

基于模型引导的中药安全用药的研究策略：中药定量毒理学

李 雪^{1,2}, 王 磊³, 卜睿臻³, 王玉明², 张芳芳², 褚 扬⁴, 李遇伯^{2*}, 蔡 挺^{1*}

1. 中国科学院大学宁波华美医院, 浙江 宁波 315010

2. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

3. 天津达仁堂京万红药业有限公司, 天津 300112

4. 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: 中医药在人类健康中发挥重要的作用, 然而, 近年来中药不良反应事件时有发生, 如何科学的回答中药安全性问题需要一套有效的研究方案。基于数学模型和定量药理学研究思路, 提出中药风险评估的新策略, 即中药定量毒理学。中药定量毒理学基于风险评估、风险控制以及毒理学实验方法与定量药理学研究方法之间的相似性, 对致毒关键要素、毒性物质及毒性机制进行系统评价, 建立数学模型, 为药品监管及临床应用提供可推广、可复制的中药质量评控体系及安全用药方案。中药定量毒理学基于现代中药毒性认知, 将为中药安全性和风险防控对策提供重要的理论指导, 为中医药健康可持续发展提供科学护航。

关键词: 中药毒性; 定量毒理学; 建模与模拟; 中药风险评估; 中药安全性

中图分类号: R285.53 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)02-0359-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.002

Model-guided research strategies for safe use of traditional Chinese medicine: Quantitative toxicology of traditional Chinese medicine

LI Xue^{1,2}, WANG Lei³, BU Rui-zhen³, WANG Yu-ming², ZHANG Fang-fang², CHU Yang⁴, LI Yu-bo², CAI Ting¹

1. Ningbo Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Tianjin Darentang Jingwanhong Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300112, China

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

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) plays an important role in human health. However, the frequent occurrence of adverse reactions in TCM in recent years has often made it difficult to give scientific answers to the safety issues of TCM and requires an effective research program. In this paper, a new strategy for risk assessment of TCM was proposed based on mathematical models and quantitative pharmacology research ideas, namely quantitative toxicology of TCM. Quantitative toxicology of TCM is based on risk assessment, risk control and the similarity between toxicology test methods and quantitative pharmacology research methods, and the systematic evaluation of key elements of toxicity, toxic substances and toxicity mechanisms, and the establishment of mathematical models to provide a generalizable and replicable TCM for drug regulation and clinical application. The quality assessment and control system and safe drug use program can be replicated for drug regulation and clinical application. The quantitative toxicology of TCM is based on the modern toxicity cognition of TCM, which will provide important theoretical guidance for the safety and risk prevention and control measures of TCM, and provide scientific escort for the healthy and sustainable development of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine toxicity; quantitative toxicology; modeling and simulation; traditional Chinese medicine risk assessment; traditional Chinese medicine safety

收稿日期: 2022-07-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目; 中国科学院大学宁波生命与健康产业研究院合作项目 (2020YJY0224)

作者简介: 李 雪 (1998—), 女, 硕士研究生, 从事中药学研究。E-mail: lixue_mail2021@163.com

*通信作者: 蔡 挺, 主任医师, 研究方向为中药合理用药。E-mail: caiting@ucas.ac.cn

李遇伯, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为代谢组学及毒性评价。Tel: (022)59591974 E-mail: yuboli1@163.com

21 世纪, 中医药快速发展, 在人类防病治病中发挥着重要作用^[1], 尤其是新型冠状病毒感染疫情发生以来, 中医药已经成为我国防治疫情的主要力量之一^[2]。人们对中药的需求越来越多。近年来中药不良反应事件时有发生, 在一定程度上引起大众对中药安全性的关注, 且中药安全性已成为急需解决的问题。中药毒性的理论研究快速发展, 中药配伍禁忌的毒理研究^[3]、中药毒代动力学研究^[4]、中药内源性^[5]和外源性危害物研究^[6]等方面取得了一定的研究进展。但解决中药安全性领域出现的一些新情况、新问题仍需要搭建符合时代发展要求和现代中药毒性认知的风险防控对策和技术方法, 以便为中医药健康可持续发展提供科学护航。

1 中药风险评估的新策略

近年来, 临床实践中的精准医疗概念不断发展^[7], 来自定量药理学理论的数学模型和模拟方法越来越多地被应用于临床实践^[8-9]。数学建模和模拟技术被用来综合评估和利用各种患者、药物和疾病数据, 以指导临床患者准确用药^[10], 并为不同疾病的患者制定不同的用药方案, 以提高药物疗效、安全性和依从性。基于毒理学和定量药理学研究思路与方法, 首次提出中药定量毒理学研究策略。中药定量毒理学即基于风险评估、风险控制以及毒理学实验方法与定量药理学研究方法之间的相似性, 该策略对毒性中药包括长期应用产生不良反应的中药首先寻找其致毒关键要素、毒性物质及毒性作用模式, 摸清毒性成分的毒作用模式加和还是拮抗, 在此基础上建立数学模型, 为药品监管及临床应用部门提供可推广、可复制的中药质量评控体系及安全用药方案。中药定量毒理学需涵盖 4 点: 一是明确的临床毒性表现以及毒性成因分析; 二是清晰的毒性物质及致毒作用模式; 三是详实的毒性物质代谢属性, 某些程度上决定了其联合用药的风险与否; 四是科学的可推广至不同人群的数学建模方法。

中药定量毒理学研究策略是在定量药理学和毒理学研究基础上提出的用于研究中药安全性与风险防控的策略。本课题组致力于“有毒”中药安全性研究, 为中药定量毒理学提供方法学支持。主要包括: (1) 通过代谢组学分离分析及应用技术寻找中药毒性靶器官早期评价生物标志物研究, 如本课题组前期以筛选发现的药物肾脏毒性生物标志物为指标并由此建立支持向量机模型^[11], 通过对已知具有肾毒性的雷公藤、马钱子等 5 味中药实验验证, 发现

肾脏毒性生物标志物具有较高准确率和专属性^[12]。建立中药毒性早期生物标志物可以及时发现毒性风险采取措施。(2) 基于靶器官毒性早期评价生物标志物开发中药毒性早期预测软件, 用于中药毒性预测以及配伍减毒研究, 本课题组开发制作 MaToxPre 毒性早期预测软件^[13], 可以用于中药心脏毒性、肝脏毒性以及肾脏毒性早期毒性预测的工具。(3) 开发中药系统毒理学数据库 (<http://www.ehbio.com/TCMSTD/front>), 摸清有毒中药, 收集有毒中药研究信息推动人们对中药毒性的系统认识。(4) 构建基于有害结局路径的有毒中药进程动态机制研究方法, 寻找中药直接毒性作用和间接毒性作用的分子起始事件和关键事件。有毒中药的毒性始动因素不明确, 毒性进程指标不明朗, 需要构建一套适用于中药的毒性动态机制研究方法, 提升中药毒理学的国际认可度^[14]。(5) 创建基于模型的中药危害评估方法, 通过建立不同数学模型获取有毒中药的评估数据, 为中药控毒标准的制定提供评估证据, 如生理药动学 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 模型用于中药风险评估的潜在价值^[15-16]; 开展有毒中药用毒须防, 毒药新用, 寻找有毒中药新用途研究, 通过临床功能代谢组学研究从中发现先导化合物开发有毒中药。

中药定量毒理学研究策略是在研究中灵活运用多种技术方法, 借助临床流行病学、大数据分析、代谢组学、建模与模拟等多学科和手段, 建立毒性预测模型和中药毒性数据库预测毒性标志物、发现毒性物质以及直接靶标和关键通路、寻找有毒中药减毒方法、开发有毒中药新用途、建立临床安全用药策略和预警机制, 以此推动中药毒理学的研究。

2 中药定量毒理学研究工具

美国食品药品监督管理局提出“基于模型的药物研发模式”^[17], 在药物研发中, 充分利用模型思维与方法, 挖掘药物已有数据, 将各个研究阶段产生的数据进行整合分析。将模型思维用于中药安全性的研究, 借助数学模型和模拟技术, 基于统计学、生物学等基础学科知识, 分析中药各个研究阶段产生的数据对中药毒性展开综合性分析, 最终实现对中药毒性的风险评估, 推动中药毒理学由“定性”向“定量”发展, 为临床应用的关键决策提供科学依据。

数学模型已经在指导药物开发^[18]、精准用药^[19]、定量药理学^[20]等方面发挥重要作用, 将模型用于中

药定量毒理学研究中具有潜在价值。通过数学和统计学理论汇总现有中药毒性的研究数据,通过这些数据建立中药毒性的模型,推广应用于中药毒性研究,作为“定量”中药毒性的工具。

2.1 药动学-药效学 (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD) 模型

PK-PD 模型是用于研究药物体内过程及其在体内作用的模型,用于描述和预测药物在给定剂量下的“效应-时间”过程^[21]。PK-PD 模型用于研究“浓度-效应”和“剂量-效应”之间关系的模型。PK-PD 常见的模型有线性模型、对数线性模型、最大效应模型、Sigmoid $E_{\max}$ 模型、 β -函数模型等^[22]。常见 PK-PD 建模方法需要设置实验和数据收集,包括药物剂量的确定、采样时间,通过数据记录分析浓度与时间、效应与时间以及浓度与效应关系进行初步研究,对这些研究进行建模并分析实验结果。

在化学药物的 PK-PD 模型研究中,其成分较为单一,作用机制比较明确,与中药有所不同。中药 PK-PD 模型研究中不管是单味中药还是复方,其化学成分复杂^[23],部分成分含量较少,建立 PK-PD 模型首先要解决的问题是药效成分的确定,在此基础上研究不同成分之间是否相互作用,药效指标的对应成分、对应关系,进而研究药效成分在体内的变化。目前 PK-PD 模型在中药单体成分^[24]、有效部位^[25]、单味中药^[26]和中药复方^[27]都有应用。如林力等^[28]提出中药复方指征药动学,以双参通冠方为研究对象,进行多成分的 PK-PD 研究,在药效成分不明确情况下,将双参通冠方中 3 味中药的 15 个成分的药动药效学测量数据标准化,数据处理上尽量减少异常值、个体间差异的影响,对多个药效指标确定对应成分。该研究测定了 13 个时间点中 15 个成分和 24 个药效指标,处理这些数据最终得到各药效指标的指征成分。“有毒”中药成分复杂且毒性成分不明确,“有毒”中药的“毒-效”关系是可以相互转化的^[29],挖掘“有毒”中药多成分的 PK-PD 参数以及单一成分 PK-PD 参数等数据,不仅对于阐明有毒中药“时间-血药浓度-效应(效、毒)”之间的关系具有重要意义,而且是进一步明确“有毒”中药剂量与毒性之间定量关系的基础。

2.2 群体药动学-群体药效学 (population pharmacokinetics-population pharmacodynamics, PPK-PPD) 模型

PPK-PPD 是在 PK-PD 基础上,结合群体统计

学模型,观测患者群体的 PK-PD 整体特征,用于评估个体间和个体内的变异模型^[30]。临床实际用药过程中影响药物的影响因素是复杂的,可以分为 2 类,包括固定效应和随机效应。PPK-PPD 模型将固定效应纳入研究中,其中固定效应一般是指在短时间内不随时间变化的因素如年龄、性别、身高、体质量、合并用药、饮食、遗传特征等,固定效应主要影响药物在个体间的变异。PPK-PPD 模型一般使用非线性混合效应模型 (nonlinear mixed effect model, NONMEM) 法, NONMEM 法是目前广泛应用的 PPK/PPD 参数估算方法^[31-33]。

群体模型的建立可以得到群体的平均水平、个体的生理病理学参数,体现个体在群体中的差异。群体药代动力学模型具体在中药中的应用,如 Wang 等^[34]采用 NONMEM 法对广泛用于小儿肾移植的药物他克莫司建立 PPK 模型,将他克莫司与五酯胶囊联用纳入协变量作为考察因素。研究结果表明五酯胶囊对他克莫司消除有影响,二者临床联合用药时值得注意。除此之外,PPK 模型还能通过分析人群的基因预测中药与化学药联用时需要注意的情况,如 Lv 等^[35]通过对使用华法林的冠心病兼房颤患者建立 PPK 研究华法林与复方丹参滴丸合并用药是否会有用药风险。研究结果发现华法林与复方丹参滴丸联用时对大部分人群华法林的 PK 和 PD 影响不大,且二者联用对冠心病兼房颤患者可能产生益处,但可能会对环氧化合物水解酶 1 基因人群产生不良反应,临床中需注意。因此,群体模型可以用于指导中药与化学药的合并用药,以及“有毒”中药在不同患者体内暴露可能不同,预测需要注意的用药人群合理用药;通过分析正常人群患者的病理生理学特征、人口统计学信息等因素根据暴露量的变异程度合理指导特殊群体(儿童、老人、肝肾功能不全人群)的给药方案;同时,对于没有剂量相关的毒性中药以及长期使用产生不良反应的中药,可以通过 PPK-PPD 模型寻找易感人群,找到产生不良反应的潜在因素,在此基础上应用模型来预测给药后可能产生的变化,指导毒性中药的合理用药。

2.3 PBPK 模型

PBPK 模型是整合人体解剖生理学、药物物理化学和生物化学性质,并整合外源物质的理化性质,通过收集药物在体外和体内各组织及血液中的吸收、分布、代谢和排泄 (absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME) 的相关数据,对化

合物在生物体内的动力学过程进行模拟与预测^[36]。PBPK 模型中,机体的不同组织或器官被分割成若干个由血液供应链接的房室,通过简化药物在各房室的 ADME 过程,列出质量平衡微分方程来描述药物在体内的物理、化学过程及其对生物体的影响,可以在体外预测体内、在不同动物物种之间进行比较并外推至特定人群^[37-38]。PBPK 模型与药效学模型相结合,目前已成为预测药物在机体的分布^[39]、疗效^[40]和毒害物质风险评估^[41]的有效工具。

PBPK 模型可以分为整体 PBPK 模型和部分 PBPK 模型 2 类。整体 PBPK 模型将机体的各组织器官作为一个整体的模型结构;部分 PBPK 模型将生物体具体的某一组织器官作为研究的模型结构,如胃肠道模型、肝脏模型等。PBPK 模型常用的一些软件有 Matlab、GastroPlus、PK-Sim、Simcyp Simulator、ACSL、Berkeley Madonn 等。PBPK 模型的建立需要一些参数,包括基于物质(药物或毒害物质)的理化特征参数和药动学参数以及基于机体的生理参数。物质理化参数有吸收速率、最大代谢速率、组织扩散系数、转运体活性参数等,这类参数一般由实验获得。机体生理参数有体质量、心输出量、组织灌注速率、分输出量等。确认了模型结构和参数之后,就为每个房室列出质量平衡微分方程,利用计算机软件求解。

PBPK 模型可以用于预测药物在不同患者群体中的药动学行为,与正常人比较外推至特殊群体,指导特殊群体的合理给药剂量。如 Rasool 等^[42]采用整体 PBPK 模型,基于健康人的参数构建模型后根据肝硬化患者的生理病理变化修改系统参数,与肝硬化 C 级患者临床卡维地洛用药实验数据比较评估后将其用于预测肝硬化 A、B 人群的卡维地洛药动学数据,并与健康人数据比较后得出卡维地洛在肝硬化患者中给药剂量需要减少的实验结论,在 A、B、C 不同等级的肝硬化人群中卡维地洛给药量减少到 9.375、4.68、2.34 mg。另外, PBPK 模型在中药中的应用,如 Fan 等^[43]研究五酯胶囊与环孢素 A 联合给药降低环孢素 A 肝毒性,二者有一定相互作用,通过分别建立五酯胶囊主要成分(schisandrin A 和 schisantherin A)和环孢素 A 的 PBPK 模型并验证,优化后的 PBPK 模型可用于估算五酯胶囊主要成分与环孢素 A 之间潜在的药物相互作用,可以用于指导临床中五酯胶囊与环孢素 A 的联合用药。结果表明五酯胶囊主要成分对环孢素 A 有抑制代谢的

作用,并且 schisantherin A 对环孢素 A 的抑制作用大于 schisandrin A,可以用于指导临床中五酯胶囊与环孢素 A 的联合用药。PBPK 模型用于中药用药风险评估推导安全剂量,通过 PBPK 模型的物种间剂量外推以及预测中药在特殊人群中的药动学变化和体内剂量变化等具有潜在应用价值。将 PBPK 模型应用到中药定量毒理学研究中,挖掘不同人群“有毒”中药的药动学行为,指导“有毒”中药的合理给药剂量。

2.4 暴露-反应模型

暴露(exposure)是指通过药物使用剂量、药时曲线和相关非房室模型参数;反应(response)是指药物对机体的作用,主要为药物有效和安全 2 个方面的测量^[44]。暴露-反应(exposure-response, E-R)模型可以阐明药物的体内代谢过程,对中药的安全性和有效性进行探索,从而在一定程度上也可以对中药临床剂量进行指导。

E-R 模型相较于 PK-PD 模型有所不同,主要区别于暴露量是总和变量,反应量一般指临床终点,一般设置为某个指标治疗终点相对基线的值;E-R 分析的主要是时间、联合用药或安慰剂效应导致的影响;E-R 模型采用简单的回归分析。相对于 PK-PD 模型来说,E-R 模型对于数据要求较低,使用的范围更广,主要需要测量出能够反映暴露量的参数,再结合有效性和安全性指标进行建模。E-R 模型可以分成 4 个主要部分:根据实验目的建立假设、设计实验方案、分析实验数据和得出结论。E-R 分析方法的选择需要针对待解决问题,基本上有是否有疗效、疗效是否随剂量而增加、E-R 关系的特点以及剂量改变产生的预期效果。E-R 模型不但可以为后期的实验设计提供剂量选择,而且其设计根据试验目的定制,更具有前瞻性。

E-R 模型主要用于研究药物成分暴露与药效关系,药物入血成分或到达靶器官的成分(暴露)与药效或毒性(反应)之间的关系。E-R 模型在中药中也有应用,如汪沉等^[45]通过 E-R 模型研究青蛾丸的给药方案,基于青蛾丸临床上的更年期综合征患者给药的实验数据进行 E-R 模型,选择青蛾丸中的有效药物补骨脂的 14 种成分(暴露),24 h 潮热次数相对基线的下降率(反应),建立模型并将体质量、疗程、剂量等因素作为模型的协变量。通过模型得出青蛾丸疗效和体质量负相关,与每日给药次数以及疗程正相关;青蛾丸给药 12 周以上才能达到与

雌激素相同疗效。应用 E-R 模型可以预测中药给药方案和用药影响因素,指导临床精准用药。将 E-R 模型用于有毒中药,在明确中药毒性(暴露)基础上,分析暴露成分在机体内 E-R 关系可能影响的因素。中药是多成分的复杂体,进入人体后成分与成分之间可能会相互影响,用暴露量描述中药用量与效应(效、毒)关系更加科学,在临床应用中有针对性地调整用药剂量,提高用药水平,尽可能避免或减少中药不良反应的发生。由于有毒中药多成分、多靶点的特点,在确定暴露与反应所对应时,往往无法明确暴露成分,其次是中药有些成分含量较低,血药浓度测定存在一定误差,会降低模型可靠性。对于“有毒”中药而言,建立 E-R 模型可能提供一种新的研究思路。

2.5 基于模型的荟萃分析(model-based meta-analysis, MBMA)

MBMA 结合了不同来源的数据(临床前和临床等)和不同方面的数据(如靶标与机制、PK 和 PD、疾病、适应证、人群、药效指标、安全性指标等)[46-47]。MBMA 设计主要包括研究计划、数据采集与处理、数据分析以及结果分析报告。其中数据采集与处理包括数据来源的确定和数据的纳入与排除标准,定义主要的数据提取字段,不同指标和单位之间的汇总方法,缺失数据填补方法、异常数据的排除方法。数据分析主要是模型选择、建立、验证、评价,常用的分析软件为 NONMEM。

基于现有数据,MBMA 可以挖掘 PK-PD 潜在的影响因素,可以为临床方案制定、药物研发决策和疗效指标比较等提供大量有价值的信息。吴蕾等[48]基于 MBMA 评价他汀类药物对创伤性颅脑损伤患者病死率以及预后的影响,检索现有的文献获取临床随机对照研究,与对照组相比可明显降低病死率并改善预后;曹思旻等[49]通过荟萃分析比较仑伐替尼与索拉非尼在晚期肝细胞癌患者中的临床疗效,通过对比分析得出在晚期肝细胞癌患者中仑伐替尼可以延长患者无进展生存期和客观缓解率。MBMA 可以用于挖掘临床上的用药信息,通过整合已有临床真实世界的用药数据,对药物临床疗效特征与其他药物对比,为临床用药提供科学依据。MBMA 也存在一定局限性,如纳入研究分析的数据大多为临床回顾分析,可能存在数据不足、样本量小的问题,实验结果需要更多临床数据来验证。MBMA 可分析“有毒”中药的临床用药、与化学药联合用药是否会

提高疗效,或与其他药物比较用药疗效。对“有毒”中药与其他药物进行安全性和有效性比较,为临床用药提供依据。

2.6 定量构效/毒性关系模型

定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)模型以及定量结构-毒性关系(quantitative structure-toxicity relationship, QSTR)模型广泛应用于药物开发、毒理学等领域[50-51]。QSAR、QSTR 模型是使用数学模型来描述分子结构、化合物的生理活性以及毒性关系,对已知活性的化合物建立模型,找到分子结构与活性或毒性之间的定量关系,由此可以预测结构类似的其他化合物的生物活性和潜在毒性[52-55]。

其中建立模型的步骤主要包括:(1)确定分子结构描述符;(2)确定化合物及其生物活性;(3)建立化合物与活性的定量关系模型;(4)对建立的模型进行验证。其中需要注意的是生物活性参数的选择以及生物活性数据的可靠性等问题。一般化合物的生物活性主要包括化合物对生物产生的毒性如急性毒性、亚急性毒性等;其次是化合物的物理化学参数,如疏水性参数、沸点、水解速率常数、生物降解速率常数等。

QSAR/QSTR 模型是研究描述化合物的构效、毒性关系的模型,中药中的化学成分多样且复杂,利用中药中化学成分的结构与生物活性的关系为临床用药提供科学指导。QSAR 模型已经应用于天然化学成分的毒性预测,如 Arvidson 等[56]用计算模型预测了 6 个天然成分的毒性,模型预测结果与实验毒性数据有较好一致性。同理,中药也可使用 QSAR/QSTR 模型,通过 QSAR/QSTR 模型早期预测中药可能的毒性成分、中药成分毒性的构效关系。李雅秋等[57]构建用于预测心脏毒性的 QSAR 模型,用于中药化学成分潜在心脏毒性的预测,并用已知 29 种毒性成分验证达到 83% 的预测准确率。如高雅等[58]建立了中药成分 QSAR 预测数据库,预测中药成分的多个毒性终点。QSAR/QSTR 模型的构建使中药定量毒理学可以用于中药毒性成分预测,其结果可以用于指导下一步实验设计并展开进一步研究。构建中药的 QSAR/QSTR 模型仍需更多的中药单一成分的毒性研究,目前用于中药成分毒性预测的 QSAR/QSTR 模型是基于合成药物的数据构建,相信随着中药毒性的研究越来越多,未来中药 QSAR/QSTR 模型会不断完善。

3 结语与展望

将这些模型应用在中药毒性研究中,根据研究目的不同,可以应用不同的模型来模拟预测。(1)PK-PD 模型可以通过人体、动物或细胞等实验来阐明毒性中药时间-血药浓度-效应(效/毒)之间的关系;(2)PPK-PPD 模型可以用于模拟预测评估个体间及个体内的差异,找到毒性中药用药人群中可能的易感人群;(3)PBPK 模型可以对毒性中药进行整体的风险评估,外推毒性中药在特殊群体中的药动学变化及指导合理用药;(4)E-R 模型可以用于毒性中药入学成分(暴露)与毒性反应之间的关系;(5)通过对毒性中药不同来源的文献数据进行荟萃分析,筛选整合数据后进一步挖掘毒性中药用药潜在影响因素,指导临床方案制定;(6)对特定毒性中药的毒性成分建立 QSAR 模型,找到分子结构与活性或毒性之间的定量关系,由此预测其他类似结构化合物的潜在毒性。通过这些模型更好地了解认识中药与机体的相互关系,充分利用现有的数据,以及不断产生的数据,进行整合分析,为中药临床用药决策提供科学依据。

中药定量毒理学研究策略还需要在以下几个方面进行摸索:寻找毒性成分以及毒性靶点,摸清这些毒性成分是加和、合并或是拮抗的毒作用模式,在此基础上进一步建立模型,为有毒中药临床提供更多科学依据;进一步探索多组分的模型与算法,因为中药本身物质成分复杂,有着“多成分、多靶点”的特征,单一成分指标的研究并不能很好地表达中药的作用,参照现有的模型建立适合中药的多组分模型;中药产生不良反应是多方面的,如何收集分析来源复杂的数据,以及数据的可靠性有一定的挑战性,还需要一套行之有效的标准;对于需要临床前以及临床的毒理数据不断丰富和深入,对“有毒”中药制定合理应用的“量”,使针对不同患者的有毒中药的精准用药成为可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈婧,王文清,施春阳,等.新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中医药防治的思考[J].中草药,2020,51(5):1106-1112.
- [2] 马光顺,王玉学,文洁贤.基于中医药防治疫病思想及其现代实践试论中医药文化自信[J].广州中医药大学学报,2021,38(9):2042-2048.
- [3] 范欣生,段金彪,华浩明,等.基于古今文献和临床分析的中药配伍禁忌研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):574-578.
- [4] 高方圆,袁伯俊,马秀娟,等.中药毒代动力学研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(21):2448-2452.
- [5] Liu C X, Zhang C N, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110073.
- [6] Tinggi U, Sadler R, Ng J, *et al.* Bioavailability study of arsenic and mercury in traditional Chinese medicines (TCM) using an animal model after a single dose exposure [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 76: 51-56.
- [7] 焦正,李新刚,尚德为,等.模型引导的精准用药:中国专家共识(2021版)[J].中国临床药理学与治疗学,2021,26(11):1215-1228.
- [8] 杨迪虹,王琛瑀,方罗,等.定量系统药理学在抗肿瘤药物研究中的进展[J].药学报,2022,57(6):1726-1733.
- [9] Azer K, Kaddi C D, Barrett J S, *et al.* History and future perspectives on the discipline of quantitative systems pharmacology modeling and its applications [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 637999.
- [10] 楚尧娟,陈娟娟,乔高星,等.定量药理学研究文献的可视化分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(16):1714-1719.
- [11] Li Y B, Deng H Y, Ju L, *et al.* Screening and validation for plasma biomarkers of nephrotoxicity based on metabolomics in male rats [J]. *Toxicol Res*, 2015, 5(1): 259-267.
- [12] 郭雪君,谷彩云,许妍妍,等.肾毒性小分子代谢标志物在5种中药毒性评价的适用性研究[J].药物评价研究,2017,40(4):472-478.
- [13] Gao Y, Liang A H, Fan X H, *et al.* Safety research in traditional Chinese medicine: Methods, applications, and outlook [J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 76-82.
- [14] 段敬怡,许妍妍,王玉明,等.基于有害结局路径的中药毒性进程动态机制研究思路[J].中国药理学与毒理学杂志,2020,34(1):58-63.
- [15] 苏布达,李晓萌,刘慧,等.生理药代动力学模型用于中药风险评估的思考及认识[J].中草药,2022,53(15):4593-4603.
- [16] 牛志广,臧雪.生理药代动力学模型及其在健康风险评估中的应用研究进展[J].安全与环境学报,2015,15(6):30-34.
- [17] 李认书,朱永宏,孙鹤.基于模型的药物研发[J].中草药,2011,42(1):176-179.
- [18] Rayner C R, Smith P F, Andes D, *et al.* Model-informed

- drug development for anti-infectives: State of the art and future [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(4): 867-891.
- [19] Wicha S G, Mårtson A G, Nielsen E I, *et al.* From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(4): 928-941.
- [20] Helmlinger G, Sokolov V, Peskov K, *et al.* Quantitative systems pharmacology: An exemplar model-building workflow with applications in cardiovascular, metabolic, and oncology drug development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(6): 380-395.
- [21] 曾洁, 王素军, 杨本坤, 等. PK-PD 模型的研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(4): 461-465.
- [22] 张敏, 方平飞. 药动学-药效学模型在临床合理用药的应用价值分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 881-884.
- [23] 张忠亮, 李强, 杜思邈, 等. 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 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 121-127.
- [24] Cheng D, Li W J, Wang L J, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and PKPD modeling of curcumin in regulating antioxidant and epigenetic gene expression in healthy human volunteers [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(5): 1881-1889.
- [25] 周惠芬, 何昱, 张宇燕, 等. 川芎和黄芪有效部位组合给药后川芎嗪在脑缺血再灌注大鼠体内的 PK-PD 结合研究 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3463-3468.
- [26] 潘洁, 王昌权, 李奎, 等. 基于大鼠类风湿性关节炎模型建立黑骨藤的 PK-PD 模型 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5194-5200.
- [27] 谭兰芳, 陈超, 樊旭蕾, 等. 基于 PK-PD 模型评价脑脉通保护神经细胞的药效物质研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2588-2593.
- [28] 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.
- [29] 高月. 有毒中药的毒效关系研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 655-656.
- [30] 郭仙忠, 王长连. 群体药动学/药效学原理及应用 [J]. 海峡药学, 2010, 22(7): 14-18.
- [31] Lu T, Zhu X, Xu S S, *et al.* Dosage optimization based on population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Chinese patients with nephrotic syndrome [J]. *Pharm Res*, 2019, 36(3): 45.
- [32] Marçon F, Guittet C, Manso M A, *et al.* Population pharmacokinetic evaluation of ADV6209, an innovative oral solution of midazolam containing cyclodextrin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 114: 46-54.
- [33] Kos M K, Miksić M, Jovanović M, *et al.* Maturation of midazolam clearance in critically ill children with severe bronchiolitis: A population pharmacokinetic analysis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 141: 105095.
- [34] 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.
- [35] 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: 826.
- [36] 王迪, 张娟, 李睿, 等. 生理药代动力学软件模拟技术在药物研发和评价中的应用 [J]. 药学研究, 2022, 41(3): 195-201.
- [37] 孙琦, 李晓冰, 何晓静, 等. 生理药动学模型的研究与应用进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(4): 280-284.
- [38] 程钰洁, 张心玉, 陈西敬, 等. 生理药代动力学模型在肝功能不全人群中的建立与应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1309-1319.
- [39] Missel P J, Sarangapani R. Physiologically based ocular pharmacokinetic modeling using computational methods [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1551-1563.
- [40] Glassman P M, Balthasar J P. Physiologically-based modeling of monoclonal antibody pharmacokinetics in drug discovery and development [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 34(1): 3-13.
- [41] Chou W C, Lin Z M. Probabilistic human health risk assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) by integrating *in vitro*, *in vivo* toxicity, and human epidemiological studies using a Bayesian-based dose-response assessment coupled with physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach [J]. *Environ Int*, 2020, 137: 105581.
- [42] Rasool M F, Khalil F, Læer S. Optimizing the clinical use of carvedilol in liver cirrhosis using a physiologically based pharmacokinetic modeling approach [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(3): 383-396.
- [43] Fan J J, Chen L, Lu X Q, *et al.* The pharmacokinetic prediction of cyclosporin A after coadministration with Wuzhi capsule [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(6): 247.
- [44] 尹芳, 黄继汉, 杨娟, 等. 药物暴露-反应研究的临床设计与评价 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(9): 1025-1029.
- [45] 汪沉, 郑青山. 青蛾丸在更年期综合征患者中的暴露反应模型 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(4):

- 428-433.
- [46] 汪沉, 李禄金, 杨娟, 等. 基于模型的 Meta 分析方法及评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(7): 847-850.
- [47] Upreti V V, Venkatakrishnan K. Model-based meta-analysis: Optimizing research, development, and utilization of therapeutics using the totality of evidence [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(5): 981-992.
- [48] 吴蕾, 张少兰, 李浩诣, 等. 他汀类药物对创伤性颅脑损伤患者病死率及神经功能预后影响的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(11): 813-820.
- [49] 曹思旸, 刘霞, 朱丽璋, 等. 吲哚菁绿联合亚甲蓝在早期乳腺癌前哨淋巴结活检中应用的荟萃分析 [J]. 临床外科杂志, 2022, 30(3): 239-243.
- [50] Vilar S, Cozza G, Moro S. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): Application of QSAR and molecular docking to drug discovery [J]. *Curr Top Med Chem*, 2008, 8(18): 1555-1572.
- [51] 郑子廷, 闫赛红, 查金苗. 有机磷类化合物大鼠急性毒性 QSAR 模型构建与毒性机制研究 [J]. 生态毒理学报, 2022, 17(1): 150-159.
- [52] Bloomingdale P, Housand C, Apgar J F, *et al.* Quantitative systems toxicology [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2017, 4: 79-87.
- [53] 朱永亮, 叶祖光. 计算毒理学与中药毒性预测的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(24): 2424-2429.
- [54] Deeb O, Goodarzi M. In silico quantitative structure toxicity relationship of chemical compounds: Some case studies [J]. *Curr Drug Saf*, 2012, 7(4): 289-297.
- [55] Funar-Timofei S, Ionescu D, Suzuki T. A tentative quantitative structure-toxicity relationship study of benzodiazepine drugs [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(1): 184-200.
- [56] Arvidson K B, Valerio L G, Diaz M, *et al.* In silico toxicological screening of natural products [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2008, 18(2/3): 229-242.
- [57] 李雅秋, 王旗. 构建用于预测中药化学成分心脏毒性的定量构效关系模型 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2017, 49(3): 551-556.
- [58] 高雅, 姚碧云, 周宗灿. QSAR 方法预测中草药重要成分毒性的初步评价 [J]. 毒理学杂志, 2016, 30(5): 342-345.

[责任编辑 崔艳丽]