

中药药动学研究评价模式的发展

乔晓莉^{1,2}, 吴士杰³, 冯 健¹, 肖学风^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市南开医院, 天津 300100

3. 石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050000

摘 要: 中药是一个复杂的巨系统, 其药效是其中多种化学成分相互作用所产生的综合效果。中药药动学研究经历了从“单成分、单靶点”到“多成分、多靶点”的转变, 相应的药动学评价模式也经历了相似的发展过程, 从最初针对单体成分的药动学研究, 到以单成分研究单味中药及复方的药动学, 再到多组分整合药动学, 以及之后的以药动学-药效学结合模式评价复方药动学。对以上中药药动学评价模式的发展进行了初步探讨。

关键词: 中药; 药动学; 评价模式

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)01-0082-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.018

Development of evaluation mode for pharmacokinetic of Chinese materia medica

QIAO Xiao-li^{1,2}, WU Shi-jie³, FENG Jian¹, XIAO Xue-feng¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

3. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) is a complicated macrosystem, and the efficacy is synthetic by variety of chemical composition. The pharmacokinetic study of CMM transformed from “single component, single targets” to “multiple components, multiple targets”, and its evaluation mode transformed in a similar process: pharmacokinetic study aimed at monomer composition, pharmacokinetic study of single Chinese herb or compound prescription through single component, integrated pharmacokinetics of multicomponent, and uses of pharmacokinetics/pharmacodynamics binding mode to evaluate the pharmacokinetics of CMM, and this development process was discussed primarily in this article.

Key words: Chinese materia medica; pharmacokinetic; evaluation mode

中药药动学是借助于动力学原理, 研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量-时效关系, 并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科^[1]。中药里的每一味药材本身就含有多种成分, 可以成为一个组方, 对于复方更是如此, 其药理治疗作用可认为是众多活性成分的“活性分子群”共同作用的结果。对于药动学研究来说, 应设法简明活性成分的生成、吸收、分布、代谢的全过程^[2]。近年来, 针对中药的药动学研究经历了从“单成分、单靶点”到“多成分、多靶点”的转变, 其评价模式也经历了相应的过程。

1 单体成分的药动学研究

现在多效仿西药研究模式, 从中药里分离某一单体成分, 将此单体成分作为目标药物, 研究其给药后在机体内的吸收、分布、代谢、排泄规律。该方法研究目标单一明确, 单体成分给药后研究其药动学特点, 但是尚不能代表该单味中药的全部药动学特征。

由于益母草碱是益母草的一种生物碱成分, 有一定的生物活性, 故而晁志^[3]采用高效液相色谱(HPLC)法研究了益母草碱在大鼠体内的药动学变化。结果表明大鼠 iv 益母草碱后, 其血药浓度随时间的变化过程符合二室开放模型, 主要的药动学参

收稿日期: 2013-09-15

作者简介: 乔晓莉(1982—), 女, 在读博士, 药师, 研究方向为药剂学和药代动力学。Tel: 13512463203 E-mail: 13512463203@163.com

*通信作者 肖学风, 女, 博士, 教授, 硕士生导师。Tel: 13820066504 E-mail: kai1219@126.com

数为: 中央室表观分布容积 (V_c) 为 (0.353 ± 0.023) L/kg, 总清除率 (CL) 为 (0.451 ± 0.074) mg/(h·kg), 中央室向周边室转运速率常数 (K_{12}) 为 (7.787 ± 2.210) h⁻¹, 周边室向中央室转运速率常数 (K_{21}) 为 (0.887 ± 0.329) h⁻¹, 消除速率常数 (K_e) 为 (1.276 ± 0.182) h⁻¹, 分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$) 为 (0.074 ± 0.020) h, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 (6.32 ± 1.35) h, 曲线下面积 (AUC) 为 (6.20 ± 0.47) μg·h/mL, 证明益母草碱进入体内迅速分布, 而代谢消除比较缓慢, 生物半衰期超过 6 h。

Ma 等^[4]采用 HPLC 法研究了黄芪甲苷在兔体内的药动学和在大鼠体内的排泄特征, 结果表明黄芪甲苷 iv 给药后, 家兔体内黄芪甲苷的动力学过程符合二室模型, $t_{1/2\alpha}$ 为 0.10 h, $t_{1/2\beta}$ 为 1.4 h, V_c 为 0.15 L/kg, 表观分布容积 V_d 为 0.6 L/kg, CL 为 0.32 L/(h·kg), AUC 为 15(mg·h)/mL。大鼠 iv 给药后, 原形从尿和粪排出量分别为给药量的 16% 和 3.2%, 仅有少量原形药物从尿和粪排泄。

王春英等^[5]研究了二苯乙烯苷在高血脂模型大鼠体内的药动学与组织分布。结果表明, 单剂量 ig 给予 60 mg/kg 二苯乙烯苷后, 与正常大鼠相比, 在 Triton 高脂血症模型大鼠体内二苯乙烯苷的吸收程度与速度显著提高, 消除速度亦显著加快, 而生物利用度极明显增加; 与正常大鼠相比, 在食糜性高脂血症模型大鼠体内, 二苯乙烯苷的生物利用度亦有明显的增加, 与在 Triton 高脂血症模型大鼠体内不同之处在于, 其生物利用度的提高主要是由于消除速率的降低。组织分布结果表明, 与正常大鼠相比, 在 Triton 高脂血症模型大鼠体内, 二苯乙烯苷除在肾脏中的分布有所减少外, 其他均无明显变化; 与正常大鼠相比, 二苯乙烯苷在食糜性高脂血症模型大鼠体内的分布则发生了较明显的变化, 在心脏中明显减少, 而在肝脏、脾脏和肾脏中均明显增加。

单体成分药动学的研究目标大多是中药里的某一个具有药理活性、含量相对较高、且容易获得的单体成分。由于将单一成分从中药里剥离出来单独进行研究, 却忽略了中药给药后多成分之间的相互作用以及多种成分共同作用于机体后的药动学变化。因此其研究结果只反应单体成分本身的药动学特点, 无法全面说明单味中药的药动学特征。缺点是虽然目标明确, 但不符合中药的整体观念。

2 以单成分药动学研究中药及复方药动学

这一模式是研究中药或复方给药后, 机体内

一种或几种成分的药动学特征, 以中药或复方中某一种或几种具有药理活性的成分的药动学来说明母药(方)的药动学行为。

Li 等^[6]以阿魏酸为目标成分, 采用 HPLC 法比较研究了当归、川芎分别给药及两药合用给予正常和血虚模型大鼠的药动学特征, 正常组和血虚组比较, 给予当归川芎后的曲线下面积 $AUC_{(0-t)}$ 和峰浓度 (C_{max}) 显著增加, 而 CL 显著降低。在 3 个血虚模型组中, 当归川芎合用组与当归组相比 $t_{1/2\alpha}$ 、 V_d 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 均显著增加。结果表明阿魏酸在血虚模型大鼠体内吸收好, 消除慢; 川芎可以显著延长当归中阿魏酸在血虚大鼠体内的半衰期, 增加分布和吸收量, 说明当归和川芎在治疗血虚证中共同使用存在协同作用。

由于苏合香为苏冰口崩片制剂的主药, 肉桂酸是苏合香的主要有效成分, 李培凡等^[7]以肉桂酸为代表成分, 对大鼠 ig 苏冰口崩片的药动学进行了初步研究。结果表明肉桂酸在大鼠体内呈二室模型, 主要动力学参数达峰时间 $t_{max}=0.42$ h, $C_{max}=359$ ng/mL, $t_{1/2\alpha}=0.28$ h, $AUC_{0-150}=758.7$ ng·h/mL, 一阶矩血浆浓度时间曲线下面积 $AUMC=2\ 989.7$ ng·h/mL, 平均滞留时间 $MRT=4.41$ h。

Tian 等^[8]研究了青木香和冠心苏合胶囊中马兜铃酸 A 的药动学, 结果显示小鼠分别 ig 给予含马兜铃酸 A 相同剂量的青木香和冠心苏合胶囊后, 其体内的药动学房室模型均符合一室模型, 青木香中马兜铃酸 A 的主要药动学参数 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 t_{max} 、AUC、 C_{max} 分别为 5.103 min、43.63 min、17.89 min、80.45 (μg·min)/mL、0.916 8 μg/mL; 冠心苏合胶囊中相应的参数分别为 5.294 min、43.50 min、18.32 min、33.08 (μg·min)/mL、0.381 8 μg/mL。

由于意识到中药复方的作用是君臣佐使各药所包含的多种化学成分及其代谢物的共同作用, 不同化学组分的药动学特征有差异, 因此其中单一成分的药动学行为不能代表整个复方制剂, 故而除对主要药效成分进行研究以外, 也有对方中多种其他特殊成分进行药动学研究, 尝试从整体出发求取基本的药动学参数。

马丽杰等^[9]研究了清开灵注射液中含量仅次于黄芩苷的胆酸和猪去氧胆酸的药动学, 结果两成分的体内代谢均属二室模型。胆酸 $t_{1/2\alpha}=4.072$ min, $t_{1/2\beta}=118.89$ min, $AUC=699.95$ μg/(mL·min), $CL=0.039\ 2$ L/min。猪去氧胆酸 $t_{1/2\alpha}=4.254$ min, $t_{1/2\beta}=$

77.50 min, $AUC=614.04 \mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{min})$, $CL=0.053 \text{ L}/\text{min}$ 。二者的 $t_{1/2\beta}$ 、 K_{21} 、 CL 比较差异显著 ($P<0.05$) , $t_{1/2\alpha}$ 、 K_{12} 、 K_{21} 、 AUC 等参数比较无统计学差异 ($P>0.05$)。

武洁等^[10]采用液-质联用法同时测定大鼠血浆中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱,并对其进行药动学研究,结果新乌头碱和次乌头碱在大鼠体内的吸收程度相同,乌头碱吸收程度比其他2种生物碱低近1/2,3种生物碱的达峰时间及半衰期无明显差异,其在大鼠体内的吸收和消除速率基本一致。

Shaw 等^[11]采用 HPLC-MS/MS 法研究了大鼠 ig 给予补阳还五汤后,血浆中9种活性成分(黄芪中的黄芪甲苷 I、黄芪甲苷 II、黄芪甲苷 IV、芒柄花黄素、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷,当归和川芎中的藁本内酯以及赤芍中的芍药苷)的药动学行为,实验结果表明,黄芪甲苷 I、II、IV 和藁本内酯出现双峰,其他5种成分同时出现单独且平稳的吸收相,表明这些成分可能有多个吸收部位,存在肝肠循环、胃排空率或成分之间存在相互作用。

Gong 等^[12]研究了急性重症胰腺炎对大承气汤药动学的影响,ig 给予大鼠大承气汤后,采用 HPLC 法测定血清中大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚、厚朴酚、橙皮苷以及柚皮苷的量。结果,急性重症胰腺炎组大鼠体内各成分初期吸收有所降低,急性重症胰腺炎组中各成分的 $C_{\max}$ 和 AUC 明显低于控制组,而本组大黄酚和大黄素甲醚的分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 和达峰时间又高于控制组。实验表明急性重症胰腺炎对大承气汤中多成分在大鼠体内的药动学行为有影响。

这种以单成分药动学研究单味中药或复方的药动学的研究模式,选取单味中药或复方中有代表性的一种或几种单体成分,通常这些单体成分有较强的药理活性,这种研究模式比单体成分药动学的研究模式更能体现中药或复方中各有效成分的相互的协同或拮抗作用。但是缺点是各组分的药动学参数不同,将各成分独立研究,不能全面反应中药整体的药动学特征,不能充分体现中药作用的整体观思想。

3 中药多组分整合药动学研究

中药是一个复杂的巨系统,其药效都是其中多种化学成分相互作用所产生的综合效果。这些化学成分相互协同或相互拮抗,从而产生中药的药理作

用。辨证论治、君臣佐使等原则是中医用药的精髓,因而整体观思想是中草药药理研究的一大特点,也是中药药动学研究应遵循的指导思想^[2]。

郝海平等^[13]提出了“中药多组分整合药代动力学研究”的新思路,该项技术思路包含以下3个重要内容。(1) 标志性成分(PK/PD markers)的确定:综合评价中药所含成分的药动学特性与药效作用,选择具有确切药效作用和适宜药动学特征的成分作为标志性成分;(2) 多组分药动学研究:在建立高灵敏度同步定量分析技术的基础上,开展多组分药动学研究,获得各成分的药时曲线;(3) 模型整合:整体思路是根据各成分对整体药代和药效的权重贡献,选择合适的建模方法,对各成分药时数据进行模型整合,获得能够最大程度表征中药整体动力学特征的参数。现阶段应用最为广泛的是基于多成分整合药-时曲线下面积的药动学评价方法。

李晓宇等^[14]以三七总皂苷为研究模型药物,在鉴定其主要药效物质与单体成分药动学研究的基础上,开展了三七总皂苷 iv 及 ig 给予大鼠的多组分整合药动学研究。大鼠给予三七总皂苷后,LC-ESI-MS 法测定三七皂苷 R_1 、人参皂苷皂苷 Rg_1 、 Rd 、 Re 、 Rb_1 在大鼠血浆中的药物浓度,计算上述成分在大鼠体内的药动学参数,利用各成分曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)百分率作为自定义权重系数,计算三七总皂苷大鼠体内综合血药浓度并建立整合药动学研究模型,进一步估算三七总皂苷大鼠体内整合药动学参数。整合药动学研究结果显示综合浓度药-时曲线符合 ig 或 iv 给药的药物消除规律,三七总皂苷大鼠体内吸收迅速,ig 和 iv 给药后整合药动学参数 $t_{1/2}$ 、 AUC 分别为 18.88、19.15 h、25.33、84.83 mg·h/L。结果证明基于三七总皂苷各成分 $AUC_{0-\infty}$ 自定义权重系数的整合药动学研究模型对于三七总皂苷在机体内药动学过程的评价是合理的,符合经典药动学模型特征,所获参数能够最大程度上表征中药的整体处置规律,为建立符合中医药特点的中药药动学研究提供了一种新的研究思路与技术方法。

曹小帅等^[15]采用 HPLC 法同时测定黄蜀葵花提取物中4种黄酮类成分金丝桃苷、异槲皮苷、棉皮素-8-葡萄糖醛酸、槲皮素-3'-葡萄糖苷在大鼠体内的生物利用度,并计算4种成分在大鼠体内的药动学参数,以各成分 $AUC_{0-\infty}$ 百分率作为自定义权重系数,计算黄蜀葵花提取物大鼠体内综合血药浓度,

并建立整合药动学研究模型,进一步估算黄蜀葵花提取物在大鼠体内整合药动学参数。所获参数能够最大程度上表征黄蜀葵花的整体处置规律,反应整体效应物质在生物体内的存留特性。

张启云等^[16]以葛根芩连汤为模型药物,用 HPLC-ESI-MS/MS 检测 11 个有效成分的血药浓度,并将这些成分归为黄酮类和生物碱类两类化合物,基于 $AUC_{0-\infty}$ 自定义权重系数建立整合药动学模型,计算葛根芩连汤总黄酮类与总生物碱类化合物在大鼠体内综合血药浓度,并用统计矩法得到葛根芩连汤中总黄酮类、总生物碱类化合物在大鼠体内整合药动学参数。结果分类整合的总黄酮类、总生物碱类血浆浓度药时曲线都符合胃给药的药物处置规律,整合药动学参数 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 6.08 h、30.00 mg·h/L 和 28.86 h、1.07 mg·h/L。证明分类整合药动学研究模型符合经典药动学模型特征,所获参数能够最大程度上表征中药复方同类成分整体的体内处置规律,为建立中药复方药代动力学研究提供了一种研究方法。

随着当前分析技术的发展,中药或复方给药后,生物样品中可以测定越来越多的成分,可以更加全面地说明中药或复方在机体中复杂的吸收、分布、排泄、代谢规律。而整合药动学研究模型就是将这些独立成分的药动学特征进行整合,根据各成分对整个中药或复方的贡献对其加以科学整合,获得可以表征中药或复方整体药动学特征参数,力求用整体观念解释中药或复方的整体药动学行为,符合中医理论的整体观念。

4 通过药动学-药效学结合模式探讨中药复方作用的物质基础

药动学(PK)和药效学(PD)是按时间同步进行的两个密切相关的动力学过程,PK/PD 结合模型由 Sheiner 等^[17]于 1979 年建立。PD 以质量作用定律为基础,给药后药物作用于体内靶器官表现为药物最终的药效和毒性,PK 以药物作用的中间步骤表达为基础,决定在发挥作用以前的多个中间步骤中药物如何变化^[18]。PK/PD 结合模式是描述随血药浓度变化的药物效应动力学,研究受体部位的药物浓度和效应的关系^[19]。PK/PD 模型是将 PK 和 PD 两个相互关联的动力学过程有机地结合起来,同时探讨机体对药物的作用及药物对机体的作用,为更全面和准确地了解药物的效应随剂量(或浓度)及时间而变化的规律,从而为临床用药的安全性和有

效性提供更为科学的理论依据,因此越来越受关注^[20]。将 PK/PD 模型应用于中药复方研究,有助于明确其作用的物质基础,阐明和完善其作用机制及复方组方原理^[21]。宋珏等^[22]研究大鼠给予黄连解毒汤、黄芩提取物及黄芩苷后,血清中黄芩苷和汉黄芩苷的经时变化及抗氧化作用的 PK-PD 相关性。以 HPLC 法同步监测血清黄芩苷、汉黄芩苷的水平,求算其血药浓度-时间曲线下面积(AUC),并将含药血清抗氧化作用的效应-时间曲线下面积(AUE)与对应的 AUC 进行相关性分析。结果表明黄连解毒汤、黄芩提取物及黄芩苷的抗氧化作用与血清黄芩苷、汉黄芩苷水平呈正相关,黄芩苷可能是黄连解毒汤及黄芩抗氧化作用的活性成分,汉黄芩苷也有一定的抗氧化作用。

王宇红等^[23]应用 PK-PD 研究相结合的方法探讨心宁缓释片在犬体内的量效关系,并评价其在体内的缓释效果。将犬冠脉结扎后,观察其经食道给予心宁缓释片或心宁片后,测定不同时间的冠脉流量,并采用 HPLC 法测定血浆中丹酚酸 B、内酯生物碱的浓度,建立了丹酚酸 B、内酯生物碱在犬体内 PK-PD 量效方程。

Pei 等^[21]以补肾壮骨方(由补骨脂、乌头、川芎组成)为例,探讨药动学和网络药理学相结合的研究方法在中药复方物质基础研究中的作用。在补肾壮骨汤中发现 12 种成分,但血浆药动学只检测到 5 种成分,网络药理学分析揭示其中 4 种成分可能是本方发生作用的物质基础,结果表明药动学和网络药理学结合可以作为一种有效的方法应用于中药复方的物质基础研究。

5 结语

中药发挥作用是多组分、多靶点综合作用的结果,研究药物在机体内的时-效关系与时-量关系有助于将物质基础与药理效应结合起来,综合考量药物与机体之间的相互作用,从而更详细的阐明药物作用的过程和规律,有利于更清晰的认识中药或复方的作用机制,为中药临床合理安全应用提供更加详尽科学的依据。

近年来,随着新技术、新方法的应用,中药的药动学研究不断进步,同时中药药动学研究的评价模式也不断发展,越来越契合中药的成分复杂性和作用的整体观思想。然而正是由于中药成分的复杂性,想要彻底明确其作用机制,将复杂的成分和机理彻底量化、明确化,尚有很长的路要走,还需要

广大药学工作者不断地探索努力, 共同促进中医药事业不断发展。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 中药的药代动力学研究在中药现代化中面临的任 务 [J]. 天津中医药, 2003, 20(6): 1-5.
- [2] 刘昌孝. 我国药物动力学研究 50 年发展概述 [J]. 天津 中医药大学学报, 2008, 27(3): 127-134.
- [3] 晁 志. 益母草碱在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国 药 学 杂 志, 2002, 37(1): 39-41.
- [4] Ma Y M, Xie H, Zhu S M, *et al.* Pharmacokinetics of astragaloside IV in rabbits and its excretion in rats [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2004, 23(9): 563-567.
- [5] 王春英, 谷建敏, 刘伟娜, 等. 二苯乙炔苷在高血脂模 型大鼠体内的药动学研究及组织分布 [J]. 药物分析杂 志, 2009, 29(7): 1073-1078.
- [6] Li W X, Guo J M, Tang Y P, *et al.* Pharmacokinetic comparison of ferulic acid in normal and blood deficiency rats after oral administration of *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong* and their combination [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 3583-3597.
- [7] 李培凡, 张歆慧, 肖 莉, 等. 中药复方苏冰口崩片中 肉桂酸在大鼠体内的 HPLC 测定及药动学研究 [J]. 中 国中药杂志, 2007, 32(23): 2528-2530.
- [8] Tian B P, Zhang L T, Yuan Z F, *et al.* Pharmacokinetics of aristolochic acid A in *Radix Aristolochiae* and Guanxinsuhe Capsule [J]. *Chin Trad Herb Drug*, 2005, 36(11): 1671-1674.
- [9] 马丽杰, 张述禹, 荀雅书, 等. 清开灵注射液中胆酸和 猪去氧胆酸的药动学研究 [J]. 内蒙古医学院学报, 2004, 26(3): 175-178.
- [10] 武 洁, 沈 红, 朱玲英, 等. 液-质联用法同时测定大 鼠血浆中的乌头碱、新乌头碱、次乌头碱及其药动学 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(14): 1162-1166.
- [11] Shaw L H, Lin L C, Tsai T H. HPLC-MS/MS analysis of a traditional Chinese medical formulation of Bu-Yang-Huan-Wu-Tang and its pharmacokinetics after oral administration to rats [J]. *Plos One*, 2012, 7(8): 1-13.
- [12] Gong H L, Tang W F, Qin Yu, *et al.* Effect of severe acute pancreatitis on pharmacokinetics of Da-Cheng-Qi Decoction components [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(47): 5992-5999.
- [13] 郝海平, 郑超涌, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药 代动力学研究的思考与探索 [J]. 药 学 学 报, 2009, 44(3): 270-27.
- [14] 李晓宇, 郝海平, 王广基, 等. 三七总皂苷多效应成分 整合药代动力学研究 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(5): 377-381.
- [15] 曹小帅, 沙 美, 欧阳强, 等. 黄蜀葵花中 4 种黄酮类 成分体内整合药动学研究 [J]. 中 草 药, 2010, 41(2): 255-259.
- [16] 张启云, 徐良辉, 李冰涛, 等. 复方葛根芩连汤多效应 成分分类整合药代动力学研究 [J]. 中国临床药理学与 治疗学, 2011, 16(1): 51-56.
- [17] Sheiner L B, S tank i D R, Vozeh S, *et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 25(3): 358.
- [18] Chou T C. The mass-action law based algorithm for cost-effective approach for cancer drug discovery and development [J]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(7): 925-954.
- [19] 罗建平, 张银娣. 药代动力学药效学结合模型的研究 进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(4): 309-314.
- [20] 庄露凝, 谷 元, 刘昌孝. 药动学 - 药效学模型在新药 评价中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 161-166.
- [21] Pei L X, Bao Y W, Liu S. Material basis of Chinese herbal formulas explored by combining pharmacokinetics with network pharmacology [J]. *Plos One*, 201, 8(2): 1-10.
- [22] 宋 珏, 路 通, 谢 林, 等. 黄连解毒汤的药动学 - 药效学相关性研究 [J]. 中 草 药, 2011, 42(10): 2042-2046.
- [23] 王宇红, 蔡光先, 张水寒, 等. 心宁缓释片在犬体内的 药动学 - 药效学研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(2): 82-85.