· 专 论 ·

PK-PD 结合模型的研究现状及其应用于中医药领域面临的挑战

张忠亮, 李 强, 杜思邈, 李秋芬, 吕春明, 张 宁*

上海中医药大学 科技实验中心, 上海 201203

摘 要: 药动学-药效动力学 (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD) 结合模型是研究药物剂量与药物效应之间定量关系的有效工具, 能较客观地阐明“时间-血药浓度-效应”之间三维关系, 对于制剂的研发、作用机制研究、临床用药优化及合理应用有重要的参考价值。因此, 建立能体现中医药特色的 PK-PD 结合模型十分必要。针对 PK-PD 模型在新药研发中的应用趋势进行展望的同时对其在中医药研究领域的应用现状进行较系统的阐述, 并就中药效应物质基础的确定、效应指标的选择等关键问题进行探讨并提出建议, 以期为今后的相关研究提供参考。

关键词: 药动学; 药效动力学; PK-PD 模型; 中药; 新药研发

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2013)02 - 0121 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.02.001

Research status of pharmacokinetic-pharmacodynamic model and its challenges facing to application in traditional Chinese medicine field

ZHANG Zhong-liang, LI Qiang, DU Si-miao, LI Qiu-fen, LV Chun-ming, ZHANG Ning

Technology Experiment Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) combined model is an effective tool for studying the quantitative relationship between the drug dose and drug effect, it could clarify the three-dimensional relationship of “time-concentration-effect” more scientifically and provide the reference for the preparation development, mechanism research, clinical treatment optimization, and rational use. It is very necessary to establish the PK-PD combined model that embodies the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM). In this paper, the application trends of PK-PD combined model in the development of new drugs are discussed. The application status in the field of TCM research has been systematically explained and the key problems, such as the investigation of material basis of TCM effects and the selection of effect indicators are studied to make recommendations so as to provide the important reference for future research.

Key words: pharmacokinetics; pharmacodynamics; pharmacokinetic-pharmacodynamic models; traditional Chinese medicine; new drug research and development

药动学 (pharmacokinetics, PK) 和药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 是按时间同步进行着的 2 个密切相关的动力学过程, 前者是研究治疗剂量下“血药浓度-时间”的关系, 着重阐明药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 及其经时过程, 即机体对药物的作用; 后者研究治疗剂量下“药效-血药浓度”的关系, 描述效应随着时间和浓度而变化的动

力学过程, 即药物对机体的作用。药动学和药效动力学共同构成了现代药理学研究的基础。一般认为药物效应和毒性与血药浓度的关系是直接的, 但随着药动学和药效动力学的发展, 人们发现两者关系密切。将二者相结合同步研究, 即药动学-药效动力学 (PK-PD) 结合模型不仅能阐明药物在体内动态变化的规律性, 而且能揭示药物在效应部位作用的特性, 是研究药物

收稿日期: 2012-06-20

基金项目: 上海市教育委员会重点学科资助项目 (J50302)

作者简介: 张忠亮 (1983—), 男, 中药学博士生, 研究方向为中药新剂型与质量控制。E-mail: Chiheng103801@126.com

*通信作者 张 宁 Tel: (021)51322384 E-mail: ningzh18@126.com

剂量与药物效应之间定量关系的有效工具,能较客观地阐明“时间-浓度-效应”之间三维关系,在优选临床用药剂量、提高疗效和减少毒副作用等领域具有重要的参考价值^[1]。

1 PK-PD 结合基础模型^[2]

PK-PD 结合模型是将药动学和药效动力学结合起来研究的模型,能描述和预测一定剂量方案下药物的“效应-时间”过程。传统的结合模型认为药效直接决定于中央室或外周室的血药浓度,即药效与血药浓度同步,但在实际上药效峰值的出现往往偏迟于血药浓度峰值。研究揭示,血液通常不是药物的直接作用部位,药物的直接作用部位即效应部位,大多位于各组织器官,而药物通过血液到达靶器官是需要花费时间的。因此,药物效应的变化与血液药物浓度的变化是不同步的。PK-PD 常见的模型有以下几种。

1.1 线性模型

线性模型是浓度和效应之间最简单的一种关系。该模型设定药物浓度和效应之间存在直接的比例关系。其方程式可简单表示为 $E = b \times C_p + E_0$ (E 为效应, C_p 为药物浓度, b 为斜率, E_0 为给药前效应值)。线性模型比较简单,模型参数易于推导,但很多情况下不能真实反映 PK-PD 之间的关系,如此模型能够预测 E_{max} 20%~80% 的药物效应,超出此范围时将会发生较大的偏差。

1.2 对数线性模型

药物效应与药物浓度的对数具有线性关系。方程式可简单描述为 $E = a \times \lg C + E_0$ ($\lg C$ 为药物浓度的对数, a 为斜率)。对数线性模型在统计检验等多个方面具有独特的优势,但由于对数线性模型一些假设的限制,模型包含的变量个数不可能太多,在应用时需予以注意。

1.3 最大效应模型 (E_{max} 模型)

此模型适用于药物效应随浓度呈饱和和曲线增加的情况,即为 E_{max} 模型,当药物浓度增加达到极限水平时,效应增加比较缓慢。该模型可反映所研究的效应室对药物的敏感度,可用于研究药物与受体之间的相互作用。

1.4 Sigmoid E_{max} 模型

该模型较为复杂,具有多种变型。 E_{max} 模型就是其一种特例, Sigmoid E_{max} 模型是在研究中使用最多的 PK-PD 模型。黄芳等^[3]研究了板蓝根总生物碱中主要成分表告依春在酵母致热大鼠体内的药动

学和药效学之间的关系,得出板蓝根总生物碱中表告依春在正常大鼠和发热大鼠体内的药动学行为无明显差异,表告依春在发热大鼠体内药动学与药效学符合抑制型 Sigmoid E_{max} 模型。

1.5 β -函数模型^[4]

此模型是被用来描述一个凸形的 C_e - E 曲线,其模型函数式为 $E = X_r (1 - X) / g$ 。通常将此函数方程转化为线形二元回归方程来计算这一模型的各种参数。

2 PK-PD 模型连接方式

PK-PD 结合模型反映了药物的效应随剂量和时间的变化规律。根据 PK 和 PD 的连接方式不同,PK-PD 结合模型有 4 种主要属性分类:直接连接 (direct link) 和间接连接 (indirect link) PK-PD 模型、直接效应和间接效应 PK-PD 模型、软连接和硬连接 PK-PD 模型、时间非依赖性和时间依赖性 PK-PD 模型。

2.1 直接连接和间接连接 PK-PD 模型

直接连接是指用药后血药浓度与作用部位的药物浓度两者之间可迅速达到平衡,即药物达到作用部位后即可产生效应,没有时间上的滞后,血药浓度与其效应直接相关;间接连接是指用药后血药浓度与作用部位的药物浓度两者之间需要经过一段时间方能达到平衡,药物在作用部位的浓度变化滞后于血药浓度,两者之间没有直接相关性,最终导致药物的效应变化滞后于血药浓度变化。间接连接可观测到血药浓度与效应之间存在时滞,连接方式有 2 种:(1) 将外周室血药浓度 (concentration peripheral, C_p) 与 PD 连接;(2) 将效应室浓度 (concentration effect, C_e) 与 PD 连接。

2.2 直接效应和间接效应 PK-PD 模型

所谓直接效应 (direct response) 和间接效应 (indirect response) 是依据药物所产生的效应与其在作用部位的药物浓度之间的相关性来区分的。直接效应是指药物到达作用部位后立即产生效应没有时间上的滞后,药物的效应与其在作用部位的浓度直接相关,药物在效应室直接与效应组织相互作用产生药理效应,可以采用直接连接方式建立相应的 PK-PD 模型;间接效应是指药物到达作用部位不能立刻产生效应,存在明显的滞后,且药物的效应与其在作用部位的浓度没有直接相关性。药物通过刺激或抑制某种生理过程而产生所期望的药理效应,这时根据药物的作用机制建立相应的间接效应

PK-PD 模型更具有实际意义。

2.3 软连接和硬连接 PK-PD 模型

软连接 (soft link) 和硬连接 (hard link) 是采用临床或体外实验评价信息建立浓度与效应间的连接。软连接是指借助于浓度和效应数据将 PK 和 PD 联系起来, 在模型拟合过程中采用双向信息流法, 其典型代表即效应室模型; 而硬连接是借助于体外受体结合亲和实验测定结果与稳态时游离药物浓度数据相连接, 将 PK 和 PD 药动学数据和体外药效数据联系起来。此模型是一种基于药物作用机制的模型, 因此硬连接模型可用于预测新化合物的体内活性^[5-6]。

2.4 时间非依赖性和时间依赖性 PK-PD 模型

时间非依赖性 (time-independent) 和时间依赖性 (time-dependent) 模型主要是依据药效学参数是否存在时间依赖性来区分的。大部分药物符合时间非依赖性 PK-PD 模型, 此模型下药效强度总是取决于作用部位的药物浓度, 药效学参数随时间变化保持恒定。而对于某些药物而言, 在作用部位的药物浓度相同的情况下, 药效学参数随时间的变化而变化, 具有时间依赖性, 即使效应部位药物浓度没有改变, 其药效强度仍随时间发生改变, 此时该类药物符合时间依赖性 PK-PD 模型。

3 建模方法学研究

随着药动学分析软件和计算机技术的开发应用, PK-PD 模型建立的方法学也有了长足进展。Gabrielsson 等^[7]提出运用 5 个步骤进行建模方法学研究: (1) 根据给药剂量、药效学指标预试, 初步确定实验模型。建立“浓度-效应”关系并确定“剂量-效应”关系的初步模型。(2) 进行合理的实验设计, 确定药物剂量、采样时间、监测效应时间。(3) 正式实验获取相应的数据。(4) 通过作浓度-时间、效应-时间和浓度-效应图对实验数据进行初步研究, 并对预试中确定的模型进行验证和完善。(5) 通过上述研究最终确定模型, 并对实验数据拟合而获取 PK-PD 参数, 实现对实验结果的评价分析。

PK-PD 模型通过对“血药浓度-时间-效应”三者数据的测定, 至少可得到以下信息: ①药物在动物或人体内的一系列药动学参数。②推论出效应部位药物浓度并定量地反映量效关系, 从而给出一系列药效动力学参数。从“血药浓度-时间-效应”三维图制定合理的给药方案, 并阐明效应滞后现象。③阐明长期用药、性别、年龄、合并用药、病情等

因素引起的药物疗效异常, 通过药动学和药效学参数变化, 深入分析作用机制。

4 PK-PD 模型在药物开发中的应用

PK-PD 模型通过建模将时间、效应等变量以及变异因素 (如性别、年龄等)^[8]整合在一起, 设定剂量和变异程度, 对得到的数据进行拟合。通过得到各种参数, 揭示药物的经时过程和效应的变化特征。PK-PD 模型有助于药物的筛选^[9], 加速中药新药研发的进程。据报道, PK-PD 模型不仅在临床试验阶段, 而且在新药开发的其他阶段如活性化合物的筛选、制剂设计、新制剂评估、临床前药理、临床实验阶段、市场评估等方面已被广泛应用^[7-10]。

4.1 PK-PD 模型在临床试验研究中的应用

4.1.1 在临床试验模拟研究中的应用 临床试验模拟过程实质上是利用数据统计和分析方法的评估、优选取样时间、设计浓度及剂量、评估疾病过程以及生物等效性, 最大限度地收集药物资料, 进行建模假设的研究, 最终获得正确的结果。PK-PD 模型建立在“剂量-浓度-作用”关系的基础上能反映受试药物的临床应用情况, 已广泛用于模拟的多个环节。根据文献报道, 已有包括抗糖尿病、抗偏头痛、抗肿瘤、抗胆碱等 9 种药物的临床试验被模拟^[10]。

4.1.2 在药物临床前研究中的应用 PK-PD 模型在临床前应用包括: ①可从众多候选化合物中筛选最有效化合物; ②为早期临床试验提供指导; ③预测临床效果 (EC_{50}); ④根据靶组织的浓度估测安全范围; ⑤为设置最佳取样点提供指导; ⑥估测可能的药物相互作用; ⑦预测肝清除率; ⑧预测口服生物利用度。与通过经验建立模型不同, 基于作用机制的 PK-PD 模型纳入了所观察到的药理效应内在的生理学过程, 将其抽象化并以数学符号来表达; 基于浓度的 PK-PD 模型同时也提供了对药物效能和内在活性的评价, 并通过改变相关参数数值引起的药效变化获知该参数的生理学意义。使用适宜的模型将临床前数据与已知的相关化合物的临床数据结合起来建立相关性, 这样在描述“剂量-浓度-效应”关系时更为准确和深刻^[11-12]。王尧先等^[13]用动物急性死亡率法测定了胃福冲剂、健脑抗栓胶囊、补肾抗栓片和生脉饮 4 种复方制剂的药动学参数, 结果 4 种复方制剂皆按一级动力学消除。此法可用于毒性较大的单味中药及其复方药物的药动学研究, 以为临床实际用药提供参考资料。

4.1.3 在 II、III 期临床研究中的应用 结合 I 期临

床研究数据,可对临床前研究中建立的 PK-PD 模型进行改进和优化。将优化的模型与药物的蛋白结合性质以及体外有效性等数据结合起来,可有效用于 II 期临床中剂量和给药方案的确定。通过 II 期临床的数据可以评估“剂量-效应”关系及采样方案,评价药物的不良反应,为 III 期临床试验做充分准备。在 III 期临床中构建 PK-PD 模型,可用于评价变异因素的影响,验证群体 PK-PD 模型的有效性,确定“剂量-效应”关系等,对药物的有效性和安全性进行进一步评价^[14]。

4.2 PK-PD 模型指导个体化给药^[15-16]

多数毒性中药的清除率个体差异很大,治疗窗比较窄且治疗指数小,为控制毒性,在阐明中药量-效(毒)关系和保证安全性的基础上,实现个体差异较大药物的个体化给药是实现药物治疗效果的关键。将药效和毒副作用同药物浓度应用 PK-PD 模型关联,通过控制药物浓度而达到治疗目的,减少毒副作用,PK-PD 模型可在此问题上予以最佳的指导。在阐明中药量-效(毒)关系和保证安全性的基础上,从中药日服次数合理性入手,科学阐释传统中药用法。袁海龙等^[17]提出“基于 PK-PD 的中药日服次数合理性评价模式”的研究设想,以期科学确定中药特别是毒性中药的日服次数、提高临床疗效提供具有原创性和实用性的研究思路和方法。

4.3 PK-PD 模型筛选药物的活性成分

药物制剂中如果含有多种成分时,可以分别将各种成分的药物浓度与药物效应拟合建立 PK-PD 模型,然后以 AIC 最小者作为最佳模型,其对应的物质即是该制剂的主要活性成分之一。杨永茂^[18]以作用机制为导向,以结构方程和微分动力系统为方法,分析了大黄蒽醌类成分在犬体内的吸收动力学。结果在门静脉血液中检测到芦荟大黄素、大黄酸、大黄素与大黄酚 4 种游离蒽醌成分,获得了相关药动学参数,并构建出适用于中药多成分、多作用靶点的 PK-PD 模型。此研究对中药多成分多效应之间的关系研究具有一定的借鉴意义。

4.4 PK-PD 模型评价和优化药物剂型及给药系统

借助 PK-PD 模型可以为临床研究提供可信的实验结果,促进制剂的研究,量化其中与给药相关的数据,指导药物新剂型开发。赖宝林^[19]建立了脑局部 PK-PD 模型,对芍冰微乳口服和鼻腔给药后从神经递质释放影响的角度探讨了药物对脑缺血的保护机制。通过同步测定脑缺血局部的药动学和药效学

参数,为优化和筛选剂型及给药方案提供了依据。

4.5 PK-PD 模型评价和筛选药物的配伍

通过 PK-PD 模型量化药物浓度与药效和药物毒副作用,在药物配伍应用时,可依据配伍后各种药物的浓度变化、治疗需要及药物毒副作用来评价和筛选安全有效的药物配伍比例。

5 中医药特色的 PK-PD 研究体系及面临的挑战

不同于成分单一的化学药,中药复方成分复杂,有效成分绝大多数不明确或干扰因素太多,各成分之间相互影响,同一种有效成分在不同中药中因所处环境不同,药动学参数也各不同。中药的效应通常是多种成分作用于多个靶点的综合效果。针对中药及其复方复杂的成分组成和效应,建立有中医药特色、有选择地进行 PK 和 PD 研究结果的模型拟合、其模型拟合的方法与单成分药物研究相比具有何种特点,是进行中药及复方 PK-PD 结合模型研究需要解决的问题。中医整体观认为药物与机体是一对矛盾,但毕竟处于“统一体”中,主要有效成分及化学成分群是中医方药发挥治疗效应的物质基础。用 PK-PD 模型表达中药及其复方的体内过程,对中医方药进行治疗监测,是中医药与世界药学接轨的有益尝试。借鉴化学药物的研究思路与方法,研究人员已就 PK-PD 结合模型在中医药研究领域中的应用进行了初步尝试,并取得了一些成绩。

5.1 PK-PD 模型在中医药研究中的应用

5.1.1 中药单体成分研究 中药单体成分与化学药物具有一定的相似性,成分明确、作用机制较为清晰,相关 PK-PD 结合模型研究沿袭了化学药的思路和方法,即通过 PK 阐明药物的体内过程,通过 PD 阐明“药效-时间”特征,然后采用适当的数学模型整合两个动力学过程,描述“时间-浓度-效应”三维关系。目前,研究已发现大量具有生物活性的中药单体成分,且部分已开发成产品供临床使用。对这些单体成分进行 PK-PD 研究,可了解其代谢过程、时效关系以及二者的相互联系,有助于对其作用机制的了解。师少军等^[20]建立了蝙蝠葛苏林碱(daurisoline, DS)在犬体内的 PK-PD 作用模型并成功预测 DS 的血浆浓度及其药理效应。结果发现由于 DS 与受体的亲和力较大,药物由中央室(血液室)到效应室(心肌组织和血管平滑肌组织)平衡过程导致 DS 的效应滞后于血药浓度。该研究为 DS 未来的临床应用提供了依据。已报道的其他中药单体提取物(如蝙蝠葛碱)的 PK-PD 研究过程与

其相似,与化学药物无明显区别^[21-22]。

5.1.2 中药有效部位研究 中药有效部位指一味中药或复方中药提取物中至少由一类成分或者几类成分组成的有生物学活性的部位,而非单一的某种活性成分。由于化学成分非常复杂,其药理活性涉及多个方面。中药作用具有多系统、多靶点和多层次的特点,以其中的一个或几个化学成分为检测指标测得的药物动力学特征不能代表整体的体内过程。而 PK-PD 模型是将时间、浓度和效应结合起来,能准确地评价药物在体内的动力学过程和产生药理效应的动态变化。近年来,采用 PK-PD 模型进行中药药动学研究正逐渐成为中药药动学研究的热点方法^[23-24]。

5.1.3 中药材及复方研究 随着中药有效成分及单方药动学研究的不断深入,中药复方药动学的研究越来越受到重视。中药材及复方是中医治病的主要临床应用形式。研究中药材及复方的 PK-PD 规律,可以阐明和完善其作用机制及复方组方原理,为优化给药方案提供科学依据,同时也为开发新药及提高中药复方制剂的质量奠定理论基础。中药材及复方药物动力学研究的基本出发点应立足于多种有效成分,把药材及复方中有效成分药物动力学的研究与中医“证”的研究结合起来,探讨两者之间的内在联系,开展更深层次的 PK-PD 模型的研究,同时进一步探讨以血药浓度为指标的与以药物效应为指标的药效学的相关性,全面地反映中药复方的药物动力学特征具有重要的意义。杜力军等^[25]就 PK-PD 结合模型在中药复方 YL2000 研究中的应用进行了探讨。利用 PK-PD 结合模型分析以黄芩苷、小檗碱和蛇床子素作为黄芩、黄连、独活等中药的有效部位群的代表成分,研究三者的代谢过程与发热大鼠体温变化的关系。结果发现,体温下降与黄芩苷的血药浓度变化呈正相关,故认为黄芩苷可作为该方解热作用的指示性成分,将其药动学过程与降体温效应的动力学过程联合分析可以反映 YL2000 的 PK-PD 特征。

5.1.4 联合用药研究 目前 PK-PD 研究的重点正从临床单次给药或多次给药向联合用药上发展,这种趋势在中药研究领域也得到了体现。对于治疗窗较窄的药物(如华法林、地高辛)而言,与其他药物联合应用,药物之间的相互作用会改变药物的代谢过程和治疗效应,可能导致严重的不良反应,甚至死亡^[26]。研究表明,不同的中药对同一化学药物所产生的影响不同。丹参会明显影响华法林在机体内的代谢过程

和抗凝效应^[27],而人参却只增加华法林在人体内的清除率,对其他的药动学参数和药效动力学过程无明显影响^[28]。PK-PD 研究为在联合用药情况下优化治疗方案、保障用药安全提供了依据。

5.2 PK-PD 模型应用于中医药研究面临的挑战

5.2.1 揭示效应物质基础 进行中药 PK-PD 研究,首先应确定足以代表全药生物效应的物质基础。中药中的化学物质^[29]根据直接和间接发挥生物学作用可分为有效效应物质、有效成分、无效成分。有效成分、部分有效效应物质和无效成分是指中药中原存在的物质,而在人体内直接产生生物学效应的化学物质称之为效应物质。显然,效应物质包含了一部分有效效应物质。中药对某种疾病或证候的有效与无效,直接取决于这些物质的存在与否和量的多寡。因中药成分众多、机制复杂,现阶段对中药 PK-PD 模型研究,大多针对于有效效应物质,而忽略了有效成分和无效成分。怎样有效地从以上 3 个部分对中药进行整体性研究从而科学地揭示其效应物质基础,是对科研工作者提出的一个新的挑战。

中药的药效物质包含原形化合物及其生物转化产物和/或代谢产物两个方面,其产生的生物效应是否为单独或相互作用的继发效果,对于确定中药有效成分和有效效应物质至关重要^[30]。但从药物的角度来讲,却始终没有克服寻找有效成分的盲目性,同时存在将有效成分视同于效应物质的错位认识,出现越分离纯化成分,活性越弱甚至无效的现象。从而最终使中药的 PK-PD 模型研究陷入了误区,影响了其与中药合理有效的结合。

5.2.2 药效指标的确定 在 PK-PD 模型研究中,由于中药及复方具有多成分、多靶点、整体调节的特点,难以选定足以代表全药药动学特征的成分,且中药及复方成分对受体的选择性不高,绝大多数中药单体提取物引起的 PD 反应复杂多样,很难将全药的治疗作用落实到某一个或某几个确定的药效指标。因此,从整体、宏观的角度选择直接反映治疗效果的指标全面而准确地评价中药的效应,将提出新的挑战。

5.2.3 整合数据 以成分群或代谢物组为效应物质基础来进行 PK-PD 研究,有利于从整体上把握中药及复方的代谢特点和效应机制,但同时也存在一个问题,成分群和代谢物组的各组成成分在体内的 ADME 过程都具有自身的特点,如何整合这些复杂数据从而得到药物的代谢动力学特征,并与效应指标形成关联,成为目前研究的难题。

6 结语与展望

目前, 中药及复方相关研究的发展有两种趋势^[31]。一种趋势仍以寻找中药及复方中的活性物质为研究重点。该类研究充分考虑了中药“整体观”的特点和中药有效成分在体内的变化过程, 综合运用多学科知识和现代先进的分离分析手段, 通过寻找中药发挥作用的体内效应成分(群), 来追溯其在中药提取物中的物质形式。另一种趋势认为, 不仅中药的原型成分和代谢产物与中药的治疗效应有关, 中药与机体作用形成的新成分也在治疗中发挥作用, 由这三者组成的代谢物组才是中药发挥治疗作用的物质基础^[32]。笔者认为无论是效应成分群, 还是代谢物组, 都充分考虑了中药的特点, 能较为全面地代表中药的效应物质基础。以此作为研究对象, 逐步进行 PK-PD 研究对于全面而深刻地理解中药及复方的物质基础与生物效应之间的关系具有重要意义。

中药材及其复方成分复杂, 虽然以主要活性成分的药动学结合全方的药效动力学来探讨多成分药物(中药及复方)的 PK-PD 特性是可行的, 但是, 只有在谨慎选择了合理的指标成分及效应指标的前提下, 拟合模型才有可能成功。笔者认为, 是否可利用血清药物化学及血清药理学与 PK-PD 模型研究相结合的方法来选择合理的指标成分及效应指标, 该研究结果的可推广性有待进一步验证, 其研究思路和方法还有待于进一步完善, 以便更好地为中药研究服务。

由于中药及其复方成分复杂, 定量地统一研究药物体内过程与生物效应的动态规律, 对于中药复方制剂来说有一定的困难。同时还可能出现原发和继发反应间血清药物浓度与药效反应间的关系可变性。因此, 笔者认为如果应用同一血清样品先分别进行药动学与药效动力学研究, 建立 PK-PD 模型, 通过药量与时间关系将剂量与药效反应联系起来, 可有效解决上述问题。

中药复方虽成分复杂、活性成分众多, 但遵循“君、臣、佐、使”的配伍规律, 笔者认为是否可以以君药为核心或正交设计进行药味及剂量的重新组合, 重组复方再以多效应的药效动力学、多成分的药动学为切入点, 得到不同配伍组合 PK 和 PD 参数, 对众多参数进行 PK-PD 模型拟合, 进而从 PK-PD 角度阐明复方配伍的合理性, 探讨复方配伍规律并挖掘出复方的药效物质基础。

无论是单味中药还是复方中药均是多种化学物

质成分的集合, 其中有效的是一类或几类成分。质量控制的目标是保证药品的安全和疗效, 而中药指标性成分的正确选择一直是中药新药研究和对其进行质量控制的重要内容和急需解决的难题。现有的以单一指标性成分控制中药质量的做法显然不足以表明中药整体质量信息, 也不能反映中药有效性和安全性状况。笔者认为, 通过 PK-PD 建模首先对中药进行整体评价, 最终根据模型拟合的结果, 优选出多个与药效密切相关的定量和定性指标, 确定足以代表全药生物效应的物质基础, 从而最终实现对中药质量的整体控制, 也使中药质量控制的指标性成分的选择有据可依。

中药的药效物质和/或有毒物质包含原形化合物及其生物转化产物和/或代谢产物两个方面, 可在一定条件下将中药原形化学成分与其在体内的生物转化和/或代谢产物进行生物学作用比较研究, 确定中药的有效成分和有效效应物质。如果中药原形成分或生物转化和/或代谢产物是有效成分或有效效应物质, 就可通过正向或逆向分析, 阐明生物转化和/或代谢产物与中药原形化学成分之间的定量关系^[29-30,33]。从而在此研究基础上进行逆向 PK-PD 模型研究更具稳定性和现代科学的意义, 对中药新药的开发也更具指导性。

PK-PD 结合模型对于制剂的研发、作用机制研究、临床用药优化及合理应用等方面都有着重要的参考价值及其广阔的应用前景。而中药 PK-PD 研究刚刚起步, 体现中医药特色 PK-PD 研究还存在诸多挑战, 涉及多方面的理论和技术, 所以这一学科的发展需要多学科专家的共同合作与努力才能完成。笔者认为应将中药 PK-PD 模型研究与现代先进技术(如代谢组学^[34]、血清药理学、现代生物技术)有机地结合, 加强多学科研究人员之间交流与合作, 实现资源共享, 进而建立具有多学科基础的中医药特色的 PK-PD 研究体系, 才能深层次地阐明和揭示中药的作用机制和科学内涵, 设计及优选中药给药方案, 促进中药新药开发, 从而进一步推动中药现代化和国际化进程。

参考文献

- [1] Lü J L, Jin S Y, Yuan H L, *et al.* Rational daily administration times of Yinchenhao Decoction in rats with jaundice based on PD/PK [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(2): 150-156.
- [2] Drendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/

- pharmacodynamic relationships: concepts and perspectives [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(2): 176-185.
- [3] 黄芳, 熊雅婷, 徐丽华, 等. 板蓝根不同提取物中抗病毒成分表依春在大鼠体内的药动学 [J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(6): 519-522.
- [4] 罗建平, 张银娣. 药代动力学药效动力学结合模型的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(4): 309-312.
- [5] Danhof M, de Jongh J, de Lange E C M, et al. Mechanism based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 357-400.
- [6] Derendorf H, Hochhaus G, Mollmann H, et al. Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids [J]. *J Clin Pharmacol*, 1993, 33(2): 115-123.
- [7] Gabrielsson J L, Weiner D L. Methodology for pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis [J]. *PSTT*, 1999, 2(6): 244-252.
- [8] Sheiner L B, Steimer J L. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling in drug development [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40: 67-95.
- [9] Holford N H, Kimko H C, Monteleone J P R, et al. Simulation of clinical trials [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40(2): 209-234.
- [10] Law F C D. 药代动力学-药效学结合模型的研究进展 [J]. 国外医学: 药学分册, 2001, 28(1): 1-5.
- [11] Collburn W A, Lee J W. Biomarkers, validation and pharmacokinetic pharmacodynamic modeling [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12): 997-1022.
- [12] Chien J Y, Friedrich S, Heathman M A, et al. PK/PD and the stages of drug development: role of simulation [J]. *AAPS J*, 2005, 7(3): 544-559.
- [13] 王尧先, 赫梅先. 用动物急性死亡法估测4种中成药的药动学参数 [J]. 中成药, 1991, 13(5): 24-25.
- [14] Lee H, Yim D S, Zhou H, et al. Evidence of effectiveness: how much can we extrapolate from existing studies? [J]. *AAPS*, 2005, 7(2): 467-474.
- [15] Barbolosi D, Iliadis A. Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: a simulation study using a PK-PD model [J]. *Comput Biol Med*, 2001, 31(1): 57-172.
- [16] Toutain P L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration in drug development and dosage-regimen optimization for veterinary medicine [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2002, 4: 38-40.
- [17] 袁海龙, 肖小河. 基于 PD-PK 的中药日服次数合理性评价模式商建 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 417-419.
- [18] 杨永茂. 大黄蒽醌保护肠粘膜屏障损伤的 PK-PD 结合模型研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [19] 赖宝林. 苜冰微乳鼻腔给药的脑靶向性及脑局部 PK-PD 结合模型研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [20] 师少军, 陈汇, 顾世芬, 等. 蝙蝠葛苏林碱在犬体内药动学-药效学结合模型研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(12): 713-714.
- [21] 师少军, 顾世芬, 陈汇, 等. 蝙蝠葛碱在犬体内的药代动力学和药效动力学研究 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(4): 464-467.
- [22] Shi S J, Chen H, Gu S F, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of daurisolone and dauricine in beagle dogs [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(10): 1011-1015.
- [23] 吴宝剑, 吴伟. 中药药动学研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(2): 128-130.
- [24] 陈丽华, 冯怡, 徐德生. 中药缓释制剂药动学的研究现状 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1590-1594.
- [25] 杜力军, 邢东明, 赵玉男, 等. 两种中药复方的药效动力学与测试成分药代动力学拟合——兼论中药药代动力学研究方法 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2005, 7(3): 29-33.
- [26] Hu Z, Yang X, Ho P C, et al. Herb-drug interactions: a literature review [J]. *Drugs*, 2005, 65(9): 1239-1282.
- [27] Chan K, Lo A C, Yeung J H, et al. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(5): 402-406.
- [28] Jiang X, Blair E Y, Mc Lachlan 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.
- [29] 杨秀伟. 基于体内过程的中药有效成分和有效效应物质的发现策略 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 365-370.
- [30] 杨秀伟. 基于体内过程的中药毒性成分和毒性效应物质的发现策略 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(2): 67-72.
- [31] 李萍, 齐炼文, 闻晓东, 等. 中药效应物质基础和质量控制研究的思路与方法 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 1-9.
- [32] 何君, 周宏灏. 代谢组学及其在药理学中的进展 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(11): 1304-1309.
- [33] 杨秀伟. 中草药化学成分的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 961-969.
- [34] 王战国, 胡慧玲, 兰轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中中药复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.