电荷对生物治疗药物转运、结合和吸收的影响：一项计算研究

Mario de Lucio*、Pavlos P. Vlachos、Hector Gomez

普渡大学机械工程学院，美国印第安纳州西拉斐特市*585 Purdue Mall，47907*

arXiv:2601.00505v1 [cs.CE] 1 Jan 2026

摘要

本研究探讨了电荷对单克隆抗体（单克隆抗体）皮下注射过程中药物转运与吸收动力学的影响。我们基于能斯特-普朗克方程和多孔介质流动理论，建立了一种新颖的数学与计算模型，用于研究单克隆抗体与皮下组织中带电物种之间的复杂相互作用。该模型使我们能够研究两种具有不同电学性质的单克隆抗体的短期转运动力学，以及长期结合与吸收过程。我们考察了缓冲液 pH、体质指数、注射深度和制剂浓度对药物分布的影响，并将数值结果与文献中的实验数据进行了比较。

关键词： 单克隆抗体、电荷依赖性转运、皮下注射、静电结合

1. 引言

单克隆抗体（mAbs）的皮下注射彻底改变了现代医学，已成为治疗多种疾病（包括癌症和自身免疫性疾病）的重要基石。这些疗法的疗效受复杂的机械、化学和电相互作用调控，这些相互作用影响药物在皮下组织中的生物转运和生物吸收。图1 示意说明了通过皮下注射给药的过程：单克隆抗体被注入真皮下方的间质区域，该区域通常称为脂肪层。间质由细胞外基质（ECM）构成，其中包含胶原蛋白、带负电荷的糖胺聚糖（GAG）和离子 [1, 2]。组织间液（ISF）的离子组成见表1，其中钠 Na^+ 和氯离子 Cl^- 占离子总量的 91%。单克隆抗体具有可电离的酸性和碱性基团，因此会根据周围环境呈现净正电荷或负电荷 [3]。这种电荷会通过与带负电荷的细胞外基质和离子物种发生静电相互作用，影响其在间质中的转运，进而影响结合、吸收和生物利用度 [4]。

带正电荷的单克隆抗体与细胞外基质的结合增加，可能会降低吸收 [5]。正电荷也会促进细胞摄取，并增加血液清除

*通讯作者：mdeluci@purdue.edu

[6, 7]。单克隆抗体制剂所使用的缓冲液 pH 在决定抗体的净电荷和结合动力学方面起着至关重要的作用，这会直接影响抗体与细胞外基质以及间质空间中离子物种的相互作用 [8]。注射缓冲液后，可能会改变局部组织 pH，进而影响单克隆抗体的电荷及其结合动力学。在较低的缓冲液 pH 下，单克隆抗体可能带有更多正电荷，从而增强其与细胞外基质的结合，但也可能由于组织滞留增加而降低全身吸收。相反，较高的缓冲液 pH 可能使单克隆抗体带有更多负电荷，减少其与细胞外基质的结合，并改善转运和吸收 [9, 10]。因此，研究缓冲液 pH 的影响对于理解局部组织相互作用和药物分布至关重要。

药代动力学/药效动力学（PKPD）模型已被广泛用于描述单克隆抗体的分布和清除，部分模型还考虑了电荷对药物吸收的影响 [11, 12]。然而，由于这些模型基于常微分方程（ODE），通常无法捕捉组织中的空间变化。另一方面，基于偏微分方程（PDE）的生物力学模型已被开发用于纳入单克隆抗体在组织中的时空分布，从而更准确地表示药物转运和吸收。其中许多模型将孔弹性材料框架 [13–15] 与药物转运动力学 [16, 17],相耦合；部分模型进一步扩展了这一方法，纳入更复杂的本构材料模型，例如孔超弹性 [18–20], ，甚至孔黏弹性 [21, 22]。此外，其他研究人员采用了多室模型，明确考虑血液、间质和淋巴管之间的液体交换，从而更全面地理解单克隆抗体的转运和分布 [23–25]。然而，这些模型通常忽略电荷的作用，主要关注流体流动、扩散和组织力学。

在本研究中，我们开发了一种多物理场计算模型，用于研究皮下注射过程中电荷对单克隆抗体转运、结合和吸收的影响。该模型纳入了三种主要机制：由多孔介质流动驱动的对流、扩散和电迁移。我们考虑了药物电荷和结合动力学对 pH 的依赖性。我们利用该模型研究不同缓冲液pH值、体重指数和注射深度下的转运与结合现象。

表 1：组织间液（ISF）的离子组成。摘自 [26]。

物种	ISF
Na^+	146 毫摩尔
K^+	4.1 毫摩尔
Cl^-	118 毫摩尔
HCO_3^-	22.0 mM
H^+	酸碱度=7.
	44

2. 控制方程

我们的计算框架的核心是能斯特-普朗克方程 [27, 28]。这些方程描述了离子物种在介质中的扩散和电迁移，同时考虑浓度梯度和电势的影响。在我们的

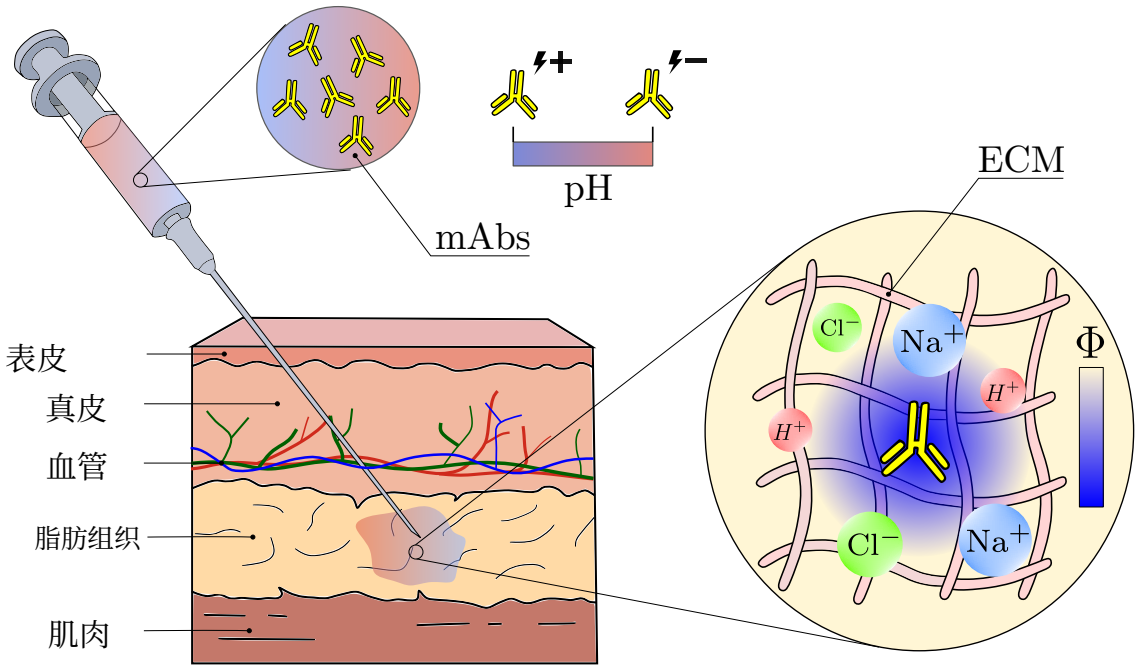

图 1：不同尺度下注射过程的示意图。单克隆抗体（mAbs）携带的电荷会随酸碱度水平变化。注射进入脂肪层后，mAbs 会与组织细胞外基质（ECM）中的离子种类相互作用，进而改变局部电势 Φ 和酸碱度。这些变化会影响 mAbs 与细胞外基质的结合速率。

模型中，能斯特-普朗克方程与基于达西定律的多孔介质流动模型相耦合。这组方程为理解单克隆抗体皮下注射过程中带电物种之间的相互作用提供了框架。在该模型中，每种离子的质量守恒可写为

$$\frac{\partial (c_i n)}{\partial t} + \nabla \cdot \boldsymbol{j}_i = q_i, \tag{1}$$

其中，c_i 是各离子种类的摩尔浓度，n 是介质的孔隙率，我们假设其为常数，t 是时间，q_i 是反应汇/源项，$\boldsymbol{j}_i$ 是质量通量矢量

$$\boldsymbol{j}_i = \underbrace{\boldsymbol{u} c_i}_{\text{Advection}} \underbrace{- D_i n \nabla c_i}_{\text{Diffusion}} \underbrace{- z_i \frac{D_i F}{RT} n c_i \nabla \Phi}_{\text{Electromigration}} \qquad (\text{no sum on } i)\ . \tag{2}$$

这里，$\boldsymbol{u}$ 是流体速度，D_i 是第 i 种离子的扩散系数，z_i 是离子价数，F 是法拉第常数，R 是通用气体常数，T 是温度，Φ 是电势。我们使用达西定律对流体流动进行建模，并假设流体不可压缩，

$$\boldsymbol{u} = -\frac{\kappa}{\eta} \nabla p, \ \text{with} \ \nabla \cdot \boldsymbol{u} = q_p + J_b - J_l, \tag{3}$$

其中，κ 是多孔介质的渗透率，η 是流体的动力黏度，p是孔隙压力，q_p 是表示溶剂或缓冲液注入的源项，

以及 J_b， J_l 分别表示血液滤过和淋巴摄取。电势 Φ 是方程（1）中的一个额外未知标量场，由电中性条件确定

$$\sum_{i=1}^{m} z_i c_i = 0. \tag{4}$$

该条件是一种代数约束，源自电解质溶液在局部电中性的假设。在我们所关注的这类宏观模型中，方程（4）提供了充分且普遍认可的近似。利用电中性条件，我们可以从方程组中消去一个离子浓度，方法是

$$c_m = -\frac{1}{z_m} \sum_{i=1}^{m-1} z_i c_i, \tag{5}$$

并假设 $z_m \neq 0$。现在，如果将每个输运方程乘以 z_i，对 i 求和，并假设 z_i 均为常数，则可得到方程

$$-\nabla \cdot \left[\sum_{i=1}^{m-1} z_i n \left(D_i - D_m \right) \nabla c_i \right] - \nabla \cdot \left[\left(\sum_{i=1}^{m-1} z_i F n \left(z_i \mu_i - z_m \mu_m \right) c_i \right) \nabla \Phi \right] = \sum_{i=1}^{m} z_i q_i, \tag{6}$$

其中 $\mu_i = D_i / R / T$ 是该离子种类的迁移率。

在我们的研究中，间质液和单克隆抗体由四种不同的离子种类表征，因此，$m = 4$。鉴于间质液主要由 Na^+ 和 Cl^- 离子组成（参见表 1），我们采用这两种离子种类对间质液进行建模。单克隆抗体被建模为一种拟离子种类，其净电荷取决于酸碱度。为了对单克隆抗体分子的电荷进行建模，我们在模型中加入了一个专门用于监测氢离子 H^+浓度的方程，从而能够计算组织 pH，即 $\mathrm{pH} = -\log_{10} \mathrm{H}^+$。采用符号 $c_1 = c_{\mathrm{Na}^+}, c_2 = c_{\mathrm{H}^+}, c_3 = c_{\mathrm{mAb}^+}$ 和 $c_4 = c_{\mathrm{Cl}^-}$，方程组可写为

$$\frac{\partial \left(c_{\mathrm{Na}^+} n \right)}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\boldsymbol{u} c_{\mathrm{Na}^+} - D_{\mathrm{Na}^+} n \nabla c_{\mathrm{Na}^+} - z_{\mathrm{Na}^+} F \mu_{\mathrm{Na}^+} n c_{\mathrm{Na}^+} \nabla \Phi \right) = q_p c_{\mathrm{Na}^+}^{\max}, \tag{7}$$

$$\frac{\partial \left(c_{H^+} n \right)}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\boldsymbol{u} c_{H^+} - D_{H^+} n \nabla c_{H^+} - z_{H^+} F \mu_{\mathrm{H}^+} n c_{H^+} \nabla \Phi \right) = q_p c_{\mathrm{H}^+}^{\max}, \tag{8}$$

$$\frac{\partial \left(c_{\mathrm{mAb}} n \right)}{\partial t} + \nabla \cdot \left(\boldsymbol{u} c_{\mathrm{mAb}} - D_{\mathrm{mAb}} n \nabla c_{\mathrm{mAb}} - z_{\mathrm{mAb}} \left(\mathrm{pH} \right) F \mu_{\mathrm{mAb}} n c_{\mathrm{mAb}} \nabla \Phi \right) = \tag{9}$$

$$q_p c_{\mathrm{mAb}}^{\max} - J_l c_{\mathrm{mAb}} - \phi_B,$$

$$\nabla \cdot \left[\sum_{i=1}^{3} z_i n \left(D_i - D_{\mathrm{Cl}^-} \right) \nabla c_i \right] + \nabla \cdot \left[\left(\sum_{i=1}^{3} z_i F n \left(z_i \mu_i - z_{\mathrm{Cl}^-} \mu_{\mathrm{Cl}^-} \right) c_i \right) \nabla \Phi \right] = \tag{10}$$

$$z_{\mathrm{mAb}} \left(\mathrm{pH} \right) \left(J_l c_{\mathrm{mAb}} + \phi_B \right),$$

$$\nabla \cdot \left(-\frac{\kappa}{\eta} \nabla p \right) = q_p + J_b - J_l, \tag{11}$$

$$\frac{\partial c_B}{\partial t} = k_a \left(\mathrm{pH} \right) n c_{\mathrm{mAb}} \left(B_{\max} - c_B \right) - k_d \left(\mathrm{pH} \right) c_B - k_e c_B. \tag{12}$$

请注意，Cl^- 的浓度已从方程组中移除，因为现在可通过代数关系 $c_{Cl^-} = -\frac{1}{z_{Cl^-}} \sum_{i=1}^{m-1} z_i c_i$确定。然而，$Cl^-$ 的影响仍通过方程(6）施加的约束体现在制剂中。在方程（7）–（9）中，$c^{\max}{}_{Na^+}$, $c^{\max}{}_{H^+}$, $c^{\max}_{mAb}$ 分别表示注射器中 Na^+、H^+ 和单克隆抗体的浓度，单位为摩尔/流体体积。借此可以控制离子缓冲液组成和酸碱度。我们假设注入液处于电平衡状态，因此，$\sum_{i=1}^{m} z_i c_i^{\max} = 0$。我们将注射器中 Na^+ 和 Cl^- 的浓度设为其生理水平的三倍，以模拟单克隆抗体制剂中常用的较高离子强度。较高的离子浓度有助于调节蛋白质-蛋白质相互作用、稳定单克隆抗体溶液，并形成电化学梯度，从而在皮下注射过程中增强转运和吸收过程 [29]。

这些项 J_b、 J_l 分别表示血液滤过和淋巴摄取。我们采用 Starling定律对其建模，因此，

$$J_b = nL_{pb}\frac{S_b}{V}\left(p_b - p - \sigma_r\left(\pi_b - \pi_i\right)\right), \tag{13}$$

$$J_l = nL_{pl}\frac{S_l}{V}\left(p - p_l\right), \tag{14}$$

其中， L_{pb}、 L_{pl} 分别为血管和淋巴管的水力传导率； S_b/V、 S_l/V分别表示单位组织体积内血管和淋巴管的比表面积； p_b、p_l 分别为血毛细血管和淋巴毛细血管中的压力； σ_r 为血毛细血管对药物的渗透反射系数； π_b、 π_i 分别为血管和间质空间中的渗透压。

药物蛋白质与细胞外基质的结合基于连续介质假设，并由方程 (12) 建模，其中 c_B 表示与基质结合的单克隆抗体浓度， k_a 表示缔合速率， $B_{\max}$ 表示饱和结合浓度， k_d 表示解离速率，且 k_e 表示消除速率常数。方程 (9) 中的结合汇项 ϕ_B 为：

$$\phi_B = -k_a\left(\mathrm{pH}\right) n c_{\mathrm{mAb}}\left(B_{\max} + c_B\right) + k_d\left(\mathrm{pH}\right) c_B + k_e c_B. \tag{15}$$

请注意，药物电荷 z_{mAb}和结合动力学参数 k_a 及 k_d均取决于酸碱度。由于 z_{mAb} 的酸碱度依赖性 z_i 不符合7至15式中 z_{mAb}值恒定的假设，因此完整推导这些方程时，还需纳入由 z_{mAb} 随酸碱度变化而产生的其他项。不过，我们忽略这些导数，重点考察 k_a和k_d 相对于酸碱度变化所产生的一阶效应。单克隆抗体的净电荷会因电离而随酸碱度变化，进而影响药物与其结合位点的相互作用。为考虑这些影响，我们纳入了文献中的实验数据，具体包括描述药物电荷与酸碱度关系的等电图，以及两种不同单克隆抗体中酸碱度与 k_a、k_d 之间的测量关系。图2 展示了伊匹木单抗和IgG1这两种相关分子的这些数据。

图 2A 所示的等电点图清晰展示了各单克隆抗体的电荷如何随酸碱度变化。在较低的酸碱度下，两种单克隆抗体都更容易质子化，因此正电荷较高。随着酸碱度升高，会发生去质子化，导致净电荷降低。伊匹木单抗的等电点高于 IgG1，因此在低酸碱度下带有更高的正电荷。图 2B 和 C 中，我们对以下数据拟合了曲线：

.....的实验数据 k_a 和 k_d 随酸碱度变化的函数关系。拟合结果表明，较低的酸碱度会使两种单克隆抗体的缔合速率都更高；而较高的酸碱度会使伊匹木单抗的解离速率降低、IgG1 的解离速率升高。对于伊匹木单抗，所示数据具体对应于文献 [9]，报告的未修饰伊匹木单抗（Ipi）抗体，而非该研究中纳入的任何工程化或变体形式。对于 IgG1，数据取自文献 [10] ，具体对应于在酸碱度 5.8–7.4 范围内评估 FcRn 结合的人源 IgG1 mAb1 YTE 变体。

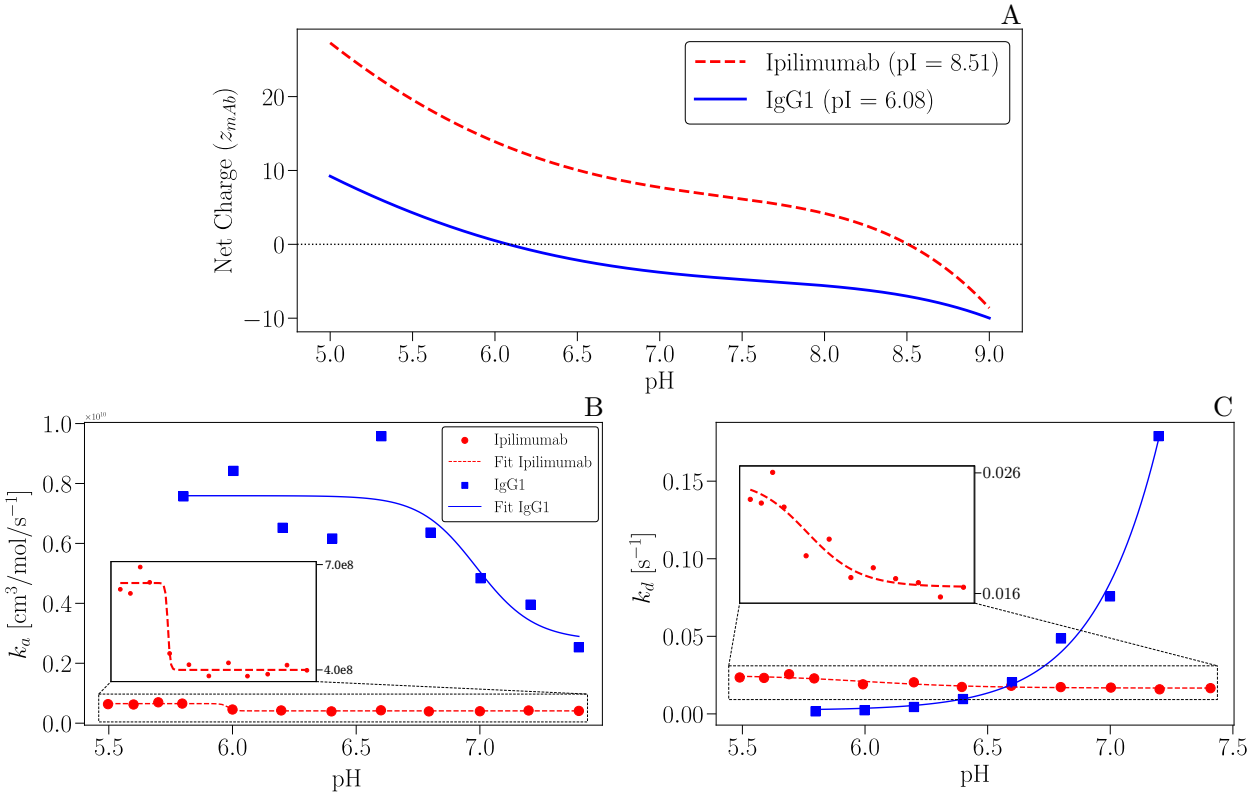

图 2：（A）本研究所涉及单克隆抗体的等电图，其中标出了等电点（等电点）。使用 Biopython 中 Bio.SeqUtils.ProtParam 的 ProteinAnalysis 模块，根据单克隆抗体的氨基酸序列计算等电点 [30]。（B-C）不同 pH水平下结合 k_a 和解离 k_d 速率的实验数据与拟合结果 [9, 10]。

3. 数值方法

控制方程（7）–（15）通过开源有限元库FEniCS [31]实现。控制方程的空间离散化采用线性有限元。我们使用交错时间积分格式，首先求解方程（10）和（11），以获得电势 Φ和流体速度 $\boldsymbol{u}$。随后将这些数值代入对流-扩散-电迁移方程（方程（7）–（9））， 用于计算 Na^+、Cl^-、H^+和单克隆抗体的浓度。最后，我们更新结合动力学参数 k_a 和 k_d ，结合酸碱度求解结合方程（方程（12））。对于交错格式中的每个子步骤，我们使用后向欧拉法进行时间离散化。所得线性方程组使用 MUMPS 直接求解器求解。

3.1. 计算设置

假设具有轴对称性，我们在半径为 $r = 5$厘米、高度为 $z = 5$厘米的圆柱形组织区域内对注射过程进行建模。皮肤表面位于 $z = 5$ 厘米处。注射部位位于对称轴上，深度为 $r = 0$ 厘米。源项 q_p（代表注射）采用 [13]提出的乘法分解进行建模。除非另有说明，我们设定注射深度为 8 毫米，流速为 5 秒内注射 1 毫升。这些数值代表单克隆抗体的皮下注射 [32–34]。

我们对电势采用无通量边界条件。对于流体压力，除右边界（$r = 5$cm）外，所有边界均采用无通量边界条件；在右边界施加 $p = 0$ ，以模拟非不可渗透边界。同样，我们对所有离子物种采用无通量边界条件，确保离子不会净流过边界。我们使用在注射部位附近加密的非均匀网格，以解析注射产生的大压力梯度。

4. 模型参数

模型参数的取值列于表2和表3。我们考虑一个由真皮-表皮层、脂肪层和肌肉层组成的三层多孔介质区域。各层的渗透率和单位体积淋巴管表面积各不相同。我们采用平均厚度：真皮和表皮为2 mm，脂肪组织为15 mm，肌肉层为33 mm [35–37]。不同层组织的渗透率差异显著 [38, 39]。据报道，脂肪层的渗透率介于 10^{-11} 和 10^{-8}cm^2 [40–42], 之间，而真皮和表皮的渗透率低得多，介于 10^{-14} 和 10^{-12} cm^2 [43]之间。这表明，与脂肪层相比，真皮和表皮几乎不可渗透。临床前研究还表明，筋膜是一层致密的结缔组织，可分隔并支撑肌肉及其他器官；它在脂肪-肌肉界面处形成一道几乎无法渗透的屏障，阻挡皮下注射的液体[44]。我们为真皮-表皮层、脂肪层和肌肉分别采用 10^{-10} cm^2 、 10^{-9} cm^2 和 10^{-11} cm^2 的渗透率。我们采用水的黏度来近似组织间液的黏度 [13]。我们假设孔隙率为 $n = 0.1$ [45, 46]。

组织中的初始离子浓度依据生理水平设定 [26]。对于 Na^+和 Cl^-，细胞外基质中的初始浓度为 140 mM。H^+的初始浓度根据人体组织的酸性酸碱度确定，其中 pH $= 7.4$。我们假设初始状态下组织中不存在药物（单克隆抗体）。离子的扩散系数依据其在水中的数值设定 [47]。假设单克隆抗体在组织中的扩散系数为 10^{-6} [42, 48]。

我们采用 [16, 42, 48] 中详述的血毛细血管滤过、淋巴摄取和结合参数。按照 [17, 49], 提出的方法，我们考虑淋巴管在不同组织层中的分布差异。一些研究表明，与肌肉层相比，真皮层中的初始淋巴管更为常见[50, 51], ，脂肪层中的初始淋巴管也比肌肉层更多 [52]。然而，另一些研究报告称脂肪组织中不存在初始淋巴管 [53]。由于缺乏实验数据，据我们所知，我们将单位体积淋巴管表面积表示为相对于真皮-表皮层初始淋巴管的百分比。对于真皮-表皮层，我们取值为 $S_l/V_{\text{D-E}} = 70\text{cm}^{-1}$

表 2：传输与流动参数的取值

参数	数值
Na^+ (D_{Na^+}) 扩散系数	1.33×10^{-5} (cm^2/s)
Cl^- (D_{Cl^-}) 扩散系数	2.03×10^{-5} (cm^2/s)
单克隆抗体扩散系数（D_{mAb}）	10^{-6} (cm^2/s)
H^+ 扩散系数（D_{H^+}）	9.31×10^{-5} (cm^2/s)
Na^+ 离子价数（z_{Na^+}）	$+1$
Cl^- 的离子价数（z_{Cl^-}）	-1
单克隆抗体的有效离子价态（z_{mAb}）	变量（见图2A）
H^+ 的离子价数（z_{H^+}）	$+1$
Na^+初始浓度	1.4×10^{-4} (mol/cm^3)
氯离子初始浓度 Cl^-	根据电中性计算
mAb初始浓度	0
氢离子初始浓度 H^+	4.0×10^{-11} (mol/cm^3)，对应酸碱度为=7.4（酸性）
法拉第常数（F）	96485（C/mol）
温度（T）	293（K）
通用气体常数（R）	8.314（焦耳/开尔文/摩尔）
真皮-表皮通透性（$\kappa_{D\text{-}E}$）	10^{-10} (cm^2)
脂肪组织通透性（$\kappa_{adipose}$）	10^{-9} (cm^2)
肌肉通透性（κ_{muscle}）	10^{-11} (cm^2)
黏度（μ）	10^{-7} ($N{\cdot}s/cm^2$)
孔隙率 (n)	0.1

[42, 48]。我们假设脂肪层中的淋巴管表面积为$S_l/V_{D\text{-}E}$的 5%，且肌肉层中不存在初始淋巴管 [17, 49]。

5. 结果

除非另有说明，我们假设注射器中的药物浓度为 100 mg/mL，摩尔质量为 150,000 g/mol。因此，摩尔浓度为 $c_{mAb}^{max} = \frac{100\times10^{-3}\,g/mL}{150{,}000\,g/mol}$ (mol/mL)。

5.1. 单克隆抗体转运的短期动态

图 3A 展示了注射点周围半径为 2 mm 的区域内流体压力和速度的平均值随时间的演化。注射时间区间 $t \in [0, 5]$ 在图中以灰色阴影区域表示。压力和速度分布与源项 q_p的变化密切一致：它们迅速上升，在注射期间剩余时间内达到平台，并在注射结束后降至接近零。这一现象凸显了注射期间平流输运的重要性。注射部位周围的最大平均压力为 25 N/cm^2, , 与其他数值研究中针对流速为 720 mL/h 的刚性多孔介质所报告的数值一致 [48]。在我们的模拟中，针尖周围的最大速度为 1.25 cm/s，与通过体积流量除以针头截面积得到的理论速度 1.26 cm/s 非常接近。因此，我们认为数值结果准确。

表 3：血液摄取、淋巴摄取和结合参数的取值

参数	数值
血管水力传导率（L_{pb}）	10^{-6} (厘米³/牛顿/秒)
淋巴管水力传导率（L_{pl}）	6.0×10^{-5} (cm³/N/s)
血管表面积（S_b/V）	70 (1/cm)
D-E淋巴管表面积（$S_l/V_{\mathrm{D-E}}$）	70 (1/cm)
脂肪组织淋巴管表面积	5% $S_l/V_{\mathrm{D-E}}$ (1/cm)
淋巴管肌肉表面积	0 (1/cm)
血管压力 (p_b)	0.35 (N/cm²)
淋巴管压力 (p_l)	0 (N/cm²)
反射系数 (σ_r)	0.3
血管渗透压 (π_b)	0.35 (N/cm²)
组织间隙渗透压 (π_i)	0.15 (N/cm²)
缔合速率常数 (k_a)	变量（见图 2B）
解离速率常数 (k_d)	变量（见图2C）
消除速率常数 (k_e)	0
最大结合浓度 ($B_{\max}$)	10^{-9} (摩尔/厘米³)

图 3B-D 展示了多个变量的区域平均时间演化，其计算方式为 $\langle\cdot\rangle = 1/|\Omega| \int_\Omega \cdot \, \mathrm{d}\Omega$，涵盖伊匹木单抗和 IgG1 在不同缓冲液pH值下的情况。无论使用何种缓冲液 pH，平均电势 $\langle\Phi\rangle$ 在整个注射过程中始终为负值。它起初呈指数下降，随后在注射结束后保持平稳。对于给定的缓冲液 pH，伊匹木单抗的电势始终低于 IgG1。组织 pH 也呈现类似趋势：缓冲液 pH 越低，组织平均 pH 越低。注射结束后，组织 pH 稳定在略高于注入缓冲液 pH 值的水平。在相同的缓冲液 pH 下，伊匹木单抗的组织 pH 也始终低于 IgG1。

在图 3D 中，我们描绘了平均药物净电荷密度随时间的变化 $\langle\rho_{\mathrm{mAb}}\rangle = 1/|\Omega| \int_\Omega z_{\mathrm{mAb}} c_{\mathrm{mAb}} \, \mathrm{d}\Omega$。该术语指组织中药物分子贡献的单位体积平均电荷。当缓冲液 pH 低于药物的等电点时，药物带正电荷，从而提高电荷密度。反之，当 pH 高于等电点时，药物带负电荷，从而降低净电荷密度。缓冲液 pH 越低，平均药物净电荷密度越高。在缓冲液 pH 为 5.0 时，伊匹木单抗的净电荷密度最高。在任何给定的缓冲液 pH 下，伊匹木单抗的净电荷密度都高于 IgG1。伊匹木单抗较高的电荷密度意味着，在相同条件下，其分子携带的电荷更多，因此静电相互作用更强。只有当缓冲液 pH 为 $= 9$ 时，IgG1 的净电荷密度才会变为负值。

图4A-G 展示了伊匹木单抗注射结束五秒后，在缓冲液 pH 为 6.0 时，若干感兴趣量的空间分布。由于缓冲液主要由 Na^+ 和 Cl^- 离子组成，它们的浓度几乎相等，因为它们维持着系统的电中性。药物储库内的离子浓度较高。药物储库内的酸碱度

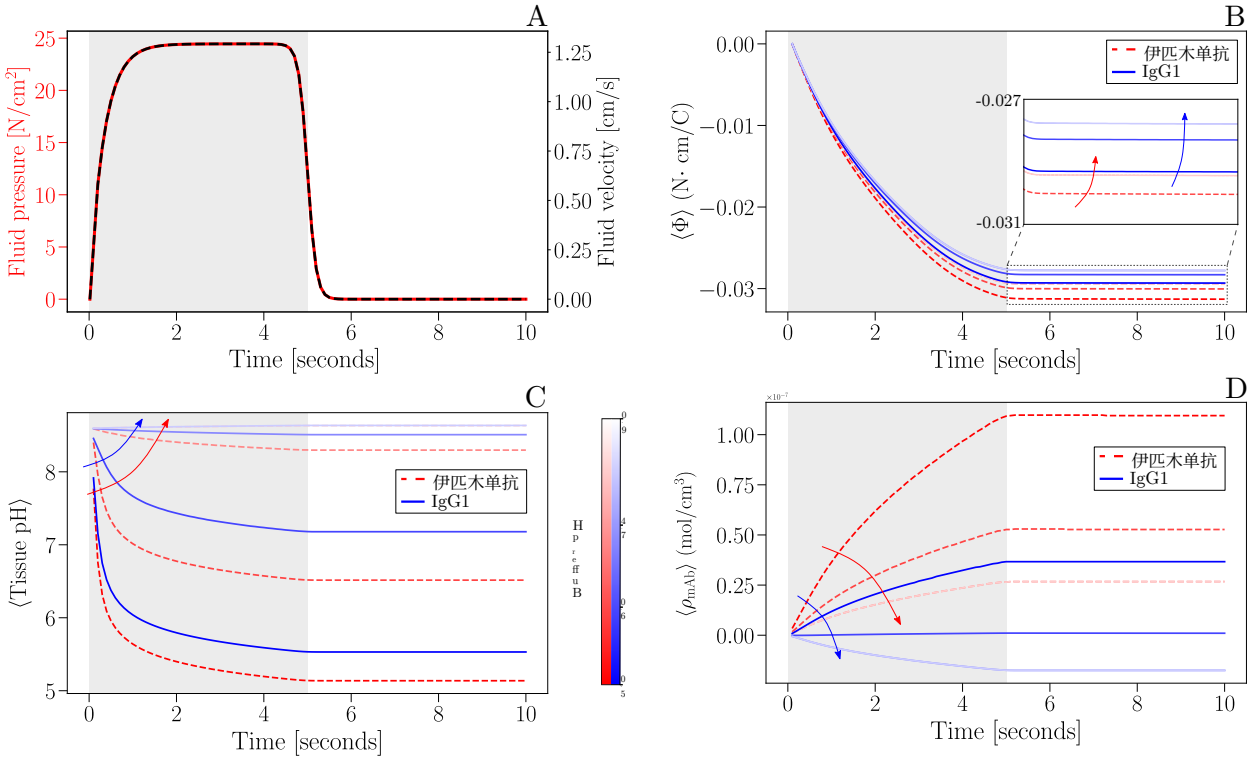

图3：不同缓冲液pH值下伊匹木单抗和IgG1的短期结果。（A）注射点周围2 mm范围内平均流体压力和速度的时间演变。（B）平均电势的时间演变，$\langle\Phi\rangle = 1/|\Omega| \int_\Omega \Phi d\Omega$。（C）平均组织 pH 的时间演变。（D）平均净电荷密度的时间演变，$\langle\rho_{\mathrm{mAb}}\rangle = 1/|\Omega| \int_\Omega z_{\mathrm{mAb}} c_{\mathrm{mAb}} d\Omega$。阴影区域表示注射时间区间。箭头表示缓冲液 pH 的增加方向。

与注射器中的缓冲液 pH 相同。药物羽流内的电势也低于周围组织中的电势。图 4E 描绘了电势梯度及其流线。我们观察到，药物储库边缘的电势梯度较高，这表明电迁移作用显著，因此在模拟中必须予以考虑。图 4F 以对数刻度呈现速度场，以涵盖宽广的数值范围。针尖边缘处的速度最高，并随与针尖距离的增加而迅速下降。最后，图 4G 展示了药物电荷的空间分布。在此情形下，药物储库内的电荷高于储库外。

5.2. 药物长期结合与吸收动力学

我们现进行长期模拟，以评估电荷对药物吸收和结合的影响。由于自由度数量众多，且为保证准确性需要采用较小的时间步长，在较长时间内进行这些模拟的计算成本很高。为此，我们实施了一种模型降阶策略。

如图 3A 所示，注射后对流项变得可以忽略。因此，我们首先从系统中移除方程（11），并消除所有在注射结束后也会消失的对流项和源项。此外，由于注射已停止，不再需要在注射部位周围细化的非均匀网格。这样，我们就可以将短期模拟最后一个时间步长的解投影到

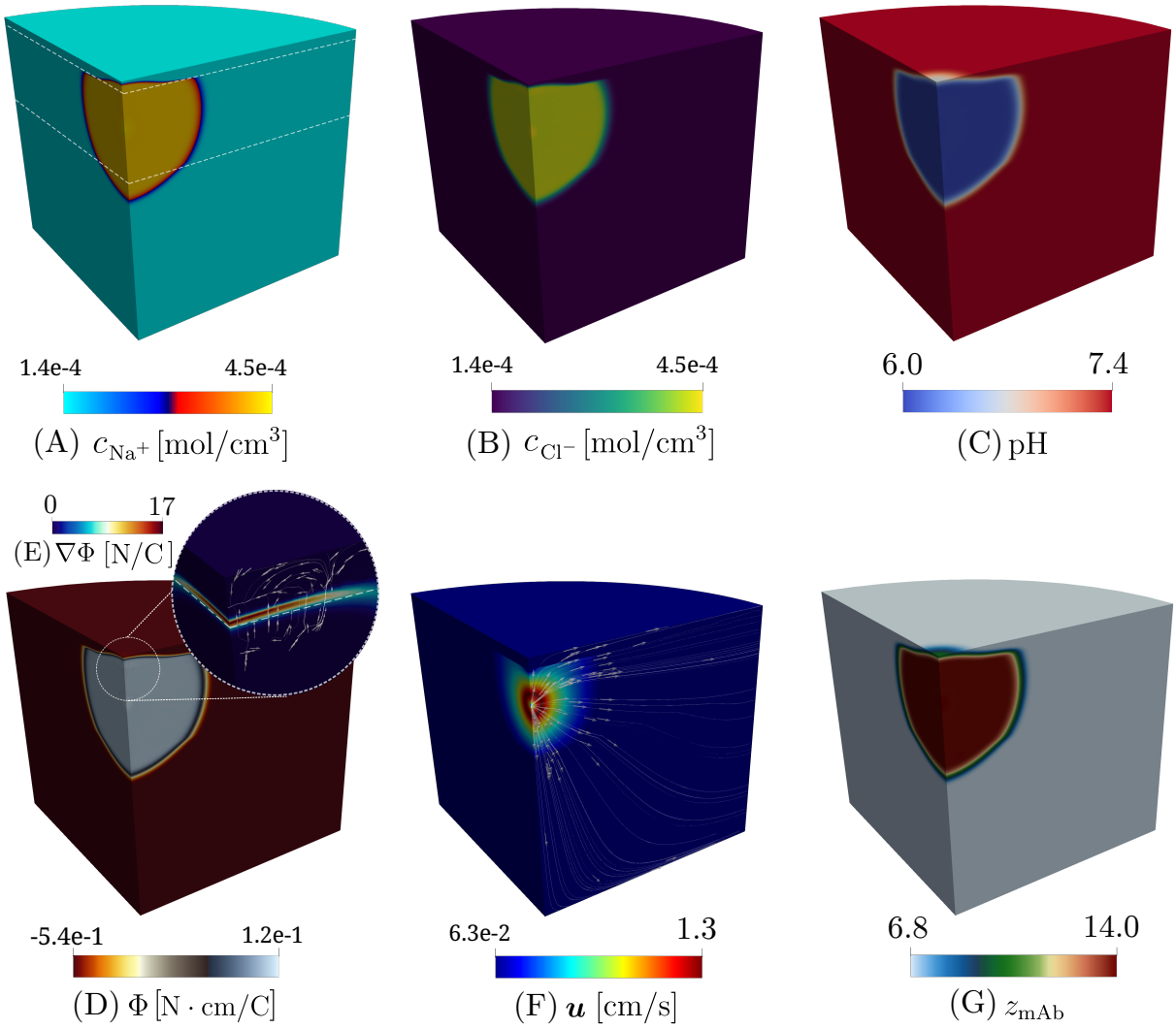

图4：注射结束后5秒，缓冲液 pH为6。0时伊匹木单抗不同物理量的空间分布快照。（A）Na^+浓度。虚线表示组织层界面。（B）Cl^-浓度。（C）组织 pH。（D）电势。（E）药物储库边缘电势梯度和流线的局部放大图。（F）对数尺度下的流体速度及速度流线。（G）药物净电荷。

a c更粗的网格上，从而更高效地进行长期计算 y.

5.2.1. 缓冲液 *pH* 的影响

首先，我们分析缓冲液 pH 对结合和吸收动力学的影响。缓冲液 pH 对单克隆抗体的皮下递送至关重要，因为它会影响单克隆抗体与细胞外基质之间的静电相互作用。在某些pH水平下，电荷失衡可能导致聚集或变性，从而降低稳定性和治疗效果。由 pH 变化引起的静电排斥或吸引还会改变组织中的淋巴摄取和分布 [54]。

图 5显示了不同缓冲液pH值下，伊匹木单抗和IgG1的游离药物、结合药物及吸收药物随时间的长期变化。下文将讨论 Ip- ilimumab 与 IgG 在 $t = 30$ h 时游离药物、结合药物和淋巴摄取水平的百分比差异。

缓冲液 pH 值为 5.0、6.0、7.4 和 9.0 时的摄取水平。

在缓冲液 pH 5.0 时，伊匹木单抗的游离药物水平显著低于 IgG（46%），结合药物水平也有所下降（23%）。不过，伊匹木单抗的淋巴摄取高出 22%。

在缓冲液 pH 6.0 时，伊匹木单抗的游离药物水平仍低于 IgG1（47%），而结合药物水平相近（0.87%），且伊匹木单抗的淋巴摄取高出 23%。这表明，在微酸性条件下，与 IgG1 相比，伊匹木单抗更容易经淋巴吸收。

在反映生理 pH 的缓冲液 pH 7.4 时，伊匹木单抗的游离药物水平仍显著低于 IgG1（47%）。不过，伊匹木单抗的结合药物水平有所升高（24%），淋巴摄取也高出 22%。

在缓冲液 pH 9.0 时，伊匹木单抗与 IgG1 之间的差异不那么明显。伊匹木单抗的游离药物水平仅比 IgG1 低 6.8%，而结合药物水平高出 16%，淋巴摄取高出 2.5%。这表明，在碱性条件下，伊匹木单抗与 IgG1 的药代动力学相近。

我们考察了净电荷药物密度的空间分布，ρ_{mAb} 在 $t = 20$ h，见图6A-B，分别展示伊匹木单抗和 IgG1 在缓冲液 pH 值为 5 和 9 时的情况。这些图突出显示了药物净电荷集中的区域。对于伊匹木单抗，在较低缓冲液 pH 下，药物在药物储库内呈现正电荷密度。相反，在较高缓冲液 pH 下，即高于药物的等电点（pI）时，储库内的电荷密度变为负值。此外，我们用实线白线标出了药物储库的边缘，该边缘根据符号的零线计算得出$(c_{\mathrm{mAb}} - 0.5$ 最大值 $(c_{\mathrm{mAb}}))$。我们观察到，较低缓冲液 pH 下药物羽流的扩散范围更大，这可能是由于药物与带负电荷的细胞外基质之间的相互作用更强。在较低缓冲液 pH（低于其等电点）下，IgG1 携带的负电荷绝对值小于较高缓冲液 pH 下的情况。比较这两种单克隆抗体可见，在相同缓冲液 pH 下，伊匹木单抗产生的药物羽流比 IgG1 更大。然而，IgG1 的最大绝对电荷密度的绝对值是伊匹木单抗的八倍。

图6C-D 显示了羽流体积随时间的变化。在所有情况下，羽流体积均在约 $t = 7$ 小时达到峰值，其中伊匹木单抗的羽流体积最大（伊匹木单抗为 14 cm^3，IgG1 为 12 cm^3）。对于伊匹木单抗，缓冲液 pH 为 5 时的羽流增长速度快于 pH 为 9 时。不过，两种药物储库在约 $t = 30$ 小时后几乎完全被吸收。对于 IgG1，缓冲液 pH 取值不同时，羽流体积随时间的变化更为相似。

5.2.2. 体质指数的影响

为研究体质指数（BMI）对长期结合和吸收动力学的影响，我们通过改变皮下脂肪层厚度来模拟高、低体重指数的情况；皮下脂肪层厚度通常随体重指数增加。根据 [55] 补充材料中报告的范围，我们在高体重指数情况下采用 15 mm 的脂肪层，在低体重指数情况下采用 6 mm 的脂肪层。低体重指数和高体重指数情况下的注射深度分别为 5 mm 和 8 mm。本文研究的所有情况下，缓冲液 pH 均为 7.4。

图 7 展示了高、低体重指数情境下伊匹木单抗和 IgG1 的游离药物、结合药物及淋巴摄取随时间的变化。对于伊匹木单抗，与低体重指数相比，高体重指数显著降低了游离药物水平，相对差异为 38%。然而，高体重指数情况下，结合药物（21%）和淋巴摄取均明显增加

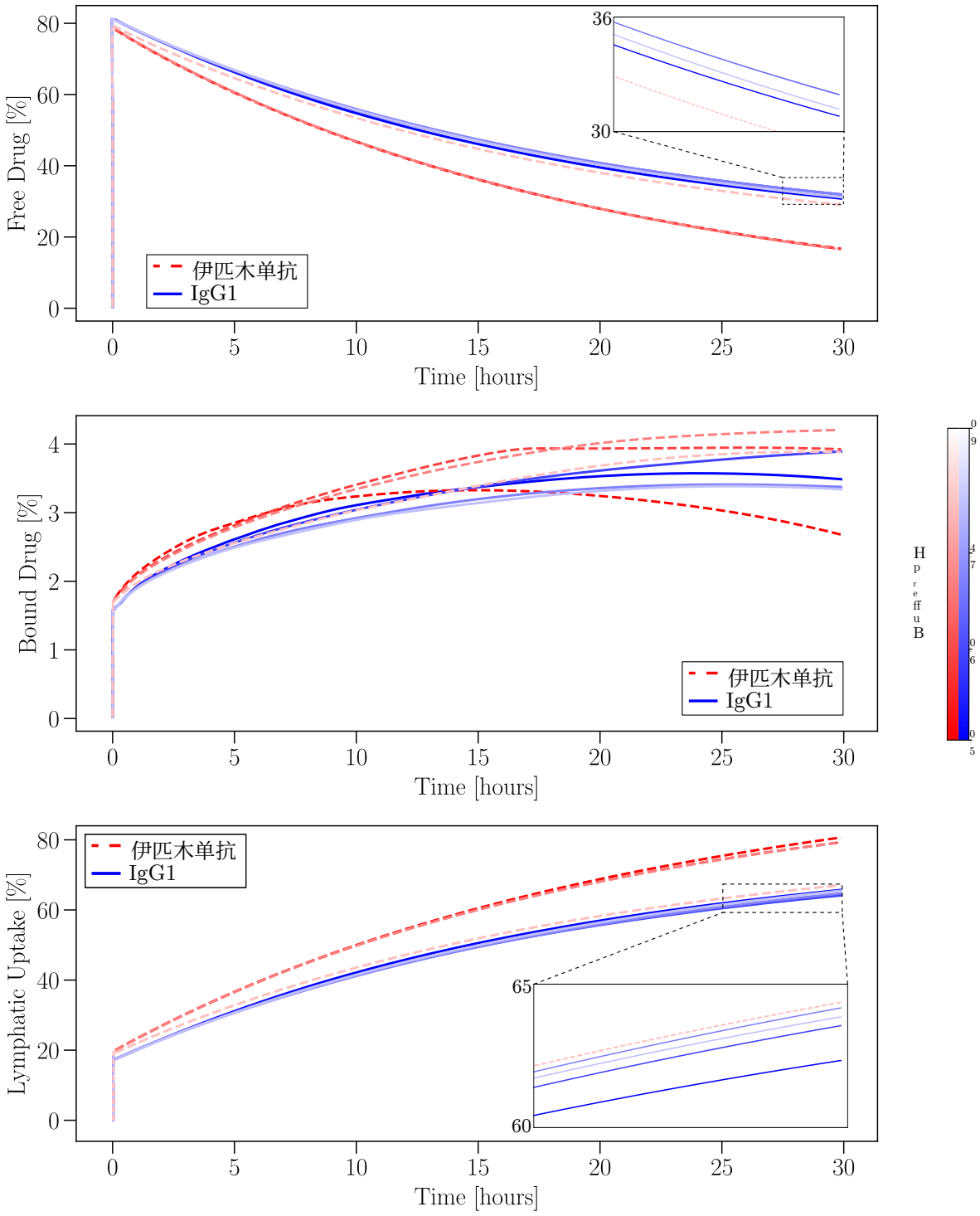

图5：缓冲液 pH 对两种不同单克隆抗体中游离、结合及吸收药物的长期分布（占注射体积总量的百分比）的影响。

（22%）。对于 IgG1，体重指数的影响较不显著：游离药物水平小幅下降 11%，结合药物减少 3%，而淋巴摄取增加 7%。在相同体重指数类别下比较伊匹木单抗与 IgG1 时，伊匹木单抗

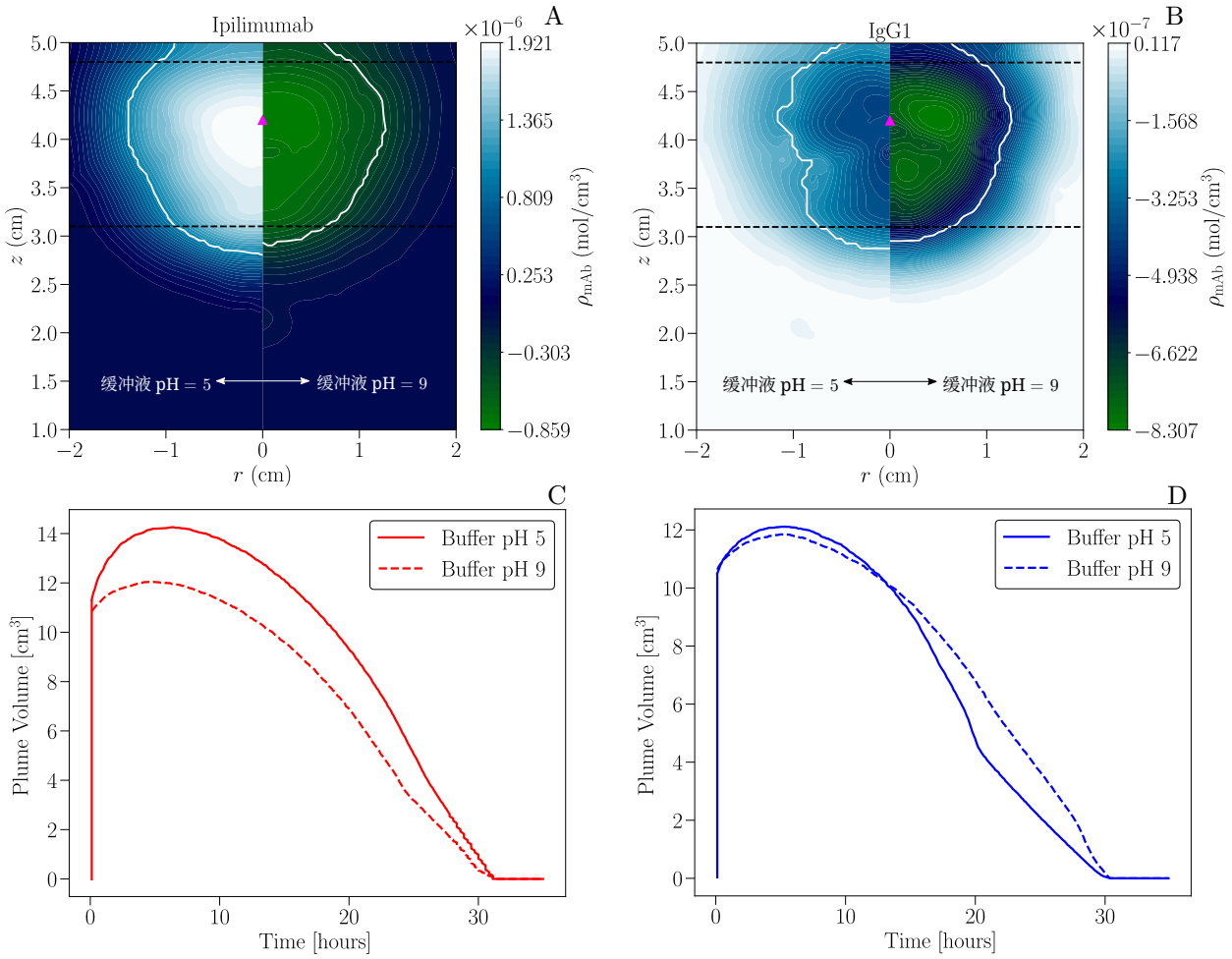

图6：(A-B) 在不同缓冲液pH值下，伊匹木单抗和 IgG1 于 $t = 20$ h 时药物净电荷密度的空间分布。白色实线表示符号的零线（$c_{\mathrm{mAb}} - 0.5 \max(c_{\mathrm{mAb}})$），界定了药物储库的边缘。黑色虚线标示组织层界面。洋红色三角形标示注射点。(C-D) 不同缓冲液pH值下的羽流体积随时间的变化。

在低体重指数情况下，其游离药物水平（1.6%）和结合药物水平（4%）略低，但淋巴摄取较高（1%）。在高体重指数情况下，与 IgG1 相比，伊匹木单抗的游离药物水平较低（38%），但结合药物水平（21%）和淋巴摄取（22%）较高。

我们分析了高体重指数和低体重指数患者在 ρ_{mAb}、$t = 20$ h（见图8）中的药物净电荷密度空间分布。两个面板中，白色实线勾勒出药物储库的边缘，黑色虚线标示组织层之间的界面。粉色标记（IP）表示注射点。对于两种单克隆抗体，分布图均分为两个区域：每幅图左半部分代表低体重指数，右半部分代表高体重指数。

对于两种单克隆抗体，与低体重指数区域相比，高体重指数区域的电荷密度绝对值更高。IgG1 在不同体重指数类别之间表现出更明显的差异。在低体重指数情况下，药物储库向肌肉层的渗透更深，而该处淋巴分布有限，因此药物吸收极少。此外，低体重指数情况下显示，较大部分药物滞留在

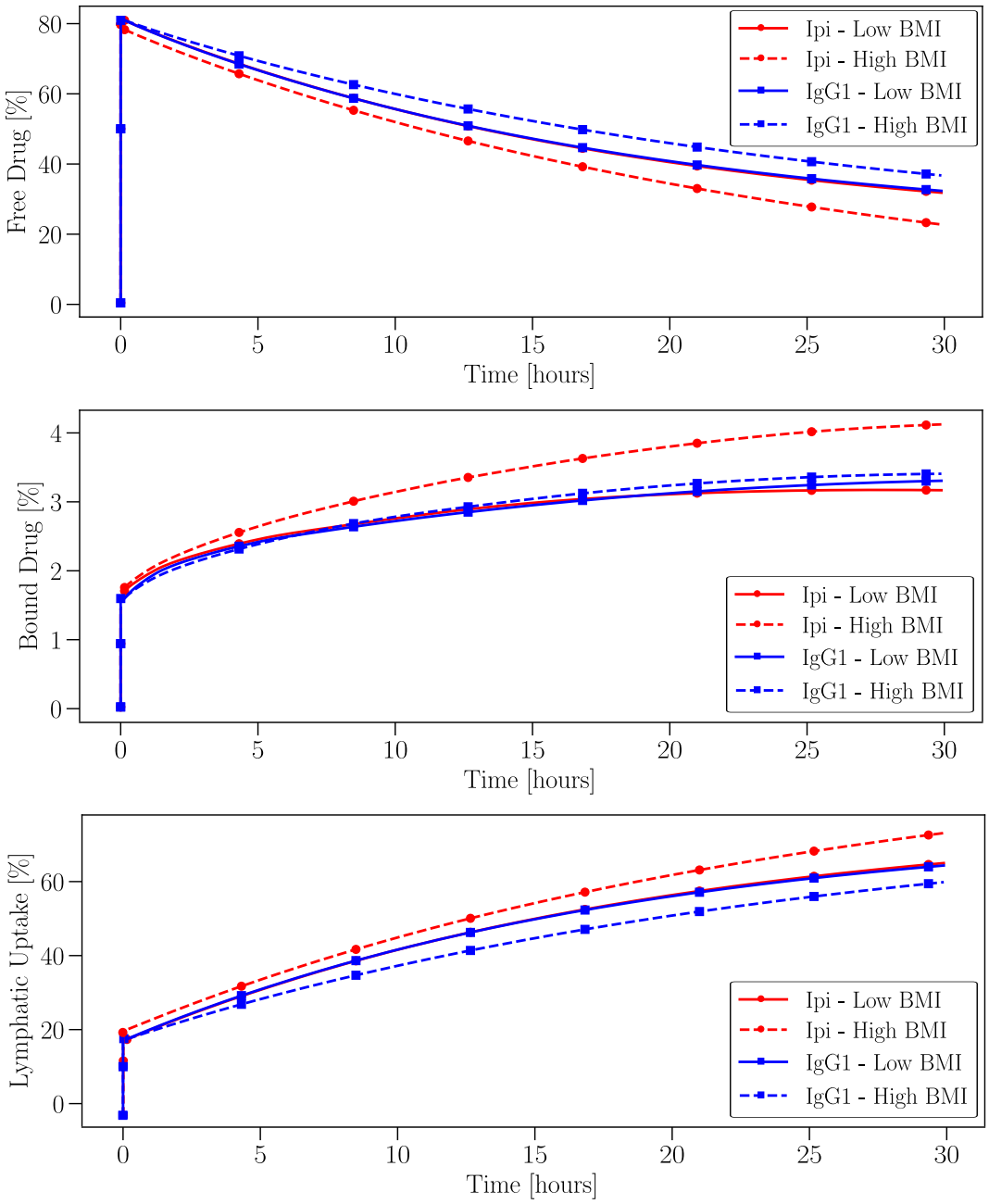

图7：体质指数（体重指数）对两种不同单克隆抗体的游离、结合及吸收药物长期分布（占总注射体积的百分比）的影响。

真皮-表皮层中，该层分布着大多数淋巴管，这可能解释了低体重指数相比高体重指数所观察到的更高淋巴摄取。在所有情况下，药物净电荷绝对值的最大值均定位于脂肪层内注射部位附近。

我们研究了图中不同体重指数水平下羽流体积随时间的变化。8C-D。药物储库边缘定义为符号 $(c_{\mathrm{mAb}} - 0.5\max(c_{\mathrm{mAb}}))$ 的零线。在 $t \approx 8$ h 时，两种单克隆抗体在不同情况下的羽流体积峰值相近。然而，达到峰值后

羽流体积的变化则大不相同。对于两种单克隆抗体，低体重指数情况下的羽流体积下降速度远快于高体重指数情况。在两种情况下，低体重指数时，羽流在 $t \approx 25$ h 时几乎完全消失；而高体重指数时，则在 $t \approx 31$ h 时消失。

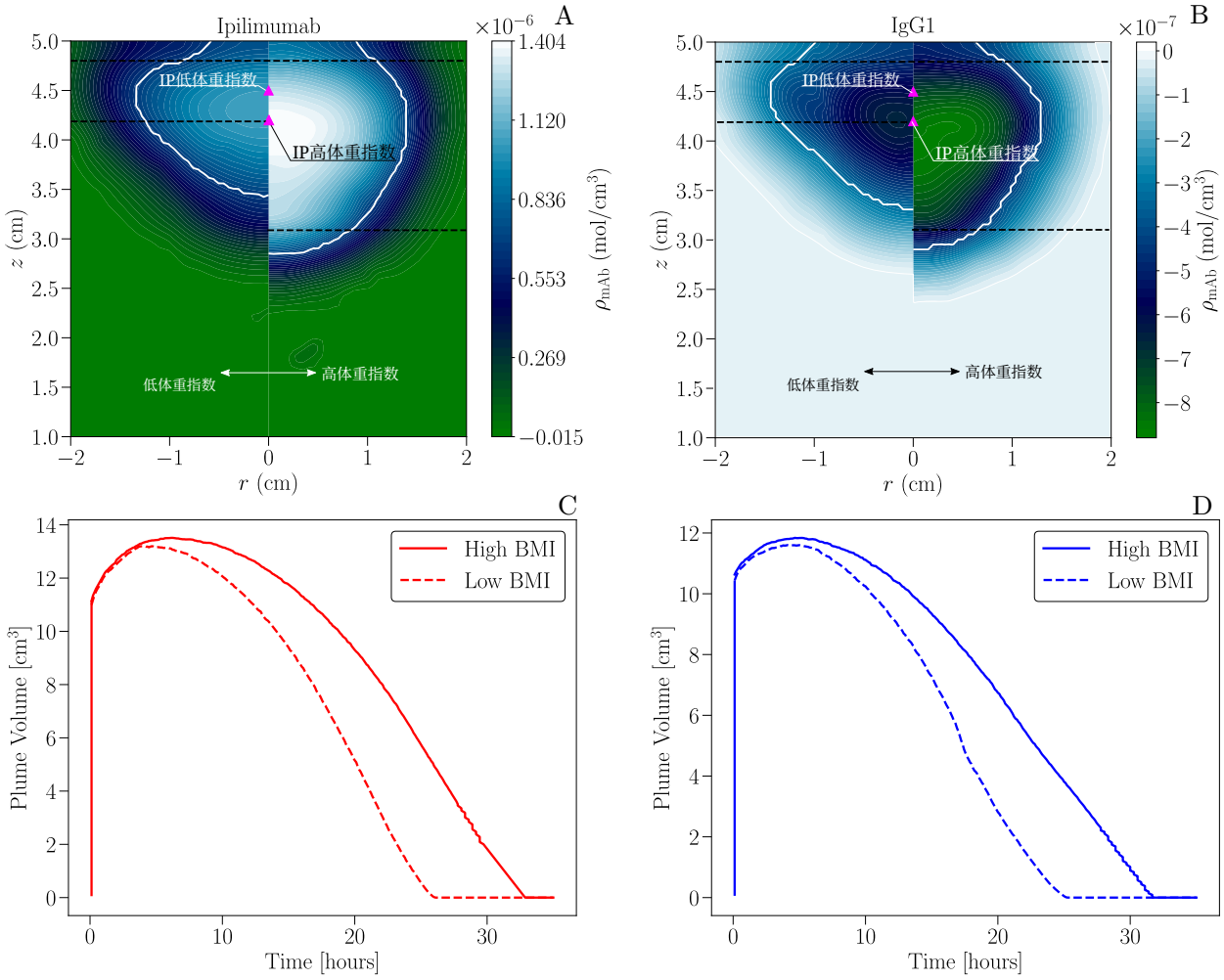

图8： (A-B) 不同体重指数水平下，伊匹木单抗和 IgG1 在 $t = 20$ 小时时的药物净电荷密度空间分布。白色实线表示符号为零的线（$c_{\mathrm{mAb}} - 0.5\,\max(c_{\mathrm{mAb}})$），标示出药物储库的边缘。黑色虚线表示组织层界面。洋红色三角形表示注射点。(C-D) 不同体重指数水平下的羽流体积随时间的变化。

5.2.3. 注射深度的影响

注射深度是皮下注射中的一个关键参数，因为不同器械之间的注射深度可能有所不同，即使使用同一种器械，也会因患者的使用方式而有所差异 [56]。为研究这一因素，我们在缓冲液 pH 为 7.4 的条件下，分别针对伊匹木单抗和 IgG1，模拟了 8 mm 和 15 mm 的注射深度。标准皮下注射的注射深度通常为 4 mm 至 13 mm [57]，，但我们也考察了 15 mm 的注射深度，以研究在肌肉层附近注射的影响。这一探索性案例使我们能够分析靠近肌肉组织对药物

扩散、吸收和电荷相互作用的影响，这对于高剂量生物制剂尤其重要，因为此类制剂可能会意外地进行更深层注射。

图 9 展示了不同注射深度下，伊匹木单抗和 IgG1 的游离药物、结合药物和吸收药物随时间的变化。对于伊匹木单抗，与平均注射深度相比，较浅的注射使游离药物水平降低了 20%，结合药物水平增加了 3%，淋巴摄取增加了 8%。这些结果表明，较浅的注射可提高伊匹木单抗的淋巴摄取。

对于 IgG1，注射深度的影响较小。较浅的注射使游离药物水平降低了 2.7%，结合药物减少了13%，淋巴摄取则小幅增加了 2.6%。

在特定注射深度下比较伊匹木单抗和 IgG1，二者之间的差异更加明显。深层注射时，伊匹木单抗的游离药物水平比 IgG1 低 24.7%，结合药物水平高 1.5%，淋巴摄取高 16%。注射深度较浅时，差异更加显著：伊匹木单抗的游离药物水平比 IgG1 低 38%，结合药物水平高 21%，淋巴摄取高 22%。图 10A-B 展示了不同注射深度下，伊匹木单抗和 IgG1 在 $t = 20$ h 时的药物净电荷密度空间分布。深层注射时，药物更多地渗入肌肉层，而在真皮-表皮层中的分布很少。在这些情况下，药物净电荷密度的最高浓度出现在注射部位下方的脂肪-肌肉界面，这可能是由于脂肪组织和肌肉组织的渗透率存在差异；肌肉层较低的渗透率导致药物在这一边界处积聚。与深层注射相比，伊匹木单抗浅层注射形成的药物储库略小，反映出药物在表层附近扩散得更多。相比之下，深层注射在注射部位附近形成的药物羽流更加局限且浓度更高。

与伊匹木单抗相比，IgG1 深层注射和浅层注射之间的差异不那么明显。虽然浅层注射形成的药物储库仍略宽一些，但两种注射深度下的分布都相对均匀。

图 10C-D 展示了不同注射深度下药物羽流体积随时间的变化。我们观察到不同注射深度之间的差异很小。对于伊匹木单抗，浅层注射时药物羽流消失得稍快一些。对于 IgG1，两条曲线几乎完全重合。

5.2.4. 制剂浓度的影响

现在，我们研究制剂浓度的影响，比较单克隆抗体浓度为 50、100 和 150 mg/mL 的情况。图 11 展示了游离药物、结合药物和吸收药物随时间的变化。与较高浓度的情况相比，浓度较低时，模拟结果始终显示组织中的游离药物水平较高，而结合药物水平和吸收量较低。对于两种单克隆抗体，50 mg/mL 的曲线表现非常相似：游离药物、结合药物和吸收药物随时间的变化几乎完全重合。这表明制剂浓度越高，电迁移效应越明显。定量而言，当浓度从 100 mg/mL 提高到 150 mg/mL 时，Ipi 的淋巴摄取增加约 25%，IgG1 的淋巴摄取增加约 15%。

从机理角度来看，随着制剂浓度增加，组织中的游离药物减少得更快，因为方程(9) ($J_l c_{\mathrm{mAb}}$)中的淋巴摄取与

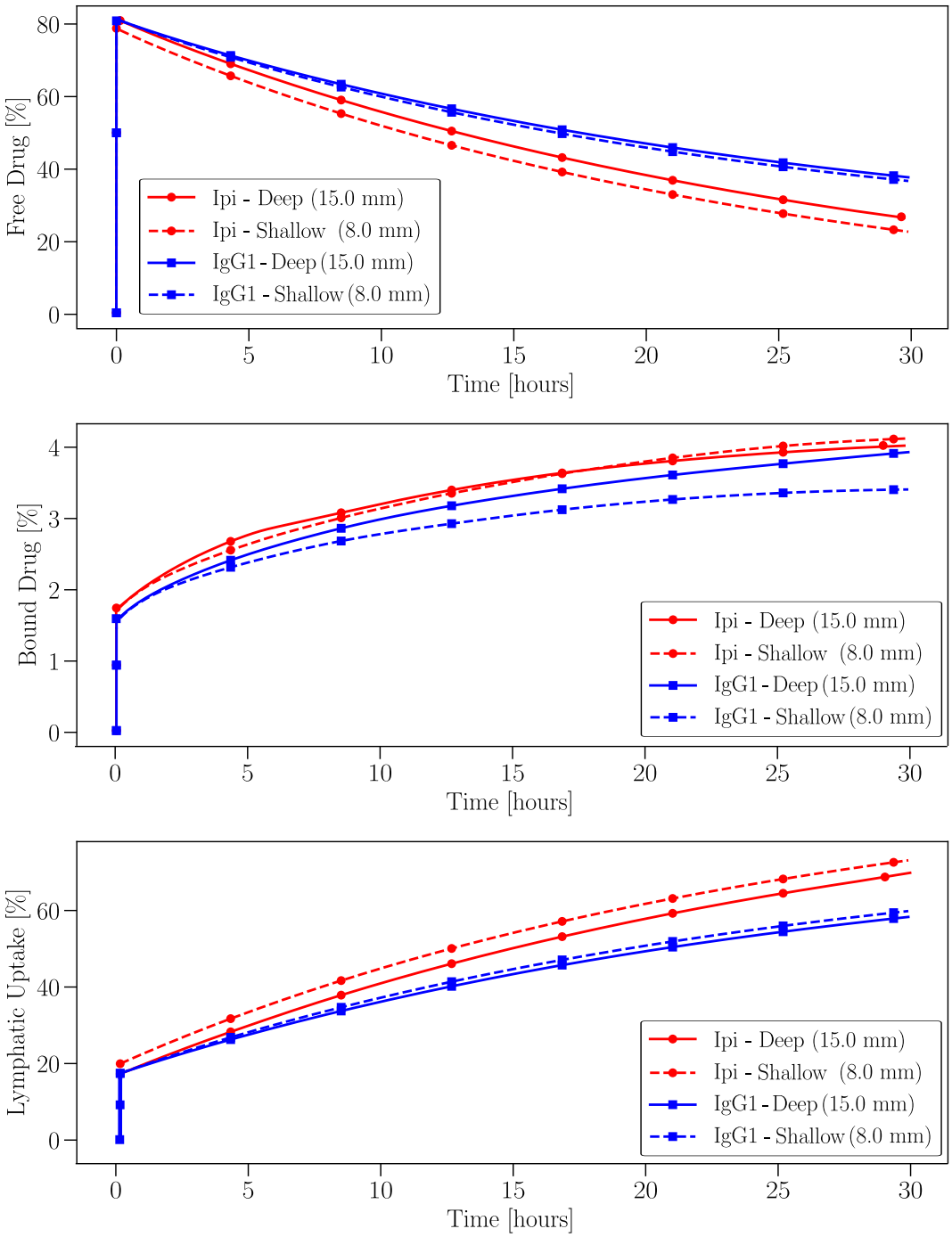

图 9：对于两种不同的单克隆抗体，注射深度对游离、结合及吸收药物的长期分布（占总注射体积的百分比）的影响。

游离药物浓度成正比，从而增加吸收。与此同时，结合情况保持不变，因为可用的结合位点要么很快被占满，要么已经达到饱和。

图 12A-B 展示了伊匹木单抗和 IgG1 在不同制剂浓度下，$t = 20$ h 时净电荷密度的空间分布。对于伊匹木单抗，

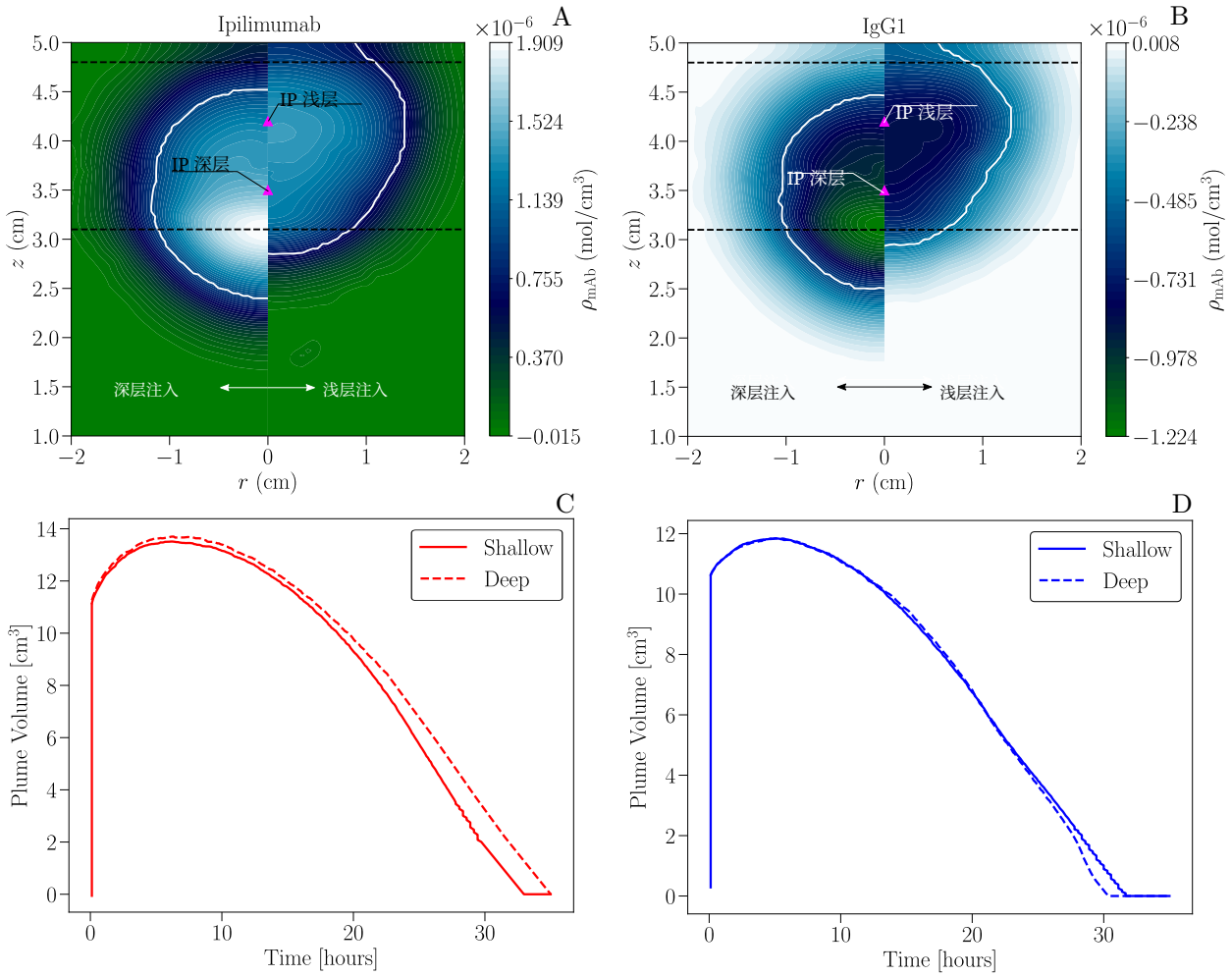

图10： (A-B) 在 $t = 20$ h 时，不同注射深度下伊匹木单抗和 IgG1 的药物净电荷密度空间分布。白色实线表示符号等值线（$c_{\mathrm{mAb}} - 0.5\max(c_{\mathrm{mAb}})$），勾勒出药物储库的边缘。黑色虚线标示组织层界面。洋红色三角形标示注射点。(C-D) 不同注射深度下羽流体积随时间的变化。

在低浓度和高浓度条件下，药物储库内的净电荷均为正。然而，高浓度制剂中的最大净电荷约为低浓度条件下的 3.38 倍。对于 IgG1，在这两种条件下，储库内的净电荷均为负；高浓度条件下的最大绝对值为 3.69×10^{-6}，而低浓度条件下为 8×10^{-7}。此外，对于这两种抗体，在较高浓度下形成的储库分布范围更广。

图。12C-D 展示了羽流体积随时间的变化。在这两种情况下，较高的浓度会产生略大的羽流体积，并使储库寿命延长至 30 h 以上；而较低的浓度则表现出更快的羽流衰减，约在 30 h 时几乎完全消失。

5.2.5. 与实验结果比较

为了与实验结果进行比较，我们采用了来自 [58], 的实验数据，其中使用淋巴闪烁显像法测量 ^{99m}Tc 标记的人

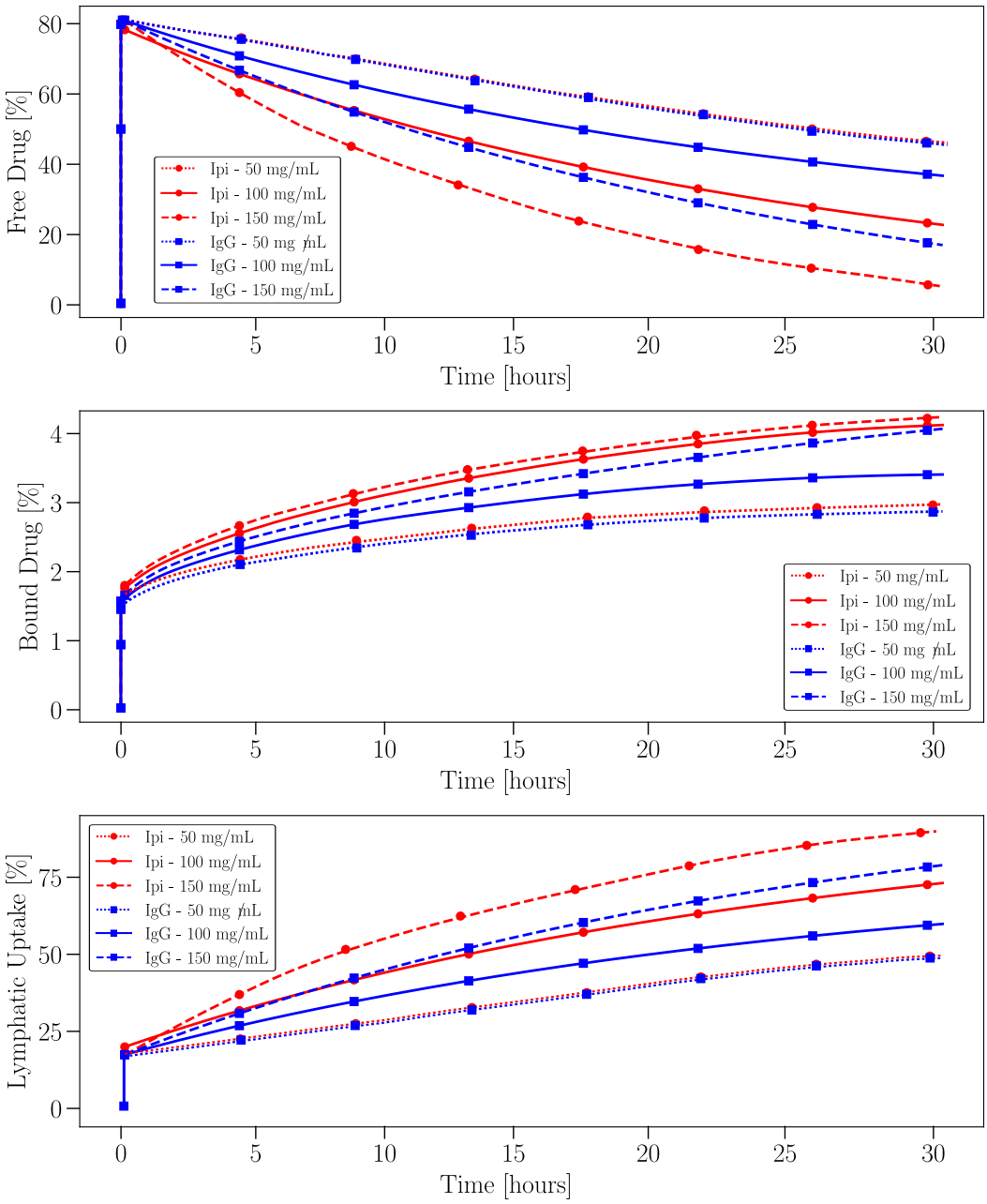

图11：制剂浓度对两种不同单克隆抗体的游离、结合和吸收药物长期分布的影响，以占总注射体积的百分比表示。

免疫球蛋白G（人免疫球蛋白G）在女性水肿的近端前臂和手（指蹼）中的清除速率常数。我们选取了前臂和手的对照数据。

图 13A展示了所有纳入考虑的单克隆抗体的等电图，表明用于 [58] 的单克隆抗体与我们模拟中使用的IgG1具有非常相似的等电特征和等电点。图13B所示的与药物储库清除实验的比较表明，在所考虑的所有pH水平下，IgG1和伊匹木单抗的实验数据与我们的模拟结果均具有良好的一致性。

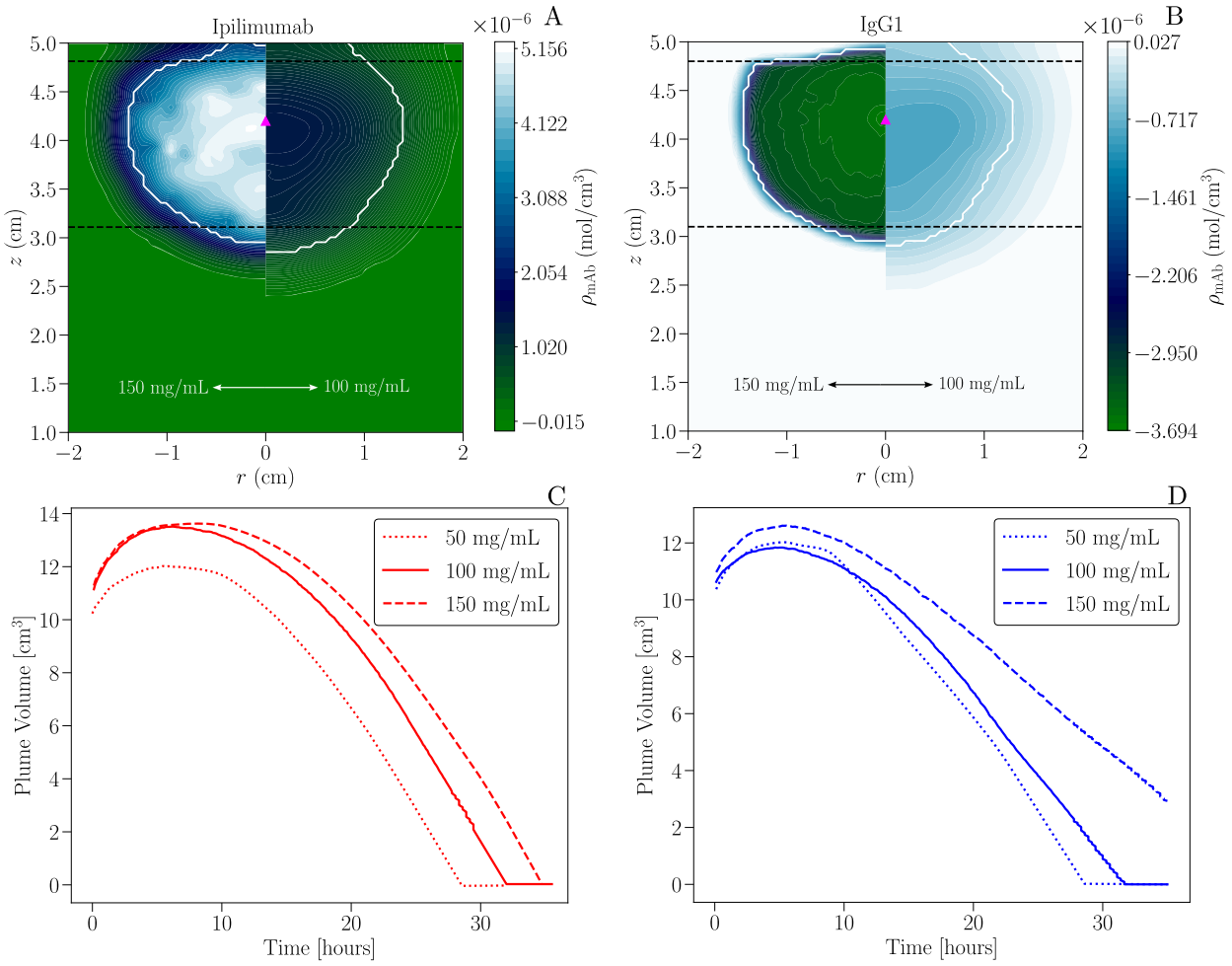

图 12：（A-B）不同浓度下，伊匹木单抗和 IgG1 在 $t = 20$ h 时的药物净电荷密度空间分布。白色实线表示符号等值线（$c_{\mathrm{mAb}} - 0.5 \max(c_{\mathrm{mAb}})$），勾勒出药物储库的边缘。黑色虚线标示组织层界面。洋红色三角形标示注射点。（C-D）不同浓度下羽流体积随时间的变化。

模拟得到的特征曲线捕捉到了随时间推移药物清除的观察趋势：与伊匹木单抗相比，IgG1的储库浓度下降较慢，与实验值更加吻合。这种一致性表明，该模型准确呈现了每种单克隆抗体的药物储库清除动态，并捕捉到了清除速率的差异，而这些差异可能源于结合亲和力和组织相互作用的变化。

6. 结论

我们的研究结果为深入理解电荷在单克隆抗体转运、结合和吸收中的作用提供了宝贵见解。从短期来看，我们的模拟显示：（1）注射产生的流体流动会显著影响带电物种的初始转运，这是由于注射过程中平流效应占主导地位；（2）较高的缓冲液 pH 会在注射结束后提高电势，从而导致组织 pH 升高以及药物净电荷密度降低；（3）等电点（pI）较高的单克隆抗体表现出更高的电荷

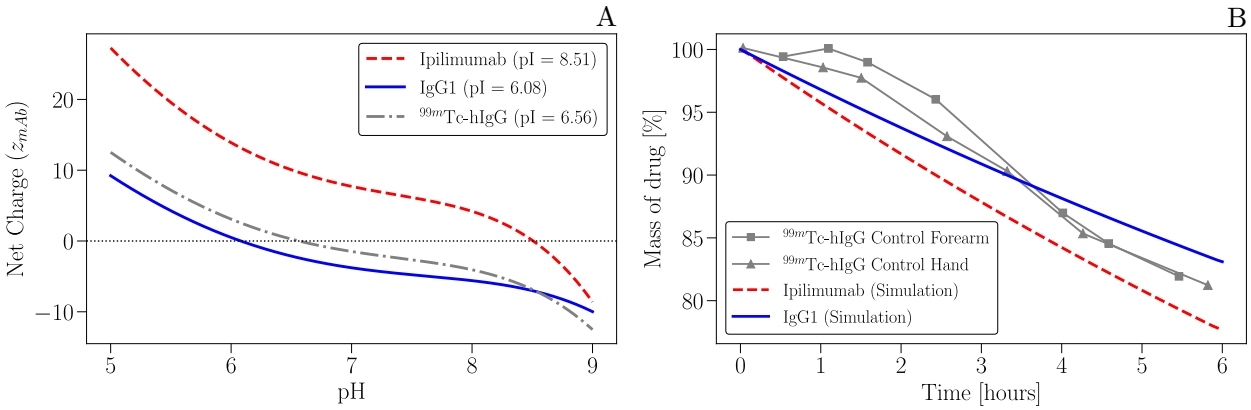

图13：（A）用于与实验结果进行比较的单克隆抗体等电图。（B）所有缓冲液pH值下的平均药物质量分布与药物储库清除实验的比较。实验数据对应于 ^{99m}来自 [58]的Tc标记人免疫球蛋白G（人免疫球蛋白G）。

密度和更低的平均组织 pH。

从长期来看，等电点较高的单克隆抗体会表现出更高的淋巴摄取量和更大的羽流体积。缓冲液 pH 起着关键作用：酸性条件（pH < 7.4）会提高高等电点单克隆抗体（如伊匹木单抗）的淋巴摄取量，同时也会导致羽流体积增大。在碱性条件下（pH ≥ 7.4），伊匹木单抗与 IgG1 之间的药代动力学差异会缩小，两种单克隆抗体呈现出相似的吸收曲线和羽流体积。

体重指数会显著影响药物转运。体重指数较高时，伊匹木单抗的淋巴摄取量会增加，而 IgG1 在不同体重指数类别中的吸收情况相近。体重指数较高还会导致羽流体积增大，并使其在组织中停留更久。关于注射深度，我们发现，注射位置越浅，伊匹木单抗的淋巴摄取量越高。

在较高的制剂浓度下，电迁移效应变得更加显著，从而形成更分散且在组织中持续时间更长的药物库；而较低的制剂浓度会更快地扩散，导致药物羽流更快消失，淋巴摄取也随之减少。

未来的研究应着重通过纳入组织变形来改进现有的计算模型。如 [17], 所示，组织变形会显著影响药物羽流的形状和体积。此外，还需将这些发现推广到更多种类的单克隆抗体，因为本研究仅考察了两种。

参考文献

[1] G. W. Schmid-Schonbein。微淋巴管与淋巴流。*Physiological Reviews*，70(4):987–1028，1990。PMID: 2217560。[2] B. W. Zweifach 和 A. Silberberg。间质-淋巴流动系统。*InternationalReview of Physiology*，18:215–260，1979。PMID: 361605。[3] A. Ascione、M. Belfiore、J. Vesterinen、M. Buda、W. Holtkamp 和 F. Luciani。采用不同毛细管等电聚焦系统分析治疗性单克隆抗体的电荷异质性：对当前情况的看法。*MAbs*，16(1):2313737，2024年1月至12月。2024年2月8日在线发表。

[4] Danielle N. McLennan、Christopher J.H. Porter 和 Susan A. Charman。皮下药物递送与淋巴系统的作用。*Drug Discovery Today: Technologies*，2(1):89–96，2005年。[5] Henryk Mach、Sonia M. Gregory、Alexis Mackiewicz、Sarita Mittal、Anita Lalloo、Marc Kirchmeier 和 Mohammed Shameem。单克隆抗体与皮下组织的静电相互作用。*Therapeutic Delivery*，2(6):727–736，2011年。PMID: 22822505。[6] Shuqi Liu、Amit Verma、Hubert Kettenberger、Wolfgang F. Richter 和 Dhaval K. Shah。可变区电荷对单克隆抗体体外和体内处置的影响。*MAbs*，13(1):1993769，2021年。PMID: 34711143。[7] C. Andrew Boswell、Devin B. Tesar、Kiran Mukhyala、Frank-Peter Theil、Paul J. Fielder 和 Leslie A. Khawli。电荷对抗体组织分布和药代动力学的影响。*Bioconjugate Chemistry*，21(12):2153–2163，2010年。[8] Christian Lehermayr、Hanns-Christian Mahler、Karsten Mäder 和 Stefan Fischer。不同单克隆抗体净电荷及蛋白质-蛋白质相互作用的评估。*Journal of Pharmaceutical Sciences*，100(7):2551–2562，2011年。[9] Peter S. Lee、Katherine G. MacDonald、Evan Massi、Pamela V. Chew、Christine Bee、Padma Perkins、Bryant Chau、Kent Thudium、Jack Lohre、Pradyot Nandi、Ekaterina G. Deyanova、Ishita Barman、Olafur Gudmundsson、Gavin Dollinger、Tim Sproul、John J. Engelhardt、Pavel Strop 和 Arvind Rajpal。酸性 pH 选择性抗体治疗指数的改善。*mAbs*，14(1):2024642，2022年。PMID: 35192429。[10] Ulrich Rant Johannes Reusch、Jan Terje Andersen 和 Tilman Schlothauer。深入了解 IgG 与新生儿Fc受体之间二价、pH 依赖性相互作用的多价结合力-亲和力关系。*mAbs*，16(1):2361585，2024年。PMID: 38849969。[11] Shuqi Liu 和 Dhaval K. Shah。采用基于生理学的药代动力学建模，表征分子电荷对单克隆抗体全身处置的影响。*AAPS J*，25(48)，2023年。[12] Kiran Patidar、Neeraj Pillai、Shailendra Dhakal 等。用于研究抗体大小、电荷以及与新生儿Fc受体/抗原的结合亲和力综合影响的最简基于生理学的药代动力学模型。*Journal of Pharmacokineticsand Pharmacodynamics*，2024年。[13] Mario de Lucio、Miguel Bures、Arezoo M. Ardekani、Pavlos P. Vlachos 和 Hector Gomez。单克隆抗体皮下注射的等几何分析。*Com-puter Methods in Applied Mechanics and Engineering*，373:113550，2021年。[14] Yu Leng、Hao Wang、Mario de Lucio 和 Hector Gomez。用于皮下注射的脂肪组织混合维度多尺度孔弹性建模。*Biomech ModelMechanobiol*，21:1825–1840，2022年。

[15] Mario de Lucio、Pavlos P. Vlachos 和 Hector Gomez。用于预测皮下注射渗漏的计算框架。*International Journal of Pharmaceutics*，687:126431，2026年。[16] Mario de Lucio。《单克隆抗体皮下注射的数值模拟与孔隙力学建模》。博士论文，普渡大学研究生院，2024。[17] Mario de Lucio、Yu Leng、Hao Wang、Pavlos P. Vlachos 和 Hector Gomez。单克隆抗体皮下注射中的药物转运与吸收建模：组织变形、器械和生理学的影响。*International Journal of Pharmaceutics*，661:124446，2024。[18] Yu Leng、Mario de Lucio 和 Hector Gomez。利用孔隙弹性模拟皮下注射过程中组织的大变形。*Computer Methods in AppliedMechanics and Engineering*，384:113919，2021。[19] Mario de Lucio、Yu Leng、Atharva Hans、Ilias Bilionis、Melissa Brindise、Arezoo M. Ardekani、Pavlos P. Vlachos 和 Hector Gomez。采用各向异性孔隙超弹性模型和数据驱动的组织层几何形状，对单克隆抗体大体积皮下注射进行建模。*Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*，138:105602，2023。[20] Mario de Lucio、Yu Leng、Hao Wang、Arezoo M. Ardekani、Pavlos P. Vlachos、Galen Shi 和 Hector Gomez。采用自动注射器，计算建模分析皮肤捏夹和拉伸对单克隆抗体皮下注射的影响。*BiomechModel Mechanobio*，22:1965–1982，2023。[21] Yu Leng、Arezoo M. Ardekani 和 Hector Gomez。用于单克隆抗体皮下注射的孔隙黏弹性模型。*Journal of the Mechanics and Physicsof Solids*，155:104537，2021。[22] J. Barsimantov、J. Payne、M. de Lucio、M. Hakim、H. Gomez、L. Solorio 和 A. B. Tepole。受限压缩下皮下组织的孔隙弹性表征与建模。《生物医学工程年鉴》，2024。[23] Hao Wang、Tianyi Hu、Yu Leng、Mario de Lucio 和 Hector Gomez。MPET2：一种用于预测皮下注射递送的单克隆抗体吸收的多网络孔隙弹性与输运理论。《药物递送》，30(1):2163003，2023。[24] Hao Wang、Tianyi Hu、Yu Leng、Mario de Lucio 和 Hector Gomez。用于单克隆抗体皮下注射的多网络孔隙弹性与输运模型（mpet2）的稳定化等几何格式。*Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*，417:116362，2023。纪念 T. J. R. Hughes 毕生成就特刊。[25] Hao Wang、Mario de Lucio、Tianyi Hu、Yu Leng 和 Hector Gomez。一种用于不同分子量生物治疗药物皮下注射的 MPET2-mPBPK 模型

weights: From local scale to whole-bod量级le. *Computer Methods and P程序 i nBioMedicine*, 260, 12 2024。[26] Benjamin I. Rapoport、Jakub T. Kedzierski 和 Rahul Sarpeshkar。用于可植入脑机接口的葡萄糖燃料电池。*PLOS ONE*, 7(6):1–14, 06 2012。[27] Massimo Rolle、Riccardo Sprocati、Matteo Masi、Biao Jin 和 Muhammad Muniruz- zaman。基于能斯特–普朗克方程的多孔介质中传输、库仑相互作用和地球化学反应描述：建模方法与基准实验。《水资源研究》，54(4):3176–3195, 2018。[28] Georg Bauer、Volker Gravemeier 和 Wolfgang A. Wall。用于电化学系统中多离子传输数值模拟的稳定化有限元方法。*Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 223-224:199–210, 2012。[29] T. Jain、T. Sun、S. Durand、A. Hall、N. R. Houston、J. H. Nett、B. Sharkey、B. Bobrowicz、I. Caffry、Y. Yu、Y. Cao、H. Lynaugh、M. Brown、H. Baruah、L. T. Gray、E. M. Krauland、Y. Xu、M. Vásquez 和 K. D. Wittrup。临床阶段抗体概况的生物物理性质。《美国国家科学院院刊》，114(5):944–949, 2017。[30] Peter JA Cock、Tiago Antao、Jeffrey T Chang、Brad A Chapman、Cymon J Cox、An- drew Dalke、Iddo Friedberg、Thomas Hamelryck、Frank Kauff、Bartek Wilczynski 和 Michiel JL de Hoon。Biopython：可自由使用的计算分子生物学和生物信息学 Python 工具。《生物信息学》，25(11):1422–1423, 2009。[31] Martin S. Alnæs、Jan Blechta、Johan Hake、August Johansson、Benjamin Kehlet、Anders Logg、Chris Richardson、Johannes Ring、Marie E. Rognes 和 Garth N. Wells。FEniCS 项目 1.5 版。《数值软件档案》，3(100):9–23, 2015。[32] T. Heise、L. Nosek、S. Dellweg、E. Zijlstra、K. A. Præstmark、J. Kildegaard、G. Nielsen 和 T. Sparre。注射速度和体积对腹部和大腿皮下注射期间主观疼痛的影响：单中心随机对照试验。《糖尿病、肥胖与代谢》，16(10):971–976, 2014。[33]Kezia Ann Præstmark、Bente Stallknecht、Morten Lind Jensen、Thomas Sparre、Nils Berg Madsen 和 Jonas Kildegaard。注射技术和笔式针头设计会影响皮下注射后皮肤渗漏。《糖尿病科学与技术杂志》，10(4):914–922, 2016。[34]Andrea Allmendinger、Robert Mueller、Edward Schwarb、Mark Chipperfield、Joerg Huwyler、Hanns-Christian Mahler 和 Stefan Fischer。组织背压的测量——皮下注射期间的体内注射力。《药学研究》，32(7):2229–2240, 2015。[35] Michael A. Gibney、Christina H. Arce、Karen J. Byron 和 Laurence J. Hirsch。糖尿病成人胰岛素注射部位的皮肤和皮下脂肪层厚度：对针头长度建议的启示。*Current Medical Researchand Opinion*, 26(6):1519–1530, 2010。

[36] Laurence Hirsch、Karen Byron 和 Michael Gibney。胰岛素注射部位的肌内风险——皮肤至肌肉距离的测量，以及为皮下注射胰岛素治疗采用更短针头的依据。*Diabetes Technology & Therapeutics*，16(12):867–873，2014。[37] V.O. Chan、J. Colville、T. Persaud、O. Buckley、S. Hamilton 和 W.C. Torreggiani。臀部肌内注射：真的属于肌内注射吗？*EuropeanJournal of Radiology*，58(3):480–484，2006。[38] Narender P. Reddy、George Van B. Cochran 和 Thomas A. Krouskop。间质液流动作为压疮形成的一个因素。*Journal of Biomechanics*，14(12):879 – 881，1981。[39] Arthur C. Guyton、Konrad Scheel 和 Dennis Murphee。间质液压力：III. 其对组织液流动性阻力的影响。*Circulation Research*，19(2):412–419，1966。[40] Hyejeong Kim、Hanwook Park 和 Sang Joon Lee。向皮下组织进行药物注射的有效方法。*Scientific reports*，7(1):1–11，2017。[41] Maria Thomsen、Anier Hernandez-Garcia、Joachim Mathiesen、Mette Poulsen、Dan N. Sørensen、Lise Tarnow 和 Robert Feidenhans'l。皮下注射期间压力建立的模型研究。*Plos One*，9(8):1–7，08 2014。[42]Ehsan Rahimi、Soroush Aramideh、Dingding Han、Hector Gomez 和 Arezoo M. Ardekani。单克隆抗体皮下注射后的转运和淋巴摄取。*Microvascular Research*，139:104228，2022。[43] P. Shrestha 和 B. Stoeber。对软生物组织中的流体注射进行成像，以提取渗透率模型参数。*Physics of Fluids*，32(1):011905，2020。[44] Ehsan Rahimi、Hector Gomez 和 Arezoo M. Ardekani。皮下注射后生物治疗药物在不同组织层中的转运和分布。*InternationalJournal of Pharmaceutics*，626:122125，2022。[45] David Sachs、Adam Wahlsten、Sebastian Kozerke、Gaetana Restivo 和 Edoardo Mazza。人皮肤的双相多层计算模型。*Biomech Model Mechanobiol*，20:969–98，2021。[46] Noriaki Nakagawa、Masayuki Matsumoto 和 Shingo Sakai。通过共聚焦拉曼光谱对真皮含水量进行体内测量。*Skin Research andTechnology*，16(2):137–141，2010。[47] R.A. Robinson 和 R.H. Stokes。电解质溶液。Butterworths Scientific Publications，伦敦，第 2 版，1959。[48] Dingding Han、Ehsan Rahimi、Soroush Aramideh 和 Arezoo M. Ardekani。通过皮下注射转运和淋巴摄取生物治疗药物。*Journal ofPharmaceutical Sciences*，111(3):752–768，2022。

[49] Ehsan Rahimi、Chenji Li、Xiaoxu Zhong、Galen Huaiqiu Shi 和 Arezoo M. Ardekani。皮下注射后初始淋巴管在单克隆抗体吸收中的作用。*Computers in Biology and Medicine*，183:109193，2024。[50] A.W.B. Stanton、P. Kadoo、P.S. Mortimer 和 J.R. Levick。使用荧光微淋巴管造影和体视学方法定量正常人类前臂皮肤中的初始淋巴管网络。*Microvascular Research*，54(2):156–163，1997。[51] G. W. Sch mid-Schonbein。微淋巴管与淋巴流。*Physiological Reviews*，70(4):987–1028，1990。PMID: 2217560。[52] Dietrich. Lubach、Silke. Nissen 和 Dagmar. Neukam。使用扩展技术和染料注射，在切除的人皮肤中显示初始淋巴管。*Journalof Investigative Dermatology*，96(5):754–757，1991。[53] Patricia de Albuquerque Garcia Redondo、Fernanda Gubert、Camila Zaverucha do Valle、Tatiana Pereira Pena Dutra、Jackline de Paula Ayres-Silva、Natasha Fernandes、Anto- nio Augusto Peixoto de Souza、Marilena Loizidou、Christina Maeda Takiya、Maria Is- abel Doria Rossi 和 Radovan Borojevic。人类脂肪组织中的淋巴管。*Cell Tissue Res*，379:511–520，2020。[54] Protein Stable Ltd. 使用 SUPR-CM 高性能酶标仪比较用于稳定单克隆抗体的酸碱度和缓冲溶液。*Protein CharacterisationApplication Note*，PSL-AN-01-1.6，2023。网址：www.proteinstable.com。[55] Xavier J. H. Pepin、Iain Grant 和 J. Matthew Wood。SubQ-Sim：皮下生理药剂学模型。第 1 部分：注射和系统参数。*Pharm Res*，40:2195–2214，2023。[56] Zhongwang Dou、Javad Eshraghi、Tianqi Guo、Jean-Christophe Veilleux、Kevin H. Duffy、Galen H. Shi、David S. Collins、Arezoo M. Ardekani 和 Pavlos P. Vlachos。Emgality 和 Aimovig 弹簧驱动自动注射器的性能表征。***Current Medical Research and Opinion***，36(8):1343–1354，2020。[57] G. H. Shi、R. J. Connor、D. S. Collins 等。尤卡坦迷你猪中有无人透明质酸酶时的皮下注射性能，以及自动注射器在人体中的耐受性。*AAPS PharmSciTech*，22:39，2021。[58] A. Stanton、W. Svensson、R. Mellor、A. Peters、J. Levick 和 P. Mortimer。乳腺癌相关淋巴水肿患者手臂肿胀与非肿胀区域之间淋巴引流的差异。*Clinical Science*，101:131–140，2001。