 The time-drug concentration curve in tumor tissue in 24 h with continuous injection

图 7(a、b) 分别给出了集中注射药物 Fab 和 $F(ab')_2$ 后, 24 h 内肿瘤中药物浓度随时间的分布。同样, 两药物浓度都主要集中在富含血管区域, 肿瘤中心部位药物浓度相对较低。在输运前期, 肿瘤内药物浓度不断增大, 但随着时间的推移, 由于没有药物持续补给, 肿瘤内药物浓度开始下降。然而, 对比两种药物, Fab 浓度在 2 h 后就开始衰减 (图 7(a)), 而 $F(ab')_2$ 浓度从 8 h 才开始衰减 (图 7(b)), 说明

图 6 给出了持续注射大分子药物 Fab (图 6(a)) 和 $F(ab')_2$ (图 6(b)) 24 h 内, 肿瘤组织内药物浓度随时间的分布。 C_{p0} 为注射药物浓度。图中可看出, 肿瘤血管的不均匀分布导致药物浓度主要集中在肿瘤边缘的富血管区域。肿瘤中心部位缺乏有效的毛细血管网来输运药物, 药物只能通过扩散作用向内部渗透, 因此肿瘤中心处药物浓度一直相对较低。而在肿瘤边缘处, 由于组织液的外流带走部分药物 (见图 5), 使得药物的浓度有所降低。随着时间的增加, 由于药物没有太多消耗 (除肿瘤的外边界处会有部分药物外流), 肿瘤组织中的药物浓度不断上升, 同时肿瘤边缘处有更多的药物随组织液排向肿瘤外部。对比图 6(a) 和 (b), 在相同条件下, Fab 在肿瘤中的浓度分布要比 $F(ab')_2$ 高很多, 特别是在肿瘤较中心区域。该模拟结果说明, 相对较小分子量的药物更易于在肿瘤组织内部传递运输。

肿瘤内的 Fab 药物更容易随着间质液的对流作用向肿瘤外流失。图 8 所示 Fab (图 7(a)) 和 $F(ab')_2$ (图 7(b)) 在 96 h 内肿瘤中药物浓度分布。比较 a, b 两图, 明显可见 Fab 浓度要比 $F(ab')_2$ 浓度下降得快很多。该模拟结果说明, 分子量较小的药物 (Fab) 更易被组织液带走, 而分子量较大的药物 ($F(ab')_2$) 较容易在肿瘤内停留积聚, 从而保持一定的有效治疗浓度。

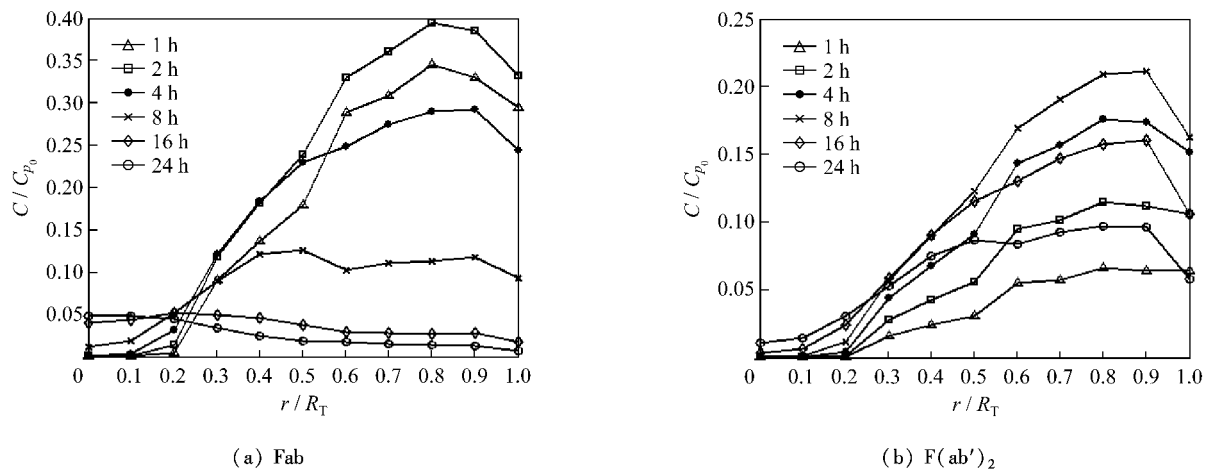


图7 一次性注射时24 h内肿瘤组织内药物浓度变化图
Fig.7 The time-drug concentration curve in tumor tissue in 24 h with a bolus injection

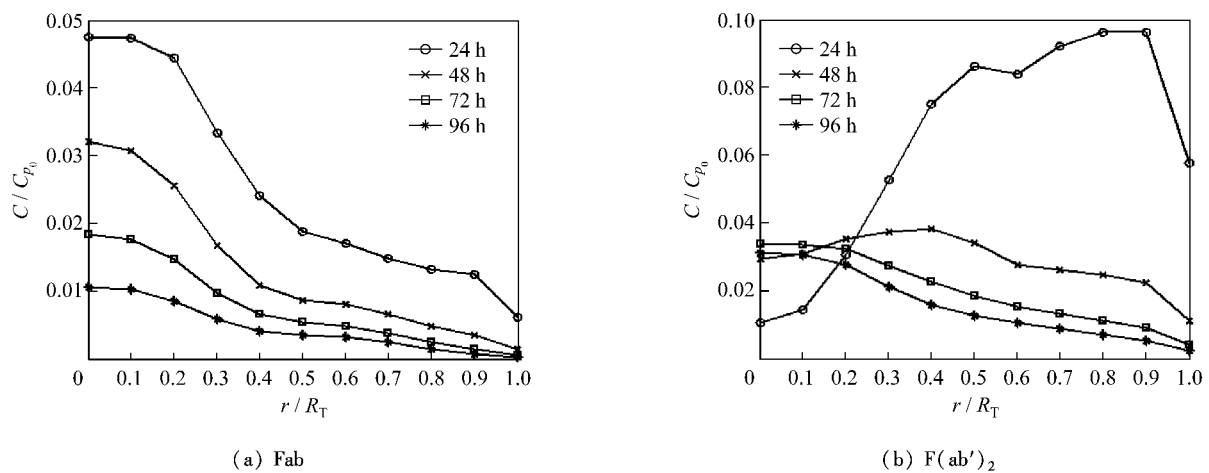


图8 一次性注射时96 h内肿瘤组织内药物浓度变化图
Fig.8 The time-drug concentration curve in tumor tissue in 96 h with a bolus injection

3 讨论

肿瘤组织间质高压、低压强梯度的生理特征,正是造成药物输运屏障的主要原因之一^[11,13],如图4、5。肿瘤内部流体流动缓慢,药物主要依靠扩散方式传递,药物较难传递到肿瘤中心区域,主要集中于其富血管区。肿瘤表面相对较大的流速又使得药物难以在肿瘤中存留,不断地向外渗出。因此,不仅药物很难快速有效地到达靶细胞,而且进入正常组织的药物又可能增大对正常组织细胞的损伤,使得人体可耐受药量降低。

在肿瘤进行化疗过程中,化学药物需要达到最小有效浓度后才能对肿瘤细胞产生药效^[14]。并且

肿瘤细胞需有足够长时间维持在有效药物浓度水平下才能被有效杀伤^[15]。本文通过对两种药物在不同给药形式下的浓度变化分析,发现分子量较小的药物更易在肿瘤组织内传递输运,但也更容易随着组织液流动而排向肿瘤外部。分子量越大的药物对组织液流动越不敏感,扩散对流传递越缓慢,同时也越慢向外流失,因此较易在肿瘤内部积聚,从而在较长时间内保持一定的有效药物浓度。

参考文献:

[1] Brian SK, Frank MC, Nicholas Franano, *et al.* Tumor Transport Physiology: Implications for Imaging and Ima-

- ging-Guided Therapy [J]. *AJR*, 2001, 177:747-753.
- [2] Baxter LT, Jain RK. Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors: I. Role of interstitial Pressure and Convection [J]. *Microvasc Res*, 1989, 37: 77-104.
- [3] Baxter LT, Jain RK. Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors: II. Role of Heterogeneous Perfusion and Lymphatics [J]. *Microvasc Res*, 1990, 40: 246-263.
- [4] 雷晓晓, 吴望一, 温功壁, 等. 恶性肿瘤的传质问题(II)——药物传输部分[J]. *应用数学和力学*, 1998, 19:1063-1070.
- [5] Wu J, Xu SX, Long Q, *et al.* Simulation of 3D solid tumour angiogenesis including arteriole, capillary and venule [J]. *Molecular & Cellular Biomech*, 2008, 5(4): 127-227.
- [6] Wu J, Long Q, Xu SX, *et al.* Study of tumor blood perfusion and its variation due to vascular normalization by anti-angiogenic therapy based on 3D angiogenic microvasculature [J]. *J Biomech*, 2009, 42: 712-721.
- [7] Netti PA, Roberge S, Boucher Y, *et al.* Effect of transvascular fluid exchange on pressure-flow relationship in tumors: a proposed mechanism for tumor blood flow heterogeneity [J]. *Microvas Res*, 1996, 52: 27-46.
- [8] Pries AR, Secomb TW, Gessner T, *et al.* Resistance to blood flow in microvessels in vivo [J]. *Circ Res*, 1994, 75: 904-915.
- [9] Swabb E A, Wei J, Gullino P M. Fluid and protein fluxes across small and large pores in the microvasculature. Application of two-pore equations [M]. *Acta Physiol Scand*, 1974; 441-428.
- [10] Kedem O, Katchalsky A. Thermodynamic analysis of permeability of biological membranes to non-electrolytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1958, 27: 229-246.
- [11] Jain RK, Tong RT, Munn LL, *et al.* Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 2729-2735.
- [12] 冯元桢. 生物力学——活组织的力学特性[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1986.
- [13] Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization [J]. *Microvasc Res*, 2007, 74: 72-84.
- [14] 魏树礼. 生物药剂学与药代动力学[M]. 北京:中国协和医科大学联合出版,1997:64.
- [15] EL-Kareh AW, Secomb TW. Theoretical models for drug delivery to solid tumor [J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 1997, 25(6): 503-571.