

群体药代动力学和药效动力学模型在中药研究中的应用进展

金添倩^{1,2,3}, 褚扬^{2,3}, 马晓慧^{2,3}, 孙鹤^{2,3}, 杨劲^{1*}

(1. 中国药科大学 药物代谢动力学研究中心, 南京 211100;

2. 天士力医药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410;

3. 天士力控股集团有限公司 天士力研究院, 天津 300410)

[摘要] 近年来,定量药理模型在药物适用人群及剂量优化中发挥的作用受到了普遍肯定。为提高开发效率、优化合理用药,定量药理模型正逐步被引入中药研究中。定量药理模型种类涵盖较广,其中有3种模型主要用于临床适用人群及剂量优化的探索:①群体药代动力学(PPK)模型,用于阐释药物适用人群的特征;②药代动力学-药效动力学(PK-PD)模型,用于揭示剂量、时间与药效三者之间的内在联系;③PPK-PD模型,综合了PPK模型的群体特征及PK-PD模型的药效特征。笔者拟梳理上述3种模型在中药方面的应用情况,提炼中药模型研究的主要思路与方法,以期对中药的临床研究与合理用药提供参考。

[关键词] 定量药理学; 群体药代动力学(PPK)模型; 药代动力学-药效动力学(PK-PD)模型; PPK-PD模型; 中药

[中图分类号] R28;R96;R969.1;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0226-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210748

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210121.1007.001.html>

[网络出版日期] 2021-1-21 10:18

Progress in Application of Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models in Research on Traditional Chinese Medicine

JIN Tian-qian^{1,2,3}, CHU Yang^{2,3}, MA Xiao-hui^{2,3}, SUN He^{2,3}, YANG Jin^{1*}

(1. *Research Centre of Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China;*

2. *State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine,*

Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd., Tianjin 300410, China;

3. *Tasly Academy, Tasly Holding Group Co. Ltd., Tianjin 300410, China)*

[Abstract] In recent years, the role of quantitative pharmacological models in applicable population of drugs and dose optimization has been widely recognized. In order to improve the efficiency of clinical development and optimize clinical rational drug use, quantitative pharmacological models are being gradually introduced into the research of traditional Chinese medicine (TCM). There are various types of quantitative pharmacological models, among which the following three models are commonly used: ① Population pharmacokinetic (PPK) model, which is mainly used to explore the pharmacokinetic characteristics in different populations. ② Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model, which is used to reveal the internal relationship among dose, time and efficacy. ③ PPK-PD model, which integrates both the characteristics of PPK model and PK-PD model. The paper summarizes the application of the above three models in TCM, and extracts the main ideas and methods of TCM model research, in order to provide reference for clinical research and rational use of TCM.

[收稿日期] 20201112(021)

[基金项目] 天津市科技计划项目(18YFZCSY00110)

[第一作者] 金添倩,在读硕士,从事群体药代动力学研究,E-mail:jtq0212@outlook.com

[通信作者] * 杨劲,教授,博士生导师,从事药物体内分析、药代动力学研究,Tel:025-83271386,E-mail:yjcpu@yahoo.com

[Key words] quantitative pharmacology; population pharmacokinetic (PPK) model; pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model; PPK-PD model; traditional Chinese medicine

定量药理学借助数学模型量化药物、疾病与试验之间的信息,进而预测药物体内行为。2004年,美国食品药品监督管理局(FDA)在其发布的关键路径计划 (innovation/stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical

products)中首次突出了定量药理学在新药研发和审评决策中的重要作用。此后,国内外各项与定量模型相关的指南也相继出台,说明基于模型的药物研究逐步在新药研发、审评决策、临床用药指导中发挥着越来越重要的作用,相关文件信息见表1。

表1 国内外定量药理模型的相关指导原则

Table 1 Guidelines for quantitative pharmacological models at home and abroad

发布单位	年份	文件	获取地址
FDA	2003	<i>Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships—Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications</i>	https://www.fda.gov/media/71277/download
	2009	<i>Guidance for Industry: End-of-Phase 2A Meetings</i>	https://www.fda.gov/media/72211/download
	2018	<i>Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses—Format and Content</i>	https://www.fda.gov/media/101469/download
	2019	<i>Population Pharmacokinetics: Guidance for Industry</i>	https://www.fda.gov/media/128793/download
欧洲药品管理局 (EMA)	2000	<i>Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products</i>	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antibacterial-medicinal-products_en.pdf
	2007	<i>Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses</i>	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf
	2018	<i>Guideline on the Reporting of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling and Simulation</i>	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modelling-simulation_en.pdf
医药品医疗器械综合机构 (PMDA)	2019	<i>Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis</i>	https://www.pmda.go.jp/files/000230073.pdf#page=2
国家药品监督管理局 (NMPA)	2014	《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwlj/gzwljyp/20140711112001393.html
	2017	《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170518163201802.html
	2017	《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》	https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20170821170301371.html
	2020	《模型引导的药物研发技术指导原则》	http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=098341fe2a636c47
	2020	《群体药代动力学研究技术指导原则》	http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=439446b87f15b8f6

剂量及给药方案的模型优化设计紧紧围绕剂量、血药浓度与药效三者之间的量效关系展开,目前已形成一套系统化研究体系。鉴于此,国内的一些定量药理学家开始着眼于中药的定量药理学建模研究,以优化中药的临床方案、提高临床试验效率,并保证中药临床使用的安全有效。本文拟梳理群体药代动力学(PPK)模型、药代动力学-药效动力学(PK-PD)模型及PPK-PD模型三类定量药理模型在中药中的研究与应用进展,以期能为中药的研究与开发提供参考。

1 基于模型的中药研究意义

1.1 古今中医药统一 辨证论治是中医理论体系中的重要理论。《伤寒杂病论》中详细记载了小青龙

汤、桂枝汤和小柴胡汤的适用病证,小青龙汤适用证为“咳而微喘,发热不渴”,桂枝汤主用于“发热汗出者”,小柴胡汤用于“血弱气尽”的患者。有学者提出,PPK和PD模型可以通过考察中医辨证的症状来明确中药的适用群体。WANG等^[1]考察了肾虚、肝肾阴虚症状对柚皮苷体内PK行为的影响,SUN等^[2]考察了芪麝丸在气虚、阴虚、血滞人群中的PK行为,此类方法开创了中药定量药理研究的先河,为确定中药适用症候人群提供了方法指导。

此外,临床发现按中药的说明书给药时,有时会有不良反应发生,而通过调整服用方案可以明显改善不良反应的发生。DING等^[3]研究发现将环维黄杨星D日服用方案改为连续用药5d,停药2d后

再用药5 d的服用方案后既可保证疗效又能避免其副作用。后续的探索性研究中发现,随时间推移,环维黄杨星D不断在体内蓄积易诱发副作用。虽然依靠临床反馈能得到准确可靠的临床信息,但这种研究方法具有滞后性,不利于患者的用药安全。为减少临床使用过程中不良反应发生率,预估中药在不同人群中安全有效的剂量对中药的临床使用具有重要意义。

剂量不仅与安全性有关,还与药效密切相关。小承气汤由大黄四两、枳实三枚、厚朴二两组成,厚朴三物汤由大黄四两、枳实五枚、厚朴八两组成,厚朴大黄汤则由大黄六两、枳实四枚、厚朴一尺组成,这3首方剂由相同的药材按不同配伍比例组成,针对的病证也有所差别——小承气汤主治泻下荡积,厚朴三物汤主治腹满痛、大便不通,厚朴大黄汤主治支饮胸满。说明中药配方对剂量有严格的要求^[4]。现代化中药的生产与服用方式等均同化药类似,剂量均以固定形式出现,这既不与传统中医辨

证施治的思想统一,也不利于保障中药临床使用的安全有效。而PPK和PD模型从个体出发考察药物的使用剂量,从而能有效降低不良反应的发生概率。

1.2 内外因素影响药物体内行为 临床研究表明,不同的生理、病理特征会影响药物的吸收、分布、代谢、排泄^[5]。临床中常通过实时监测药物浓度的方法进行剂量调整,这可以有效监测药物在人体中的暴露量,降低不良反应发生率。但该方法对采血时间要求严格、成本高昂,且没有预判作用。因此,通过模型预测药物体内作用情况的研究方法开始受到关注^[6]。不同人群、不同个体间的生理病理特征存在一定差异,有时这些差异会显著影响药物的体内行为,说明考察影响药物PK行为的因素对用药方案的确定具有重要意义。表2中归纳了影响药物PK行为的内外因素及相关研究情况。将影响药物体内行为的因素纳入定量药理模型进行考察,对预测药物在不同个体间的PK行为具有重要意义。

表2 影响药物动力学行为的内外因素

Table 2 Internal and external factors affecting pharmacokinetic behavior

因素	小类	影响方式	实例
内在	体质量	脂溶性药物更易分布到脂肪组织中,相同剂量下脂溶性药物在肥胖人群中的血药浓度更低、分布容积更大	亲脂性药物(如克林霉素)在肥胖儿童中需进行剂量调整 ^[7]
	年龄	新生儿胃内pH较成人更高,胃排空和肠胃蠕动速率较慢,血浆蛋白、白蛋白及 α_1 -酸性糖蛋白含量和亲和力相对较低,含水量相对较高;老年人群通常有胃酸分泌不足、内脏血流量减少、白蛋白下降、瘦体质量减少、脂肪增多、肾功能减弱等变化	与成人相比,儿童体内的维生素K ₁ 和维生素K依赖性凝血因子水平较低,因此儿童患者使用华法林时,应当与成人用药剂量有所区别 ^[8]
	性别	男性的胃液酸性、胃排空率、胃液流动率、肾血流量和肾小球滤过率(GFR)高于未孕女性;女性的细胞色素P450(CYP)3A4和CYP2D6活性较高;但孕妇肾血流量和GFR等超过男性 ^[9]	ANDERSON等 ^[10] 在华法林国际药理学联盟(IWPC)给出的推荐剂量公式的基础上纳入性别因素,增加了华法林剂量预测的准确性
	种族与基因型	高加索人CYP2D6的不良代谢率普遍比其他种族人群高,亚洲人CYP2C19慢代谢人群的比重较高,不同人群的CYP2C9活性也有一定差异	CYP2C9是S-华法林的主要代谢酶,IWPC制定了适于不同种族、不同基因型的华法林推荐剂量 ^[11] 。通过建立华法林PPK模型发现带有CYP2C9*1/*1基因型或任一维生素K环氧化物还原酶复合体1(VKORC1)基因型的非洲裔美国人体内的S-华法林浓度高于亚洲人和白种人 ^[12]
外在	合并用药	临床上药物联合使用常见。中药与化药、化药与化药之间存在影响,食物与药物之间相互影响,中药本身也存在相互作用	白芷与右美沙芬(CYP2D6的底物),黄芩与氯唑沙宗(CYP2E1的底物)及氯沙坦(CYP2C9的底物),人参与咪达唑仑(CYP3A4的底物),小茴香与阿普唑仑(CYP3A4的底物),黄芩苷与瑞舒伐他汀(有机阴离子转运多肽1B1的底物)等均存在一定的相互作用 ^[13-16]
疾病进程	药物代谢过程中常涉及多种代谢酶,肝损伤时,通过肝脏代谢产生活性代谢物的药物将失效,通过肝脏代谢不良产物的药物将增加患者发生不良反应风险的概率。对于经肾脏排泄的药物,比如锂和盐酸二甲双胍,肾损伤患者服用后易积聚中毒	SASAKI等 ^[17] 在肝、肾损伤患者中建立了利奈唑胺PPK-PD模型,拟合结果显示利奈唑胺在肝、肾损伤患者中的PK行为发生了明显变化	

2 基于模型的中药研究

2.1 PPK模型 PPK模型通过数学表达式定量考察影响药物在机体吸收、处置过程中的生理、病理因素。PPK模型的建立可以按照4个步骤进行,见

图1。目前,PPK模型在中药领域中的研究仍处于初步探索阶段,关于中药PPK模型的研究方向主要有2个:①用于中药与化药联合使用,建立化药PPK模型用于评价药物在不同人群中PK行为的变化。

②选择中药中的某一个或几个有效成分作为PK标志物,进行PPK建模研究。

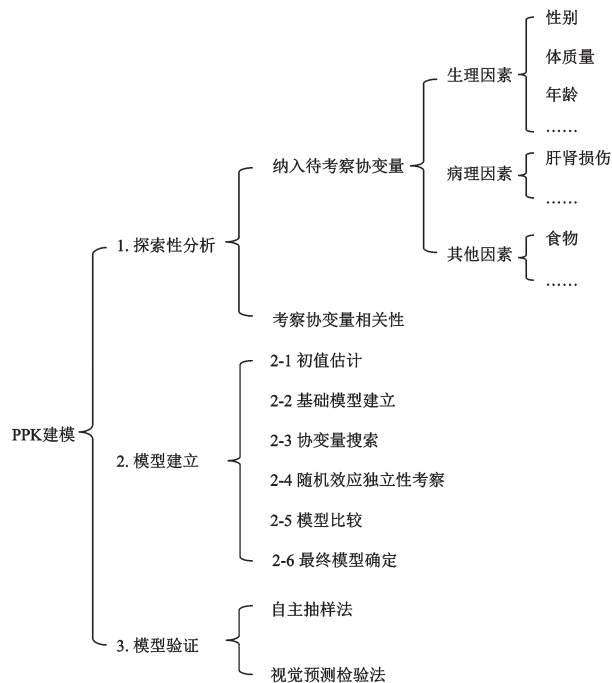


图1 群体药代动力学模型的建立流程

Fig. 1 Establishment process of population pharmacokinetics model

2.1.1 PPK模型用于合并用药 在临床中,为达到“低毒优效”的目的,常联合使用中药和化药,PPK的建模研究可以分析药物在不同人群中PK行为的变化,从而揭示影响药物PK变化的人群特征。WANG等^[18]使用非线性混合效应法在肾移植幼儿上进行了他克莫司的PPK研究,将五酯胶囊与他克莫司联用作为协变量进行考察时发现,五酯胶囊对他克莫司的清除率有显著影响。这提示两药联用时需要密切注意患儿体内他克莫司PK情况。通过分析人群的基因型,PPK模型还可以观测中药和化药联用时的相互作用情况。临床上华法林和复方丹参滴丸(CDDP)常用于抗凝血,但是华法林治疗窗较窄,剂量不当时易造成出血风险,LYU等^[19]通过建立PPK及PPK-PD模型评估了华法林与CDDP联用时的统计学特征。结果表明除了微粒体环氧化物水解酶(EPHX1)基因亚型的人群在华法林和CDDP联用时可能会产生不良后果,其余心房纤颤的冠心病患者联合使用两药时,CDDP对华法林的PK行为并不产生明显影响。

2.1.2 PPK模型用于成方制剂 卢炜课题组在大鼠中对冠心II号方中的芍药苷进行了PPK建模研究,将大鼠体重、不同剂型作为协变量纳入模型,

最终模型结果表明与其他配方组相比,口服冠心II号方时大鼠吸收速率常数的群体典型值吸收速率常数(K_{a1})和消除速率常数(K_{a0})的正偏差值分别为0.009 8, 0.097 h^{-1} ,而表观分布容积(V_1)的负偏差值0.05 L,表明冠心II号方中的芍药苷吸收和降解更快,提示不同配方组成可能会影响药物的PK行为。说明在中药开发过程中,PPK模型研究方法可以辅助筛选较优的配方。考虑到复方中药的特征,同时建立多种药效成分的PPK模型应该更加符合中药多药效成分的特点^[20]。本课题组前期对复方丹参滴丸中3种主要药效成分丹参素、人参皂苷Rb₁和Rg₁分别进行了大鼠PPK的建模研究,结果发现丹参素吸收速率随周龄升高,分布容积随体质量增加,清除率与性别和体质量均有关系,雄性大于雌性,而且随体质量增加,清除率增加;人参皂苷Rb₁分布容积和清除率随体质量增加而增加,人参皂苷Rg₁的清除率与体质量呈正相关^[21]。MUNEKAGE等^[22]分别在日本和美国健康受试者上建立了大建中汤里5个药效成分(包括 α -羟基山椒素, β -羟基山椒素,6-姜酚,10-姜酚,人参皂苷Rg₁)的PPK模型,结果显示,体质量指数(BMI)影响了 α -羟基山椒素的清除率,年龄则对 β -羟基山椒素的表观分布容积起作用。但这些模型主要还是建立在单个成分上面的,如何将单个成分的群体模型整合后建立针对复方的PPK模型值得进一步的研究。

2.1.3 PPK模型用于循证中医 循证组方个性化一直是中医临床的特色,将中医临床中的不同证候纳入PPK模型中,有助于确定影响药物PK行为的中医体质特征。WANG等^[1]将强骨胶囊中的柚皮苷作为PK标志物进行了该中药的PPK建模研究,肾阳虚、肝肾阴虚、年龄、身高、血尿素氮、血清肌酐、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和高脂血症作为协变量纳入基础模型,结果发现肾阳虚患者中柚皮苷的PK行为有明显变化。SUN等^[2]以3种体质(中医鉴定为气虚、阴虚、血滞)的人群为研究对象,使用基础结构模型描述芪麝丸入血后的相关成分,基于人群特征的贝叶斯法用于估计特定个体参数,向后消除法筛选出重要协变量,最终建立了芪麝丸的PPK模型。值得一提的是,这种方法考虑到了中药多药效成分的特点且能将所有可能的药效成分均纳入1个模型中,具有较大的参考价值。总体而言,结合中医望闻问切的临床诊断指标与群体的PK参数建立PPK模型可进一步推动中药循证医学研究,为中医的临床判断提供更多科学证据。

2.2 PK-PD模型 为解决血药浓度与药物效应之间不相对应的问题,1979年,SHEINER等^[23]在传统房室模型中引入效应室模型,首次建立了PK-PD模型。根据中药PK-PD模型的建立策略,YAN等^[24]又将PK-PD模型分为经典的PK-PD模型、多PK-PD模型、细胞PK-PD模型、整体PK-PD模型等。尽管PK-PD的模型形式随药物特征及研究者研究策略的不同发生了多种变化,但其建模流程仍旧遵循了传统思路,见图2。

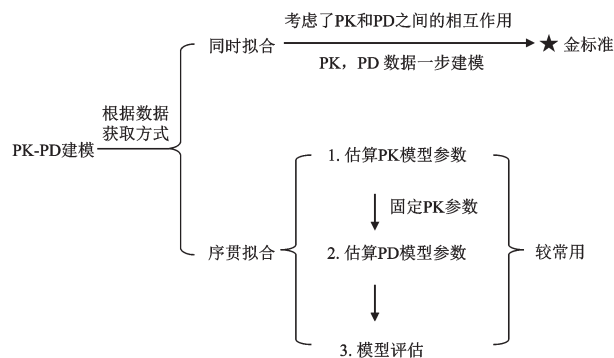


图2 药代动力学-药效动力学模型的建立流程

Fig. 2 Establishment of pharmacokinetics-pharmacodynamics model

PK-PD模型是将药物在体内的动态变化过程与药物效应之间的关系通过数学公式建立起来的一种模型研究手段。与传统PK-PD模型相比,中药PK-PD模型建立的基础依旧离不开有效性和安全性两大核心问题。关于中药PK和PD相关的国内外文献报道甚多,其中药效学模型大多采用直接效应模型,又称Sigmoid- E_{max} 模型。

目前,基于作用机制的PK-PD模型是该研究方向的主流趋势。YING等^[25]选择衢州枳壳中的新橙皮苷、木犀草素及川陈皮素作为PK标志物,血浆中脂质过氧化物水平作为PD标志物,分别构建了PK-PD模型,用于评价药物的抗氧化作用效果。前期药理研究证实,心肌缺血通常伴随着乳酸脱氢酶、肌酸激酶、丙二醛的活性变化,张鹰等^[26]在心肌缺血家兔模型上以环维黄杨星D作为PK标志物,血浆中乳酸脱氢酶、肌酸激酶、丙二醛的含量作为PD标志物,分别建立了PK指标与3个PD指标的PK-PD模型,结果显示不同效应指标达到最大效应的时间有所差异。人参皂苷Rb₁和Rg₁扩张血管的作用与促进血管内皮细胞产生一氧化氮(NO)密切相关,詹淑玉等^[27]静脉给予心肌缺血大鼠模型生脉注射液,以人参皂苷Rb₁和Rg₁为PK标志物,NO的代谢产物NO₂⁻和NO₃⁻在血清中的含量总和为PD标志物,分

别建立了这两成分与NO的PK-PD模型。

从整体量化角度出发,建立整合的PD或者PK指标逐步成为中药PK-PD模型研究主要方向。姚宏^[28]在抗氧化损伤、抗缺氧体外细胞模型和心肌缺血模型大鼠中找到具有显著药效作用的人参皂苷Rg₁,并将其选择为PK标志物,选择代谢组学结果中的5个代谢物作为PD标志物,建立了血塞通注射液的PK-PD模型。从代谢组学角度阐述了中药复方的PK和PD机制,创新性地提出了基于代谢组学的中药PK-PD模型研究方法。该方法从多个维度确定PK和PD指标,逻辑严密,为PK-PD模型中指标的确定提供了很好的思路。另外,亦有研究者提出将数据分析、数据库建立及数据挖掘等技术应用到PK-PD模型构建中,达到给PK和PD指标降维目的。林力等^[29]在复方双参通冠方的PK-PD数据分析中选择15个成分作为PK标志物,与心肌缺血密切相关的24个生理生化指标作为PD标志物,通过稳健变换、基线漂移处理、有效性判断及差值分析等数据分析方法,最终筛选得到了与PD指标有明显相关作用的12个药物成分,认为这12个化合物可作为该复方的指标成分。张雪等^[30]测定了血浆中脑钠肽、丙二醛、不对称二甲基精氨酸、血管紧张素II及谷胱甘肽过氧化物酶等一系列与缺血性心衰相关的标志物,运用代谢失衡动力学参数作为替代药效指标建立多靶点PK-PD模型,结果显示使用该药效替代指标能很好地评估丹酚酸A对缺血性心衰的保护作用。陈渊成等^[31]用神经网络方法评价丹参注射液中丹参素对急性心肌缺血大鼠体内不同药效指标的贡献率(包括高半胱氨酸、还原性谷胱甘肽、肌钙蛋白T等),与传统的加权方法相比,该方法将药效指标进行分类,能灵活纳入上调和下调的药效指标。这些研究较好地契合了中药多靶点的特征,为中药药效指标的选择提供了新思路。但大部分中药的PK-PD研究还是停留在靶点挖掘的层面,建模方面的研究数量仍十分有限。

近年来,将群体模型与PK-PD模型结合的研究(即PPK-PD模型)开始受到越来越多的关注,从群体开展药物的PK与PD研究对药物适用人群及临床剂量带来的指导意义更大,但该方向的研究仍需基于传统的PPK模型及PK-PD模型研究。

2.3 PPK-PD模型 PPK-PD模型将群体统计学模型与传统的PK-PD模型结合,研究影响PK和PD的群体特征。目前中药领域的PPK-PD模型研究主要还是围绕中药和化药联用展开。在临床前研究中,

妇科千金方与阿奇霉素的PPK-PD模型率先被建立。构建慢性盆腔炎大鼠模型,将阿奇霉素的体内浓度作为PK数据,将生理、药理指标分成4个主成分,以各样本数据在主成分空间上的投影距离作为药效学数据,选择二房室PK模型及直接联结的药物累加量模型进行建模,结果证明妇科千金片整方及各拆方组合对阿奇霉素的PK特征及半数有效效应室浓度(EC₅₀)均无明显影响,但增加了阿奇霉素的最大效应(E_{max}),提示妇科千金片能增强阿奇霉素的临床疗效^[32]。在临床研究中,PPK-PD模型被用于考察圣约翰草、人参、银杏及生姜与华法林联合使用时对华法林抗凝作用的影响,选择一级吸收和消除的二房室模型描述华法林的PK数据,将4种草药作为分类协变量,抑制50%凝血酶原复合物的S-华法林浓度作为PD数据进行PK-PD建模,结果发现长期联合用药时,圣约翰草和人参增加了S-华法林的清除率,银杏及生姜并未显著影响S-华法林的PK和PD^[33]。在中药和化药联用的PPK-PD建模中,通常以具有相似药效作用的中药和化药为研究对象,但是PK仍主要围绕化药展开。目前,围绕中

药开展的PPK-PD模型研究报道甚少。除了获得群体的PK与PD数据较为困难外,中药的物质基础复杂、药理作用机制多样,缺乏多成分模型研究的计算方法也是限制中药定量药理学发展的一大因素。

3 模型估算方法与工具

模型建立通常借助于软件,包括NONMEM, Phoenix NLME, Monolix, ADAPT及WinBUGS等。不同软件纳入的算法有所差异,可按照实际研究进行选择,见表3。常用的算法可以分为条件估计算法、最大期望算法、拉普拉斯法及贝叶斯法等。经典模型中应用较多的包括一阶条件估算法(FOCE),含个体间和个体内变异交互作用的一阶条件估算法(FOCE-I)及拉普拉斯法等。FOCE和FOCE-I一步估算群体参数和个体特异性参数,结果准确可靠;拉普拉斯法适用于分级数据的处理。而在高维模型和稀疏数据的处理中,使用最大期望算法求得的参数估计较稳定,如随机近似最大期望(SAEM)算法等。贝叶斯马尔科夫链蒙特卡洛法需要从某个建议的分布中抽取样本,在稀疏数据建模分析中该类方法可应用于参数估算^[34]。

表3 定量药理常用的建模软件及其纳入的算法

Table 3 Modeling software and its included algorithms in quantitative pharmacology

软件	获取网址	算法
NONMEM	https://iconplc.com/innovation/nonmem/	FOCE,拉普拉斯法,迭代二步法,SAEM和贝叶斯马尔科夫链蒙特卡洛法等
Phoenix NLME	https://www.certara.com/software/phoenix-nlme/	FOCE, Lindstrom-Bates FOCE,拉普拉斯法,单纯聚集法,迭代二步法,最大期望算法,完全非参数自适应高斯求积法等
Monolix	http://monolix.lixoft.com/	SAEM
ADAPT	https://bmsr.usc.edu/downloads/adapt/	蒙特卡洛最大期望法,贝叶斯估计,迭代二步法,标准二步法,单纯聚集法,最大似然估计法等
WinBUGS	https://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-winbugs/	贝叶斯马尔科夫链蒙特卡洛法

4 总结与展望

定量药理学模型作为一种可靠有效的预测工具已被广泛应用于药物的临床研究及应用中。为提高中药临床开发效率、保障中药临床使用的安全有效,定量药理学的模型也逐步被应用于中药的开发。随着研究的深入,PPK和PD模型在药物的临床研究和应用中发挥了重要的作用,本文总结了近年来该类模型在中药领域的研究对象、方法及结果,发现模型在中药临床开发和应用中的研究方法已初具体系,以期能为后续研究提供一定的方法指导,但该领域在研究数量与范围上仍较为有限。

由于中药本身物质成分复杂,PK标志物的选择与确定始终是一大难点,单一成分的PK用于解释

中药的PK并不被认可,而多PK标志物则在维度上增加了中药模型研究的难度。从受试对象来看,临床前研究较临床研究多,缺乏从临床前到临床外推的研究。从研究体系上看,基于模型的中药研究还需以基本的PK和PD数据为基石,建立相关真实可靠的数据库,才能为保障模型的有效性提供坚实基础。

综上所述,为了深入开展基于模型的中药研究,笔者认为还需在以下三方面进行探索:①可参照化药较成熟的定量模型研究,推进中药和化药联合使用的模型研究。②进一步探索综合多组分的数学模型与算法。参照单味药物的建模方法,结合中药“多成分、多靶点”的特征开拓适用于评估中药

的定量药理学模型是解决中药定量药理模型研究中多组分问题的1个重要突破口。此外,亦可结合“君臣佐使”的药物配方特征选择PK标志物,建立符合中医药传统理论的PPK和PD模型,以利于中药的现代化。③完善中药的PK和PD相关数据库。包括临床前与临床实验数据,以及单味中药、复方中药、不同疾病模型的PK和PD数据,为定量药理模型的系统研究提供基础的数据支持。

[参考文献]

- [1] WANG J N, JIANG J J, XIE Y M, et al. Effect of naringenin in Qiangu capsule on population pharmacokinetics in Chinese women with primary osteoporosis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35 (2): 141-153.
- [2] SUN Y L, HOU T, LIU S F, et al. Population pharmacokinetic modeling of the Qishe pill in three major traditional Chinese medicine-defined constitutional types of healthy Chinese subjects: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16:64.
- [3] DING L, HU J J, JIANG M, et al. Sensitive HPLC-APCI-MS method for the determination of cyclovirobuxine D in human plasma [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 843 (1): 78-83.
- [4] 寇俊萍,禹志领,龚树强,等.小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤药理作用[J].*中成药*,2004,26(1):57-59.
- [5] BLOT S I, PEA F, LIPMAN J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014, 77:3-11.
- [6] MILLER R, EWY W, CORRIGAN B W, et al. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2005, 32(2): 185-197.
- [7] SMITH M J, GONZALEZ D, GOLDMAN J L, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in obese and nonobese children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(4): e02014-e02016.
- [8] TAKAHASHI H, ISHIKAWA S, NOMOTO S, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68 (5): 541-555.
- [9] SOLDIN O P, MATTISON D R. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(3): 143-157.
- [10] ANDERSON J L, HORNE B D, STEVENS S M, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation [J]. *Circulation*, 2007, 116(22): 2563-2570.
- [11] KLEIN T E, AATMAN R B, ERIKSSON N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (8): 753-764.
- [12] KUBO K, OHARA M, TACHIKAWA M, et al. Population differences in S-warfarin pharmacokinetics among African Americans, Asians and whites: their influence on pharmacogenetic dosing algorithms [J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(6): 494-500.
- [13] YI S J, CHO J Y, LIM K S, et al. Effects of *Angelicae Tenuissima Radix*, *Angelicae Dahuricae Radix* and *Scutellariae Radix* extracts on cytochrome P450 activities in healthy volunteers [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 105(4): 249-256.
- [14] CHRISTINE Y M, SARAH M R, JENNIFER D H, et al. Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP) 3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52 (6): 932-939.
- [15] ZHU M, WONG P Y, LI R C. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(12): 1391-1396.
- [16] FAN L, ZHANG W, GUO D, et al. The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3): 471-476.
- [17] SASAKI T, TAKANE H, OGAWA K, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5): 1867-1873.
- [18] WANG D D, CHEN X, LI Z P. Wuzhi capsule and haemoglobin influence tacrolimus elimination in paediatric kidney transplantation patients in a population pharmacokinetics analysis: a retrospective study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(4): 611-617.
- [19] LYU C X, LIU C X, YAO Z H, et al. The clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin when combined with compound Danshen: a case study

- for combined treatment of coronary heart diseases with atrial fibrillation[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 826.
- [20] CHEN W Q, HU Y H, ZHANG Y Q, et al. Population pharmacokinetics of paeoniflorin in guanxin II prescription [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2008 (10): 1138-1143.
- [21] JIN T Q, LIU Z H, CHU Y, et al. UFLC-MS/MS determination and population pharmacokinetic study of tanshinol, ginsenoside Rb₁ and Rg₁ in rat plasma after oral administration of compound Danshen dripping pills [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45 (4): 523-533.
- [22] MUNEKAGE M, ICHIKAWA K, KITAGAWA H, et al. Population pharmacokinetic analysis of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (Kampo) in Japanese and US health volunteers [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(6): 1256-1263.
- [23] SHEINER L B, STANSKI D R, VOZEH S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to *D*-tubocurarine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 25(3): 358-371.
- [24] YAN R, YANG Y, CHEN Y J. Pharmacokinetics of Chinese medicines: strategies and perspectives [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 24.
- [25] YING Y Q, WAN H Y, ZHAO X X, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antioxidant activity of Quzhou Fructus Aurantii decoction in a rat model of hyperlipidemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110646.
- [26] 张鹰, 刘新国, 马浩然, 等. 环维黄杨星D抗心肌缺血PK-PD结合模型的研究 [J]. *中国药师*, 2015, 18(9): 1469-1474.
- [27] 詹淑玉, 邵青, 李正, 等. 生脉注射液中人参皂苷 Rg₁, Rb₁ 在心肌缺血大鼠体内的药动学-药效学结合研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7): 1300-1305.
- [28] 姚宏. 血塞通注射液药效物质及其体内过程研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [29] 林力, 刘建勋, 张颖, 等. 中药复方双参通冠方的PK/PD数据分析研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2012, 14(3): 1583-1589.
- [30] 张雪, 王玉浩, 郑运思, 等. 基于多靶点PK-PD模型评价丹酚酸A对缺血性心衰的保护作用 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(5): 587-594.
- [31] 陈渊成, 曹婉雯, 曹媛, 等. 基于神经网络的药动学-药效学结合模型评价丹参素心血管活性 [C]//中国药理学会. 第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集: 2009年卷. 武汉: 出版社不详, 2009: 1.
- [32] 龚云, 李伏君, 张鹏, 等. 中药成份对阿奇霉素作用基线提升评价方法及评价妇科千金方的应用: 中国, CN106650197A [P]. 2017-05-10.
- [33] JIANG X M, BLAIR E Y L, MCLACHLAN A J. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(11): 1370-1378.
- [34] WANG Y N. Derivation of various NONMEM estimation methods [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2007, 34(5): 575-593.

[责任编辑 刘德文]