

单、多响应群体药动力学采样优化在中药中的应用进展

柳祖辉¹, 褚 扬², 马晓慧², 孙 鹤², 杨 劲^{1*}

1. 中国药科大学 药物代谢动力学研究中心, 江苏 南京 210009

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

摘 要: 群体药动力学将经典药动力学原理与统计学模型相结合, 可以有效利用稀疏数据进行药动力学分析。采样点选择对药动力学参数计算及结果影响很大, 为了更高效、有针对性地挖掘数据信息, 保证药动力学参数的无偏估计, 方便临床与非临床试验的开展, 需考虑稀疏点采样优化。稀疏点采样方法包括随机采样法、有限采样法、最大后验贝叶斯法、Fisher 信息矩阵法、信息化区间法等, 广泛应用于单、多响应药物群体药动力学研究。近年来, 群体药动力学在中药领域发展迅速, 但很少有采样优化的研究。通过比较各稀疏点采样优化方法的优缺点、适用条件, 介绍单、多响应群体药动力学采样优化在中药中的应用, 为中药的群体药动力学采样优化提供参考。

关键词: 稀疏点; 采样优化; 群体药动力学; 中药; MAPB 法; 有限采样法

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)18-4446-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.033

Research progress on application of uni-response and multi-response population pharmacokinetics sampling optimization in Chinese materia medica

LIU Zu-hui¹, CHU Yang², MA Xiao-hui², SUN He², YANG Jin¹

1. Centre of Metabolism and Pharmacokinetic, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Combining classical pharmacokinetic principles with statistical models, population pharmacokinetics (popPK) can effectively utilize sparse data for pharmacokinetic analysis. An optimally designed population pharmacokinetic study will balance the efficiency of a popPK study and the precision with which the parameters are estimated to ensure the unbiased estimation of pharmacokinetic parameters and facilitate the development of clinical and non-clinical trials. Sparse sampling methods have been developed for designing population pharmacokinetic experiments including random sampling method, limited sampling strategy, maximum a posteriori Bayesian method, Fisher information matrix method, and informative block randomized design, which have been widely applied in the uni-response and multi-response popPK sampling optimization. In recent years, population pharmacokinetics has been developed rapidly in Chinese materia medica (CMM), but few studies have been conducted to optimize sampling. By comparing the advantages and disadvantages of each sparse point sampling optimization method and the applicable conditions, this work provides a comparative review of optimal design methodologies and gives its application examples, which provides a reference for pharmacokinetic sampling optimization of CMM.

Key words: sparse point; sampling optimization; population pharmacokinetics; Chinese materia medica; MAPB method; limited sampling strategy

群体药动力学(population pharmacokinetics, PPK)是将经典的药动力学基本原理和统计学模型相结合, 分析药动力学特性中存在的变异性(确定性变异和随

机性变异), 研究药物体内过程的群体规律、药动力学参数的统计分布及其影响因素的一门科学。PPK 研究具有稀疏点采样、多因素分析、零散数据整合、

收稿日期: 2018-06-13

基金项目: 国家中药标准化项目: 复方丹参滴丸标准化建设(ZYBZH-C-TJ-55); 天津市科技计划项目: 中药定量药理与精准药学平台建设(16PTSJJC00270)

作者简介: 柳祖辉(1996—), 男, 浙江兰溪人, 在读硕士, 研究方向为药动力学。Tel: 15189806799 E-mail: cpuzuhui@foxmail.com

*通信作者 杨 劲, 教授, 博士生导师, 主要从事药物体内分析、药动力学研究。Tel: (025)83271386 E-mail: yjcpu@yahoo.com

模型定量预测等优点,解决了传统药动学(PK)在临床应用中的诸多问题。但由于 PPK 的实验数据来源于不同时期试验的众多患者,一般个体患者的数据并不多,在回顾性分析中,很难做到全面设计以及严格控制,因此,确保数据的准确性非常重要。在前瞻性分析中,为了减少误差,增加结果的可信度,提升实验可操作性,应尽量采用有效的实验设计和样本采集方法。

近年来,PPK 研究作为中药药动学研究的新方法,在中药配伍、临床用药等方面表现出极大的优势,但是其采样优化研究仍比较欠缺。本文通过比较各稀疏点采样优化方法的优缺点、适用条件,举例介绍单、多响应药物研究中采样优化的应用,为中药的 PPK 采样优化提供参考。

1 稀疏点采样试验设计

1.1 单响应采样设计

单一成分药物 PPK 研究的生物样品采集方案设计已经比较成熟,目前采样设计的方法主要有随机采样法、有限采样法(limited sampling strategy, LSS)、基于最大后验贝叶斯(maximum a posteriori Bayesian, MAPB)的采样优化法、Fisher 信息矩阵(Fisher information matrix, FIM)法、信息化区间法(informative block randomized design, IBR)等,适合单响应 PPK 研究,可根据实际情况进行选择。

1.1.1 随机采样法 以经典药动学采样原则设计采样点,从中随机选取部分采样点(采样点数可不固定)作为个体采样点的试验设计即为随机采样法。张艳^[1]在大黄酸对肝肾功能异常大鼠 PPK 研究中采取这一简单方案,大鼠随机抽样 3~12 个采血点,研究大黄在不同生理病理状态下的药动学差异,对大黄“治疗”或“导致”相关肝肾疾病进行探讨。另外也有研究采用全部采样点均匀分组、受试个体随机入组的方式,有利于提高大规模研究中的实际

操作可行性,缩短部分受试者的试验周期,降低经济成本。

1.1.2 LSS 法 有限采样法的原理和应用较为简单,将药时曲线下面积(AUC)、峰浓度($C_{\max}$)目标参数作为因变量,血药浓度作为自变量,应用 SPSS、SAS 等软件的多元线性回归功能,即可筛选得到对 PK 参数影响最大的采样点。应用该法需注意 PK 参数与血药浓度需呈线性关系^[2],若将清除率(CL)或消除半衰期($t_{1/2}$)作为优化的目标参数就需要对参数或对血药浓度取自然对数。LSS 法主要应用于药物暴露量预测^[3]和临床治疗药物监测^[4],对制剂生物等效性的估算^[5]、药物相互作用^[6]等方面的研究也提供了新的思路。

1.1.3 MAPB 法 若已知 PPK 模型、参数均值、方差和协方差分布,以及其他诸如年龄、体质量等个体信息,结合最大后验贝叶斯法,可以凭借稀疏点数据较准确地估算个体参数。基于这一原理,MAPB 法在已知群体模型的基础上,整合所有可能的采样点组合依次估算个体参数,比较预测能力,取其最优作为优化的方案^[7]。MAPB 法与有限采样法均为基于仿真的优化,但 MAPB 法应用难度较大,一般借助 NONMEM 等软件面向大量数据(实验或蒙特卡罗模拟)进行预测比较。

1.1.4 FIM 法 FIM 法以 Fisher 信息矩阵数值最大化为采样优化依据,根据 Cramer-Rao 不等式,FIM 的逆矩阵为参数协方差矩阵的下限,特定采样点的选择可以最小化参数协方差矩阵,促进 PK 模型参数的无偏和有效估计。针对实验过程、采样点数目限制和先验信息准确度要求等几个方面,对个体 FIM、群体 FIM、贝叶斯 FIM 3 种方法进行比较^[8],见表 1。

目前应用 D-优化等方法开展 FIM 优化采样的常用软件有 PFIM、ADAPT、PopDes、WinPOPT、PopED 等,也有较多全局最优算法,如单纯形算法

表 1 FIM 优化方法分类及特点

Table 1 Classification and characteristics of FIM optimization method

分类	实验需求	先验信息	优化准则	采样点选择范围	优势	局限
个体 FIM	单个体试验优化	药物房室模型及 PK 参数	A-、C-、D-、E-、G-优化(以 D-优化为主)	指定采样点或全局	原理相对简单	由于矩阵行列式计算限制,采样点数不能超过 PK 参数数目
群体 FIM	群体试验优化	药物 PPK 结构模型参数及分布	A-、C-、D-、E-、G-优化(以 D-优化为主)		采样点数目不限	D-优化法对先验信息的准确性要求较高,优化的采样点估算的参数是否准确与预设的结构模型高度相关
贝叶斯 FIM	群体试验优化	药物 PPK 结构模型参数及假设分布	ED-、EID-、API-优化(以 ED-优化为主)		采样点数目不限、允许参数的不确定性	计算方法更复杂,实际应用较少

(simplex algorithm)、费多罗夫-韦恩算法(Fedorov-Wynn algorithm)、模拟退火法(simulated annealing)、交换法(exchange algorithm)等,可根据先验信息与试验要求等进行选择。

1.1.5 IBR 法 实际采样过程中在特定时间点的采样方式可行性不高, Sun 等^[9]引入“采样窗口”设计,即在采样点前后一定时间窗口内进行采样。

IBR 法在满足正常参数预测的前提下,使实际采样变得灵活,该方法与 PFIM 法优化采样点评价药物的 PPK 比较^[10]显示,IBR 法对参数的估计效能与 PFIM 法相近,有时甚至更优,IBR 法相比 PFIM 法能够显示更多的药-时曲线轮廓,提高模型判断的准确性。稀疏点采样方法的适用情况和优缺点见表 2。

表 2 常见稀疏点采样方法的特点

Table 2 Characteristics of common sparse point sampling method

指标	优化类型	需要的已知信息	采样点选择范围	优化参数数目	优点	局限
随机采样法	无优化	药物半衰期等简单吸收代谢信息	备选采样点	无	PPK 模型建立稳健性较好,需要已知参数少,简单易行	未开展采样点优化,高效性欠缺
有限采样法	基于仿真的优化	药物密集时间采血的血液浓度	备选采样点	1 个	原理易懂、应用简单,无复杂的数学建模过程,应用经典药动力学研究浓度即可	①要求 PK 参数与血药浓度呈线性关系;②需严格按照筛选结果进行采样;③未针对多个 PK 参数同时进行优化
MAPB 法	基于仿真的优化	PPK 模型(参数均值、方差和协方差分布)、个体信息	备选采样点	所有或部分	①采样点数目无限制;②采样较灵活,不需严格按照设计的采样方案;③PK 参数全局优化	①需要基于大量数据;②指定时间点选择优化;③对数学及统计学基础要求较高,需要应用专业的 PPK 软件及一定的编程语言
FIM 法	基于模型的优化	PPK 结构模型参数及分布	全局	所有或部分	①PPK 采样过程具备高效性;②整个时间区间优化;③PK 参数全局优化	①个体 FIM 对于采样点数目有限制;②先验信息(模型及参数)要求尽量准确
IBR 法	基于模型的优化	PPK 结构模型参数及分布	全局	所有或部分	结合了 FIM 法的高效性和随机采样法体现的稳健性,实验的实际操作性更强	

1.2 多响应采样设计

单响应研究的采样设计原理可拓展应用至多响应药物研究,包括 PK 结合药效动力学(PD)研究、原型药和代谢物研究、多药物同时给药等情况,其中基于 D-优化的 PFIM 和 MAPB 法应用较多。多响应采样设计主要有 2 种思路:一是各响应单独优化,获得不同采样方案进行后续整合;二是多响应同步优化,体现为统一的采样方案。PPK 结合多响应采样设计思路,可以有效解决特殊人群药物临床使用中的诸多问题。

儿科人群试验知情同意率低、采血困难,PPK 可满足伦理和科学的要求,确保研究数据的质量及可靠性。哌拉西林/他唑巴坦是临床常用抗菌组合用药, Chen 等^[11]以各响应单独优化、采样方案整合的思路,分别针对哌拉西林和他唑巴坦进行 D-最优设计,并将重叠的时间作为最终的采样方案,用于后期小于 2 个月的新生儿和婴儿的 PPK 研究。

临床上针对艾滋病、结核病等常采用多药物联

合治疗策略,基于传统 PK 进行药物代谢及药效分析开展困难,有学者开展了多响应同步优化的 PPK 研究。Ma 等^[12]用 ADAPT 软件对安普那韦、依法韦仑、印地那韦等联合给药进行 D-优化,结果可应用于多药抗逆转录病毒疗法。阿米卡霉素和卡那霉素为二线注射类抗结核药物,用于治疗耐多药结核病。基于这 2 种药物各 PK 参数无明显差异的研究基础, Dijkstra 等^[13]开发其“组合”PPK 模型,应用 MAPB 方法对 AUC 参数进行同时优化。

基于鸡尾酒策略的 CYP450 酶和转运体蛋白分析表型混合探针常应用于药物相互作用及个体化给药研究中,一般通过密集采样的方法计算原型及代谢物 AUC,进而获得表型指数(PI)。由于临床使用受限, Nguyen 等^[14]对常用 5 种表型混合探针建立 PPK 模型,应用 PFIM 软件进行 5 种探针及相应代谢物的多响应同步优化,给出不同采样数目(1~10 个)的相应采样点组合。然后对于 5 种药物均采用同样的采样方案进行 MAPB 个体预测,比较不同

采样数目时的 PI 预测情况,结果表明筛选获得的三点法采样可满足多 PI 预测,临床使用也更灵活。

同步优化给出相同的采样方案,对实验采样过程的简化意义较大,但若存在 PD 间接模型或者分析物半衰期差别较大等特殊情况下,则考虑单独优化。基于这些问题,另有研究^[15]结合各响应间相关性,提出了不平衡设计的解决方法。

2 PPK 发展与应用

PPK 模型构建与参数估算方法较多,有单纯聚集法(NPD)、二步法(TS)、非线性混合效应模型(NONMEM)等。NPD 法将所有个体数据统一视为来源于单个个体,拟合曲线确定群体 PK 参数,无法获得个体间变异数据。TS 法先对个体进行曲线拟合,获得个体 PK 参数,然后再对个体参数进行统计分析,获得群体参数的平均值和个体间变异。TS 法要求每一个体都有足够的采样点,临床针对患者等特殊人群不易实施被接受。NONMEM 法可以充分利用所有患者的稀疏数据,将经典 PK 模型与固定效应模型(生理、病理因素对药物处置的影响)、统计模型(个体间和个体自身变异)结合起来,一步求算 PPK 参数,常用软件有 NONMEM、Phoenix NLME、Kinetics、Monolix 等。

近年来,PPK 在免疫抑制剂、抗肿瘤药物、抗菌药物、神经系统用药、麻醉药等的临床治疗方面

应用越来越受到重视,这些药物的特点主要有个体差异大、治疗窗窄、常用作联合用药和特殊人群给药等。与此同时,由于中药多为复方,组分复杂而具有多靶点,传统临床药动学研究受限,PPK 成为其研究的新方法。如中药复方新药开发过程中,不同剂型、不同组分配伍时化合物 PK 行为发生变化,中西结合用药可能产生特殊的药物相互作用等。除此以外,PPK 在中药安全性研究、个体化用药中也有应用,部分研究中除纳入患者年龄性别、肝肾功能等常见病理及生理因素外,还纳入了中医症候、中医体质分型、中药配伍等切合中药临床应用的一些因素,定量优化临床给药。PPK 在中药中的应用研究见表 3。

结合稀疏采样点优化方案, NONMEM 法可以深入发掘药物临床数据背后的客观规律,对于缓解临床新药研究、治疗药物监测等过程中的患者依从性问题、成本问题等具有重要意义。通过检索文献并结合中药 PPK 应用研究现状,笔者发现目前国内的稀疏点采样研究多集中于有限采样法,而国外研究则广泛采用其他全局优化法。其中中药的临床采样优化研究尚未见报道,少数文献提及应用随机采样法进行 PPK 实验。考虑采样优化在临床应用的有效和便捷性,表 4 列举了近 3 年 PPK 研究中采样优化的典型例子,希望为中药研究提供参考。

表 3 PPK 在中药中的应用研究

Table 3 Research and application of population pharmacokinetics in CMM

药物	实验对象	PPK 分析软件及方法*	考察协变量	应用
芍药苷 ^[16]	大鼠	NONMEM	给药组成	中药组方变化对药物代谢的影响
黄芩苷 ^[17]	大鼠	WinNonlin、NONMEM	剂型、体质量、性别	中药剂型变化对药物代谢的影响
附子复方 ^[18]	风湿患者	DAS (NPD 法)	无	研究药物临床应用安全性
氟尿嘧啶类抗癌剂 S-1+十全大补汤 ^[19]	大鼠	WinNonlin、S-ADAPT	给药方案	中西药相互作用研究
氟伐他汀+复方丹参制剂 ^[20]	高脂血症患者	NONMEM	合并给药、年龄、基因型	中西药相互作用研究
华法林+复方丹参制剂 ^[21]	冠心病伴房颤患者,长期服用华法林	NONMEM、R	不同给药方案	中西药相互作用研究
大黄酸 ^[1]	肝肾功能异常大鼠	Kinetics	体质量、性别、肝肾功能相关生化指标	药物治疗作用/毒性研究
参麦注射液 ^[22]	心肌缺血受试者	NONMEM	吸烟、单位体质量给药剂量	临床个体化给药
柚皮素 ^[23]	原发性骨质疏松妇女患者	NONMEM、PsN	中医证候、年龄、身高、血尿素氮、血肌酐、转氨酶和高脂血症等	临床个体化给药
芪麝丸 ^[24]	三大中医体质类型(气虚、阴虚、血瘀)受试者	NONMEM	中医体质	临床个体化给药
传统药草 daikenchuto ^[25]	日本受试者和美国受试者	Phoenix NLME	体质量指数、年龄、性别	种族差异分析、临床个体化给药

*无特殊说明,均采用 NONMEM 法进行 PPK 分析

*Unless otherwise specified, study cases listed in table all used NONMEM method for PPK analysis

表 4 近 3 年 PPK 研究中采样优化的典型例子

Table 4 Typical examples of sampling optimization in population pharmacokinetics study in recent three years

药物	PPK 分析方法	优化方法	优化软件
白消安 ^[3]	NONMEM 法	LSS	NONMEM、SPSS
利福平 ^[26]	迭代二步法	LSS	MwPharm、SPSS
利奈唑胺 ^[4]	迭代二步法	LSS	MwPharm
异烟肼 ^[27]	迭代二步法	LSS	Systat、SAS
硫氧卓酮 ^[28]	NONMEM 法	LSS	Monolix、SPSS
他克莫司 ^[29]	NONMEM 法	MAPB	NONMEM
阿米卡星、卡那霉素 ^[13]	迭代二步法	MAPB	MwPharm
阿尼芬净 ^[30]	迭代二步法	MAPB	MwPharm
咪达唑仑、甲苯磺丁脲、咖啡因、 右美沙芬、奥美拉唑 ^[14]	NONMEM 法	MAPB	Monolix
厄他培南 ^[31]	迭代二步法	MAPB	MwPharm
他克莫司 ^[32]	非参数法和迭代二步法	MAPB	Pmetrics
甲氟喹 ^[33]	NONMEM 法	PFIM (D-优化)	NLME、PFIM
羟基脲 ^[34]	NONMEM 法	PFIM (D-优化)	NONMEM、PopED
多西他赛 ^[35]	NONMEM 法	PFIM (D-优化)	Monolix、PFIM
白消安 ^[36]	NONMEM 法	PFIM (ED-优化)	NONMEM、PopED
去铁酮 ^[37]	NONMEM 法	PFIM (ED-优化)	NONMEM、PopED
氯胺酮 ^[38]	NONMEM 法	IBR	NONMEM、ADAPT、WinPOPT
哌拉西林/他唑巴坦 ^[11]	NONMEM 法	IBR	NONMEM、WinPOPT
美法仑 ^[39]	NONMEM 法	IBR	NONMEM、ADAPT、PopED

3 结语与展望

有限采样法、最大后验贝叶斯法、Fisher 信息矩阵法、信息化区间法等为 PPK 的采样优化研究提供了多种思路,研究者可以针对相关方法的适用条件及优缺点选择合适的优化策略,并体现在前瞻性分析中。无论基于什么优化方法,PPK 建模和优化前获取的已知信息均需确保准确,由此确认优化过程的“输入”和“输出”以及相关验证是科学的。目前中药的 PPK 研究逐渐增加,但不能忽视其研究起步晚、临床应用欠缺的问题。针对中药复方多组分用药特点和研究难题,基于药物联用的多响应优化研究可以为其提供有效的借鉴,是中药 PPK 研究的新方向。以稀疏点采样为优势基础,若能结合中药复方指征药动学和多组分药动学(poly-PPK)的研究方法,探索复杂中药体系的 PPK-PPD-代谢组研究思路,对药物自身的化学成分、PD 指标以及生物体的内源性的代谢物同时进行定性和定量检测,可进一步探索中药在体内代谢的全过程。针对中药 PPK 研究存在的问题,调整思路,不断地深入研究,

中药现代化历程必将取得更大的发展。

参考文献

- [1] 张 艳. 大黄在肝肾功能异常大鼠体内的群体药动力学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [2] 李 燕, 孙 鹤. 临床药代动力学和药效动力学研究中的采样优化方法 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(9): 1014-1021.
- [3] 苏汉中. 静脉输注白消安在造血干细胞移植受者体内的群体药动学研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [4] Kamp J, Bolhuis M S, Tiberi S, *et al.* Simple strategy to assess linezolid exposure in patients with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Antimicrob Agent*, 2017, 49(6): 688-694.
- [5] 陈丽芳, 焦建杰, 张才丽, 等. LSS 法估算中国健康志愿者口服阿莫西林的生物等效性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(10): 761-764.
- [6] Mueller S C, Drewelow B. Evaluation of limited sampling models for prediction of oral midazolam AUC for CYP3A phenotyping and drug interaction studies [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(5): 1127-1134.

- [7] Af V D M, Marcus M A, Touw D J, *et al.* Optimal sampling strategy development methodology using maximum a posteriori Bayesian estimation [J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(2): 133-146.
- [8] Ogungbenro K, Aarons L. Design of population pharmacokinetic experiments using prior information [J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(10/11): 1311-1330.
- [9] Sun H, Ette E I, Ludden T M. On the recording of sample times and parameter estimation from repeated measures pharmacokinetic data [J]. *J Pharmacokinet Biop*, 1996, 24(6): 637-650.
- [10] Roy A, Ette E I. A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies [J]. *Aaps J*, 2005, 7(2): 408-420.
- [11] Chen Y, Lu J, Min D, *et al.* Target attainment analysis and optimal sampling designs for population pharmacokinetic study on piperacillin/tazobactam in neonates and young infants [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(12): 1479-1488.
- [12] Ma Q, Forrest A, Rosenkranz S, *et al.* Optimal multi-drug PK sampling strategies (OSS) for efavirenz (EFV) & indinavir (IDV) [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.052.
- [13] Dijkstra J A, Van A R, Akkerman O W, *et al.* Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of amikacin and kanamycin in patients with multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2015, 46(3): 332-337.
- [14] Nguyen T T, Bénech H, Pruvost A, *et al.* A limited sampling strategy based on maximum a posteriori Bayesian estimation for a five-probe phenotyping cocktail [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1): 39-51.
- [15] Ogungbenro K, Gueorguieva I, Majid O, *et al.* Optimal design for multiresponse pharmacokinetic-pharmacodynamic models-dealing with unbalanced designs [J]. *J Pharmacokinet Pharm*, 2007, 34(3): 313-331.
- [16] 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, 17(1): 55-63.
- [17] Zhang G M, Chen W Q, Li L, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of baicalin after oral administration of different Shuang-Huang-Lian formulations to rats [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2008, 17(1): 46-54.
- [18] 侯秀娟, 李方凯, 钱 荔, 等. 附子复方治疗寒湿痹阻型痹证患者的安全性研究 [J]. *北京中医药*, 2014, 33(5): 323-326.
- [19] Kim T H, Shin S, Shin J C, *et al.* Effect of Sipjeondaabo-Tang on the pharmacokinetics of S-1, an anticancer agent, in rats evaluated by population pharmacokinetic modeling [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1-12.
- [20] 刘志军. 复方丹参制剂对氟伐他汀临床群体药动学特征的影响 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [21] Lv C, Liu C, Yao Z, *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: 1-10.
- [22] 王 清, 朱萱萱, 周 杰, 等. 参麦注射液在心肌缺血患者体内的群体药动学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(12): 2702-2705.
- [23] Wang J, Jiang J, Xie Y, *et al.* Effect of naringenin in Qianggu capsule on population pharmacokinetics in Chinese women with primary osteoporosis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(2): 141-153.
- [24] Sun Y, Hou T, Liu S, *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(1): 1-10.
- [25] 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.
- [26] Sturkenboom M G, Mulder L W, De J A, *et al.* Pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategies for therapeutic drug monitoring of rifampin in patients with tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(8): 4907-4913.
- [27] Cojutti P, Giangreco M, Isola M, *et al.* Limited sampling strategies for determining the area under the plasma concentration-time curve for isoniazid might be a valuable approach for optimizing treatment in adult patients with tuberculosis [J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2017, 50(1): 23-28.
- [28] Danielak D, Twardosz J, Kasprzyk A, *et al.* Population pharmacokinetics of treosulfan and development of a limited sampling strategy in children prior to hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(1): 79-89.
- [29] Andreu F, Colom H, Grinyó J M, *et al.* Development of a population PK model of tacrolimus for adaptive dosage control in stable kidney transplant patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(2): 246-255.

- [30] Wanrooy M J P V, Proost J H, Rodgers M G G, *et al.* Limited-sampling strategies for anidulafungin in critically III patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2): 1177-1181.
- [31] van Rijn S P, Zuur M A, Van A R, *et al.* Pharmacokinetic modeling and limited sampling strategies based on healthy volunteers for monitoring of ertapenem in MDR-TB patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, doi: 10.1128/AAC.01783-16.
- [32] Woillard J B, Debord J, Monchaud C, *et al.* Population pharmacokinetics and bayesian estimators for refined dose adjustment of a new tacrolimus formulation in kidney and liver transplant patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1491-1498.
- [33] Petit C, Jullien V, Samson A, *et al.* Designing a pediatric study for an antimalarial drug by using information from adults [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(3): 1481-1491.
- [34] Dong M, McGann P T, Mizuno T, *et al.* Development of a pharmacokinetic-guided dose individualization strategy for hydroxyurea treatment in children with sickle cell anaemia [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(4): 742-752.
- [35] Thai H, Mazuir F, Cartot-Cotton S, *et al.* Optimizing pharmacokinetic bridging studies in paediatric oncology using physiologically-based pharmacokinetic modelling: application to docetaxel [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 534-547.
- [36] de Castro F A, Piana C, Simões B P, *et al.* Busulfan dosing algorithm and sampling strategy in stem cell transplantation patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(4): 618-629.
- [37] Bellanti F, Iorio V L, Danhof M, *et al.* Sampling optimisation in pharmacokinetic bridging studies: example on the use of deferiprone in children with B-thalassaemia [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(9): 1094-1103.
- [38] Sherwin C M T, Stockmann C, Grimsrud K, *et al.* Development of an optimal sampling schedule for children receiving ketamine for short-term procedural sedation and analgesia [J]. *Pediatr Anesth*, 2015, 25(2): 211-216.
- [39] Mizuno K, Dong M, Fukuda T, *et al.* Population pharmacokinetics and optimal sampling strategy for model-based precision dosing of melphalan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(5): 625-636.