

使用心脏细胞的数学模型来评估新药物的安全性

Gary R. Mirams

这是以下章节的预印本：Gary R. Mirams，使用心脏细胞的数学模型来评估新制药药物的安全性，发表在《工业数学中的更多英国成功故事》中，由 Philip J. Aston 编辑，2025 年出版，在系列工业中的数学中的第 42 卷，Springer 经 Springer Nature Switzerland AG 许可重印。最终认证版本在线可用：https://doi.org/10.1007/978-3-031-48683-8_22

摘要 许多药物因导致患者意外扰乱心律而死亡，已经从全球市场撤回，代价高达数十亿美元。即使是治疗轻微疾病如花粉症的药物也因这些心律失常风险增加到不可接受的程度而被撤回。因此，整个制药行业都在花费巨大的努力来检查所有新药是否存在对心脏的不良副作用。主要原因已被确认为药物分子阻断了心脏中的离子电流流动。现在可以在药物开发早期阶段通过实验测量个别类型的离子电流阻断情况，并且这是许多大型制药公司在多种离子电流中进行标准筛选的方法。然而，临床风险是由不同类型的多种心脏离子电流阻断程度的复杂函数决定的，单独查看这些筛选结果难以理解这一问题。通过使用描述心肌细胞电活动（电生理学模型）的常微分方程模型，我们可以整合不同类型电流的信息，预测其对整个心肌细胞的影响和后续副作用风险。由此产生的模拟可以更早、更廉价地提供药物风险的更准确总结，比先前的方法更加有效。

Gary R. Mirams
Centre for Mathematical Medicine & Biology, School of Mathematical Sciences, University Park, Nottingham,
NG7 2RD, United Kingdom, e-mail: gary.mirams@nottingham.ac.uk

1 介绍

你心脏的收缩是由穿过其每个肌肉细胞的电活动波触发并协调的。这种波动传播是因为各种类型的离子——特别是钠、钾和钙——在每次心跳时进出每一个细胞。这些离子通过位于每个细胞膜上的数千种蛋白质复合体移动。其中一些蛋白质复合体被动地允许特定类型的离子沿着它们的电化学梯度流动（这简单来说是从高浓度到低浓度，但也受到电场的影响），这些被称为离子通道。其他复合体是离子泵，它们使用能量来主动将离子逆其梯度移动；还有另一种类型是离子交换剂，它们利用一种类型的离子沿着其梯度流动所产生的能量，将另一种类型的离子逆其梯度移动。这些通道、泵和交换器由特定的基因编码，通常我们认为 10 至 20 个基因及其相关类型的电流载体在解释心脏电活动方面最为重要。许多电流对仅仅特定的离子具有选择性，并且它们以不同的方式响应细胞的跨膜电压（开启或关闭，快速或缓慢，在不同电压下）。

心脏的一些离子通道特别容易被许多药物化合物阻塞。有时，这是药物的预期作用，用于治疗被称为心律不齐的心脏健康节律紊乱。但不幸的是，许多药物（即使是与心脏无关的疾病）也会作为副作用阻塞心脏离子通道；这可能会增加患者发生致命性心律失常的风险，从而产生严重的后果。因此，在药物开发过程中现在会花费大量时间和金钱来测试潜在药物化合物是否可能对心脏产生这些促心律失常的副作用。

首先，制药公司可以在自动化实验中检查新化合物是否与心脏离子通道相互作用，每次只测试一种类型的离子通道。这种“筛选”工作相对成功；很少有化合物在上市后产生意外的心脏影响。药品行业的监管机构，如美国食品药品监督管理局，越来越担心我们可能会丢弃对心脏有轻微影响但实际上不会导致心律失常的潜在良好药物化合物。因此，在近年来，我们一直与制药公司和国际监管机构合作，使用数学模型进行电生理学模拟，以改进和完善对新型药物化合物心律失常风险的评估。

2 心脏动作电位的建模

细胞电活动的基本模型相对简单：跨膜电压 (V) 由于流过膜的离子电流而发生变化。在常微分方程 (ODE) 形式中，这表示为

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} \sum_i^N I_i, \quad (1)$$

其中 C_m 是细胞电容，有 N 种不同类型的离子跨膜电流，每种都用 I_i 表示。我们在图 1A 中展示了一个示例模型。这成为一个有趣且复杂的反馈模型，因为电流 I_i 本身根据 V 的非线性函数演变的更多常微分方程而变化。

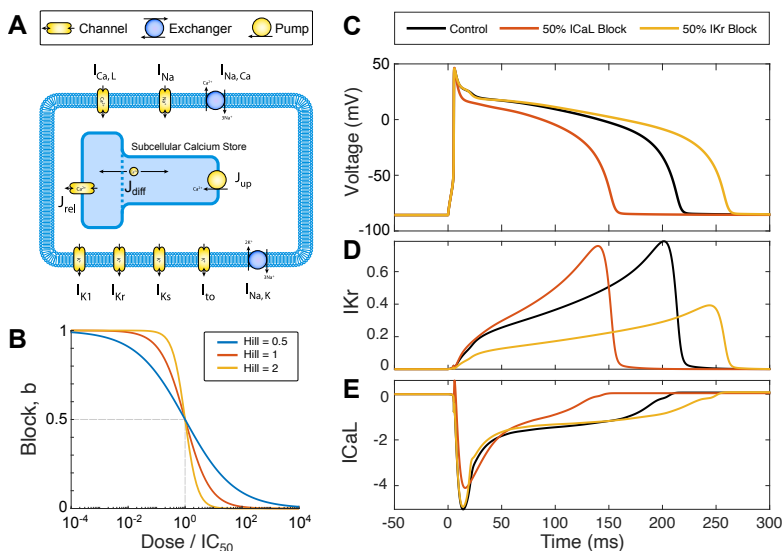


图 1 心脏细胞电活动及药物阻滞离子电流的模型。(A) 一个示意性的心脏电生理学模型，展示了主要的离子电流和亚细胞钙储存（肌质网），改编自 www.cellml.org。跨细胞膜的电压将根据穿过外膜的所有电流之和而变化，遵循方程 (1)。(B) 希尔方程显示了剂量与 IC₅₀ 的比率在 x 轴上，变化的希尔系数（方程 (7) 中的 n ）所示。使用 Shannon 2004 兔子心室模型 (<https://bit.ly/shannonrabbit>) 进行的模拟，展示了药物阻断 IKr 或 ICaL 的 50% 对以下方面的影响：(C) 膜电压/动作电位波形；(D) IKr，一种外向复极电流；以及 (E) ICaL，一种内向电流（电流以 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 表示）。

最简单的离子通道电流模型通常如下所示

$$I_i = g_i \cdot \mathcal{P}_i(V) \cdot (V - E_i), \quad (2)$$

其中 $\mathcal{P}_i$ 是给定类型 i 的通道开启概率, g_i 是一个参数, 表示这些通道打开时可以流动的最大电流 (被认为与膜中的通道密度成正比), 而 E_i 是这种离子类型的能斯特/反向电位。开概率 $\mathcal{P}_i$ 是 V 的函数, 这通常用常微分方程的进一步子系统表示, 描述了特定电流通道如何快速地响应施加电压 (V) 而打开和关闭。

3 药物对离子通道的作用建模

我们可以修改方程 (2), 以包含一个缩放因子 b , 它表示在使用浓度为 $[D]$ 的药物后剩余电流的比例

$$I = g \cdot b([D]) \cdot \mathcal{P}(V) \cdot (V - E). \quad (3)$$

为了推导出 b 作为药物浓度函数的表达式, 我们考虑以下可逆化学反应: n 药物分子 (D) 与一个离子通道 (C) 结合生成复合物 (CD_n), 其中离子通道被阻断, 在正向速率 k_{on} 和反向速率 k_{off} 下:



假设质量作用动力学 (反应速率与其反应物浓度的乘积成正比) 允许我们为 C 建立一个常微分方程 (ODE):

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_{\text{on}}[C][D]^n + k_{\text{off}}[CD_n], \quad (5)$$

其中方括号表示浓度。我们可以将总数除以通道数 (一个常数, $[C] + [CD_n]$) 来处理 b , 定义为上面所述的未阻塞通道的比例。在稳态时我们得到

$$b_{\infty}([D]) = \frac{\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}}{[D]^n + \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}}. \quad (6)$$

在 50% 阻断时我们将有 $[D]^n = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}$; 这个浓度被称为 “50% 抑制浓度” 或 $[IC_{50}]$, 因此 $[IC_{50}]^n = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}$ 。我们可以将其代入以得到

$$b_{\infty}([D]) = \frac{[IC_{50}]^n}{[D]^n + [IC_{50}]^n} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[D]}{[IC_{50}]}\right)^n}. \quad (7)$$

该方程称为希尔方程。我们可以将其代入公式 (3) 中的 b 位置，以模拟电流作为药物浓度函数的稳态阻断情况，该情况由 IC_{50} 和 n 参数化，后者被称为“Hill 系数”。在图 1B 中，我们展示了公式 (7) 对于三个不同的 Hill 系数 n 的曲线。

图 1C 显示了细胞膜电压如何响应 $b_{\infty} = 0.5$ ，即 50% 阻断，无论是 I_{Kr} 还是 I_{CaL} ，以及图 1D&E 中电流的耦合变化。实际上，不同的化合物对许多不同通道的亲和力各不相同，上述模型允许我们预测其对全细胞电生理学的整体影响。

4 评估模型预测

在 Mirams et al. [4] 中，我们使用了上述方法处理多个离子通道 (I_{Kr} , I_{CaL} , I_{Na})，并预测了由此产生的动作电位持续时间 (图 1C 中的波长)。我们展示了基于此模拟输出对药物风险进行分类比仅考虑 $I_{Kr}IC_{50}$ 或安全裕度 (临床给药中达到的药物浓度 / IC_{50}) 更能预测心律失常的临床风险，而后者一直是此前的主要策略。

另一项研究测试了模型对数百种化合物影响兔心肌组织效果的预测，这些数据是在葛兰素史克公司多年药物开发过程中测量得到的。[1]。这项研究表明，模拟可以在整个制药行业正在开发的化合物组合中达到有用的预测能力水平，并突出了不同制药筛选技术的准确性。

由于模拟所依据的实验数据存在不确定性，因此考虑这一点对模型输出的影响是很重要的。如图 2 所示并在其标题中讨论的那样，这项任务的第一部分是“不确定性特征化”——确定模型输入中的不确定性和变异性 [2]。任务的第二部分是“不确定性传播”，通过模拟器将输入不确定性映射到输出，以查看这种不确定性如何影响模拟结果。这一点在预测可能决定药物是否进一步开发或无限制批准的临床风险类别 [3] 时尤为重要。

这些验证研究和对模拟结果不确定性的考虑为制药行业及其监管机构提供了足够的帮助，以推进下面讨论的影响。

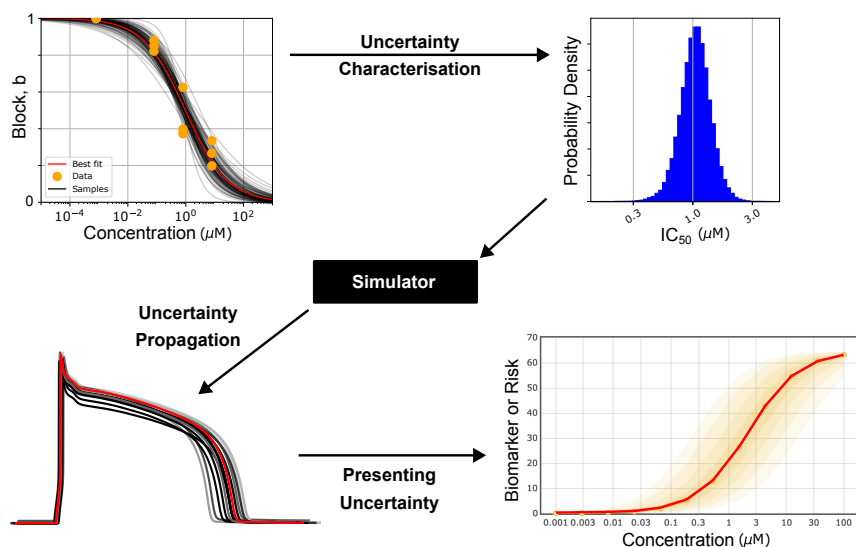


图 2 药物作用对电生理模拟的不确定性量化。对于筛选出的每一种离子电流，都会测量一些浓度/阻塞数据点。这导致了潜在化合物属性（如 IC_{50} ）上的不确定性，我们可以通过诸如贝叶斯推断这样的“不确定性特征”程序来估计这些参数（此处右上角显示为 IC_{50} ，左上角对应采样的希尔曲线）。然后模拟器将概率分布作为输入，而不是单一数字，并生成相应的输出分布。最终用户则会看到一个可视化图示，展示模拟输出（如临床风险）落在特定范围内的概率，此处以扇形图表显示。

5 影响

一个网络门户是公开可用的 (<https://cardiac.nottingham.ac.uk>)，任何人都可以注册一个帐户并通过输入有关化合物阻断特定离子通道程度的数据来运行心脏安全性模拟 [5]。截至 2021 年，该工具已为来自 147 家公司的 350 多名用户执行了 7000 多次模拟，其中包括合同研究组织、小型制药公司和全球 20 家最大的制药公司中的 14 家；以及 70 多家教育或研究机构。

该仿真器已在葛兰素史克和罗氏公司的防火墙内部署，并且这两家公司的安全药理学团队均将其用于常规的安全测试和化合物分析。模拟结果被用来提出进一步测试的浓度，检查后续测试结果与离子通道筛选预期的一致性，甚至完全取代某些动物组织实验。

全面体外促心律失常检测 (CiPA) 是制药业、监管机构和学术界的一项全球性努力,旨在改进新药的促心律失常风险评估 (<https://www.cipaproject.org>),并已纳入上述讨论的模拟方法。我们在不确定性量化方面的与美国食品药品监督管理局 (FDA) 的合作导致了 CiPA 模拟提出的临床风险输出的变化,使其更加稳健。新的风险标志物在一项盲法验证研究 [3] 中进行了测试,发现其提供了出色的预测,并且现在已成为 FDA 评估所有新药的促心律失常风险的主要临床前风险标志物。由人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH) 在全球范围内统一制药安全检测指南,他们最近完成了一份新的问答文件,以提供如何按照 CiPA 方法使用模拟促心律失常风险预测的指导方针。全球范围内的制药公司和监管机构现在可以使用上述讨论的模拟方法来评估新化合物的安全性。

Acknowledgements 作者衷心感谢威康信托基金 (资助号 212203/Z/18/Z) 的支持。他还想感谢诺丁汉大学的研究团队、合作者以及综合体外致心律失常检测 (CiPA) 指导委员会和工作小组的帮助讨论。

References and Further Reading

- [1] Beattie KA, Luscombe C, Williams G, Munoz-Muriedas J, Gavaghan DJ, Cui Y, Mirams GR (2013) Evaluation of an in silico cardiac safety assay: Using ion channel screening data to predict QT interval changes in the rabbit ventricular wedge. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 68(1):88–96, DOI 10.1016/j.vascn.2013.04.004
- [2] Johnstone RH, Bardenet R, Gavaghan DJ, Mirams GR (2016) Hierarchical bayesian inference for ion channel screening dose-response data. *Wellcome Open Research* 1(6), DOI 10.12688/wellcomeopenres.9945.2
- [3] Li Z, Ridder BJ, Han X, Wu WW, Sheng J, Tran PN, Wu M, Randolph A, Johnstone RH, Mirams GR, Kuryshev Y, Kramer J, Wu C, Crumb WJ, Strauss DG (2019) Assessment of an In Silico Mechanistic Model for Proarrhythmia Risk Prediction Under the Ci PA Initiative. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 105(2):466–475, DOI 10.1002/cpt.1184

- [4] Mirams GR, Cui Y, Sher A, Fink M, Cooper J, Heath BM, McMahon NC, Gavaghan DJ, Noble D (2011) Simulation of multiple ion channel block provides improved early prediction of compounds' clinical torsadogenic risk. *Cardiovascular research* 91(1):53–61, DOI 10.1093/cvr/CVR044
- [5] Williams G, Mirams GR (2015) A web portal for in-silico action potential predictions. *Journal of pharmacological and toxicological methods* 75:10–16, DOI 10.1016/j.vascn.2015.05.002