

药动学-药效学 (PK-PD) 模型的研究方法及在中药领域中的优势与应用

黄丽平^{1,2,3}, 刘思佳^{3#}, 姚雅琦³, 李遇伯^{3*}, 蔡 挺^{1,2*}

1. 中国科学院大学宁波华美医院, 浙江 宁波 315010

2. 中国科学院大学宁波生命与健康产业研究院, 浙江 宁波 315010

3. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘 要: 药动学-药效学 (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD) 模型旨在研究药物体内过程的动态变化规律和药物对机体的作用及规律, 定量反映药效-剂量关系, 客观分析时间-药物浓度-效应三维关系, 对于预测给药剂量、时间与中药安全性评价有重要意义。随着 PK 和 PD 的不断发展, PK-PD 模型应用越来越广泛, 但在中药研究中应用仍相对较少, 为了更好地发掘我国中药资源宝库, 对 PK-PD 模型在中药领域中的优势与应用等进行综述, 以期对临床安全用药及相关研究提供参考。

关键词: PK-PD 模型; 药动学; 药效学; 药物浓度; 安全用药

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)02-0367-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.003

Research methods of pharmacokinetic-pharmacodynamics (PK-PD) model and its advantages and application in traditional Chinese medicines

HUANG Li-ping^{1,2,3}, LIU Si-jia³, YAO Ya-qi³, LI Yu-bo³, CAI Ting^{1,2}

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

2. Ningbo Institute of Life and Health Industry, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China

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

Abstract: Pharmacokinetic-pharmacodynamics (PK-PD) model aims to study the dynamic change law of the drug *in vivo* process and the effect and law of the drug on the body, quantitatively reflect the effect and dose relationship, and to objectively analyze the three-dimensional relationship of time-drug concentration-effect. It has great significance for predicting the dose and time of the administration and to evaluate the safety of traditional Chinese medicine (TCM). With the continuous development of PK and PD, PK-PD model has become more and more widely used, but it is still relatively less used in the research of TCM. In order to better explore the treasure house of traditional Chinese medicine resources in China, the advantages and applications of PK-PD model in the field of TCM were reviewed in this paper, in order to provide prospective reference for clinically safe medication and related researches.

Key words: PK-PD model; pharmacokinetics; pharmacodynamics; drug concentration; safe medication

药物代谢动力学又称药动学 (pharmacokinetic, PK), 是一门借助动力学原理, 用数学模型定量分析药物在机体内吸收、分布、代谢和排泄 (absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME) 量变规律的学科。药物效应动力学又称药效学 (pharmacodynamic, PD), 着重表现效应-药物浓度

之间的关系, 探讨药物的作用及机制。1979 年, Sheiner 等^[1]首次提出药动学-药效学 (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD) 结合模型, 该模型假设有一个效应室, 调整其动力学以反映药效的时间动力学, 从整体和动态的角度揭示药物与机体之间的作用机制, 探讨药物浓度-时间-效应三维关系^[2]。

收稿日期: 2022-10-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家自然科学基金资助项目 (82204760)

作者简介: 黄丽平 (1999—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药学研究工作。E-mail: huangliping08@163.com

*通信作者: 李遇伯, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事代谢组学及毒性评价研究。Tel: (022)59591974 E-mail: yuboli1@163.com

蔡 挺, 主任医师, 主要从事中药合理用药研究。E-mail: caiting@ucas.ac.cn

#共同第一作者: 刘思佳 (1999—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药学研究工作。E-mail: liusijia036@163.com

PK-PD 模型是药物开发过程中疗效和安全性评估的重要工具^[3]。如用于评价筛选药物, 保证临床合理用药; 为新剂型开发提供帮助; 进行安全性、不良反应的评价; 预测临床疗效; 评价筛选药物的配伍; 筛选活性成分; 联合用药评估; 新药临床模拟试验以及指导个体化给药, 此外, PK-PD 结合模型也逐渐用于兽用抗菌药物的研究, 优化病患的给药方案, 从而降低毒性并减少耐药性的发生率^[4-5]。

1 PK-PD 模型的研究方法

1.1 基础模型

常见的 PK 模型有房室模型和非房室模型, 在 PK 稳态条件下可用经典 PD 模型进行描述, 可将 PK-PD 的模型分为 5 类^[6-10]: 线性模型、对数线性模型、最

大效应 ($E_{\max}$) 模型、Sigmoid $E_{\max}$ 模型及 β -函数模型, 每种模型均具有各自特点和优势, 具体见表 1。

1.2 连接模式

非稳态条件下需要用更为复杂的 PK-PD 结合模型连接并解释其关系, PK-PD 模型可分为以下 4 种: 直接连接与间接连接、直接效应与间接效应、软连接与硬连接及时间相关和非时间相关模型^[22-23]。直接连接是指药物效应与作用部位浓度存在平衡关系, 效应峰值与血药浓度最大值同时出现, 无时间滞后性, 因此可将血药浓度作为描述药物效应的输入函数^[24]。间接连接指作用部位药物浓度与血药浓度无法立刻达到平衡状态, 效应峰值滞后于血药浓度峰值, 二者无直接相关性, 存在明显滞后^[25]。

表 1 PK-PD 的模型、公式、特点及用途

Table 1 Models, formulas, features and uses of PK-PD

模型	公式	特点	用途	文献
线性模型	$E=b \times C+E_0$	优点: 模型简单, 参数易推导 缺点: 多数情况下不能真实反映 PK-PD 之间的关系	能够预测 $E_{\max}$ 20%~80% 的药物效应	11-13
对数线性模型	$E=a \times \lg C+E_0$	优点: 在统计检验等方面具有独特优势; 缺点: 模型包含的变量个数不能太多	统计检验较多的模型	14
$E_{\max}$ 模型	$E=E_{\max} \times C/(EC_{50}+C)$	药物浓度增加达极限水平时, 效应增加较慢, 可反映效应室对药物的敏感度	适于药效随浓度呈饱和曲线增加, 如药物与受体间相互作用的研究	15-16
Sigmoid $E_{\max}$ 模型	$E=E_{\max} \times C/(EC_{50}+C)+E_0$	研究中使用最多	应用广泛	17-21
β -函数模型	$E=X^r(1-X)^s/g$	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	用来描述一个凸形的 Ce-E 曲线	1

E -效应程度 C -药物浓度 a 、 b -斜率 E_0 -给药前效应值 $E_{\max}$ -最大效应 EC_{50} -半最大效应浓度 C_e -效应室浓度 r 、 s 、 g -待估计参数

E -degree of effect C -drug concentration a 、 b -slope E_0 -pre-administration effect value $E_{\max}$ -maximum effect EC_{50} -concentration for 50% of maximal effect C_e -effect compartment concentration r , s and g -parameter to be estimated

药物在效应室立即产生效应, 与作用部位浓度呈直接相关性, 则为直接效应^[26]。间接效应指药物到达作用部位不会立即产生效应, 需通过某些内源性物质或激活或抑制等间接作用机制发挥作用, 存在明显的滞后, 这种滞后是由于药物作用机制本身而非转运过程所导致^[27]。二者是根据药物进入体内后产生的药效与作用部位浓度是否相关进行区分^[28]。在药物研究中需根据具体药物作用机制选择合适的 PK-PD 模型软连接是用浓度和效应数据联系 PK 和 PD。硬连接是基于药物作用机制, 借助 PK 数据和酶、受体等体外亲和实验结果将 PK 和 PD 联系起来, 可用于新化合物体内活性的预测。二者根据建

立 PK-PD 模型所采用的数据信息进行区分。

时间非相关性指药物效应的变化只与效应室浓度的变化有关, PD 参数恒定, 不随时间改变, 多数药物符合此模型。时间相关性指药物效应与作用部位药物浓度无关, PD 参数随时间发生变化, 具有时间相关性, 即使效应室浓度未改变, 但效应强度仍发生变化^[29]。

1.3 研究方法

几千年来, 中药被广泛用于治疗各种疾病, 然而它们的治疗机制尚未阐明, 协同 PK 和 PD 对中药作用机制的探究很有帮助^[30]。尽管 PK-PD 模型在化学药物中的应用较多, 然而针对中药复杂体系,

定量研究药物体内过程与效应的动态变化规律有一定困难, 可通过 PK 和 PD 的相关研究再进行 PK-PD 模型分析, 将剂量和效应相结合, 更有利于进行中药研究^[31]。

1.3.1 血药浓度法 该法以有效成分或指标成分的血药浓度和组织药物浓度为指标, 根据血药浓度-时间曲线, 计算 PK 参数。由于多数样品中药物浓度较低, 故对分析方法的灵敏度要求较高, 常采用光谱法、色谱法以及色谱和质谱联用技术等方法测定^[32]。

陆洋等^[33]采用气相色谱-氢火焰离子检测器测定龙脑血药浓度, Kinetica 软件拟合药-时数据, 揭示挥发性成分龙脑的体内 PK 行为符合二室开放模型, 半衰期为 1 min, 说明其在体内的分布极快, 并认为其主要在脂肪、脑组织作用。胡小虎等^[34]采用超高效液相色谱-质谱法定量分析绞股蓝皂苷 A 血药浓度, DAS 软件对药-时变化规律进行非房室模型拟合, 提出绞股蓝皂苷 A 具有口服快速吸收、快速消除等 PK 特征。龚小红等^[35]采用高效液相色谱方法测定芦荟大黄素等成分的血药浓度, 利用 WinNonlin 软件建立与中药多组分特点相适应的大黄活性成分群的 PK-PD 模型。结果表明, 机体对大黄的吸收和分布与生理、病理状态无明显关系; 正常大鼠对大黄效应灵敏度比模型大鼠强, 分析机体对药物的灵敏度可能是大黄在正常和疾病状态下泻下作用表现出差异的潜在因素。

1.3.2 生物效应法 该法是以药效为指标, 在一定条件下通过效应变化推知药物体内存量随时间的变化, 包括药理效应法、毒理效应法、微生物法^[36]。药理效应法以药理效应为指标, 能定量表现出体内药物变化规律, 以药物的效应强度得出 PK 参数^[37]。不需考虑复杂的化学成分, 测得参数能更客观地体现复方中多种药物或成分的协同效应及体内动态变化规律^[38]。适用于有效成分不明确或难以检测成分的复方研究。毒理效应法结合了 PK 中多时间点测定血药浓度和动物急性死亡率测定蓄积性的原理, 通过时间-体存量-毒效的三维转换探究时效关系, 适用于药、毒效应均为同一成分或有效部位所产生的药材或复方^[39]。微生物法用于具有抗菌活性的中药测定, 但由于中药复方成分复杂, 故甚少使用。

1.3.3 血药浓度法与生物效应法相结合 研究中多将血药浓度法分别与药理效应法和药物累积法相结合, 应用 PK-PD 模型时, 利用同一含药血清, 按 2 种方法同时开展研究, 可避免因环境等多种因素对

实验结果造成的干扰, 寻找二者间的关联性, 准确衡量药物体内过程, 有利于全面分析各药味的主要有效成分与药效的关系。侯健等^[40]采用药理效应法以丙二醛为效应指标建立时间-剂量关系衡量淫羊藿总黄酮及其自组装胶束的 PK 过程; 采用血药浓度法测定淫羊藿苷和宝藿苷 I 形成胶束前后的生物利用度差异, 并使用 DAS 软件计算相关参数, 揭示羊脂油的增效机制。采用 2 种方法相结合的方式能够克服淫羊藿总黄酮成分复杂的问题, 体现中药整体观原则。肖凤霞等^[41]采用血药浓度法和毒理效应法结合的方式对四逆汤制剂中乌头生物碱进行分析, 得到乌头生物碱在大鼠体内的 PK 参数呈开放一房室模型, 该制剂在 0~6 h 内药-时曲线与体存量-时间曲线存在良好线性关系, 证明 2 种方法间具有较好的相关性。

2 PK-PD 模型在中药领域的应用

中药 PK-PD 模型研究遵循化学药物研究的思路和方法。由于中药化学成分极其复杂, 以单一或几种成分作为检测指标测得的 PK 参数较为片面, 因此近年来 PK-PD 模型广泛应用于中药研究, 更加准确地衡量药物的动力学行为和药理效应的变化过程。中药经验给药居多, 而具体哪些成分发挥药效、给药后与机体的相互作用如何、药物成分与治疗效用间的联系不是十分明确。PK-PD 模型能够更加完整的表现药物的体内 PK 过程, 定量分析剂量(浓度)、效应与时间三者的联系即反映致病原-人体-药物的三维关系, 在药物研发各个阶段与临床合理用药中发挥作用^[42-43]。有助于阐明中药及中药复方的成分与作用机制, 对后续研究具有借鉴意义^[44-45]。

2.1 在单体研究中的应用

中药单体是指中药中的单一活性成分, 其化学结构明确, 作用机制清晰, 具有多种药理活性, 如保肝、抗炎、抗氧化等^[46]。中药单体不但有传统中药疗效可观、毒性小、安全性高的优势, 且有化学药物结构明确的优点, 可为新药研发提供新策略。

对单体成分进行 PK-PD 研究, 可了解其体内过程、时间效应关系以及二者之间的联系, 揭示其作用机制^[47]。生物碱是最早被研究的植物药有效成分, PK-PD 模型也较为深入^[48]。如师少军等^[49]建立 PK-PD 模型探究蝙蝠葛碱在犬体内的 PK 和 PD 关系, 结果表明, 蝙蝠葛碱的药理作用与效应室浓度符合时间滞后性 Sigmoid E_{max} 模型, 在血浆与效应室即心肌组织和血管平滑肌组织之间存在平衡关

系。王丽等^[50]使用 Monolix 软件应用群体方法计算数据,选择 $E_{\max}$ 模型联结的二房室线性消除模型和高斯函数模型,发现黄连碱抑制内毒素发热大鼠的体温升高效果显著,提示改善生物利用度可能提高相关中药疗效。由此可见,PK-PD 模型建立了血药浓度、时间、药物效应三者之间的关系,应用于中药单体中可为提高中药疗效提供重要研究方向。

张雪等^[51]以代谢平衡模型为基础,使用参数 k 的变化情况替代药效指标,建立多靶点二房室 PK-PD 模型,通过各时间点丹酚酸 A 组对于对照组参数 k 的改善程度反映丹酚酸 A 的 PD 行为,从整体角度评价丹酚酸 A 对缺血性心衰的缓解和改善作用,同时为建立多靶点中药 PK-PD 模型提供新思路。

2.2 在复方研究中的应用

由 2 味或 2 味以上药味组成,明确规定加工和使用方法,针对病症发挥综合作用的方剂称为中药复方。中药用于临床治疗以中药复方为主,PK-PD 模型为阐明复方组方原理、提出安全用药策略以及提高复方制剂的质量奠定理论基础。有研究者认为随着检测技术和方法的发展,中药复方 PK 研究应着眼于对复方中多种有效成分的探讨^[32]。将复方中有效成分 PK-PD 模型研究与中医“证”的研究结合

起来,进一步探索两者的内在联系,同时完善以血药浓度为指标的 PK 和以生物效应为指标的 PD 的相关性应用,全面反映中药复方研究体系^[52]。

Wang 等^[53]结合网络药理学-代谢组学-PK-PD 逐步整合多系统筛选清燥救肺汤治疗急性肺损伤的质量标志物。该研究通过 PK-PD 模型最终筛选出与中药方剂治疗作用相关的质量标志物,由此可见 PK-PD 模型的结合是推动中医药现代化和科学化的有力工具。以研究单一成分为主的 PK-PD 模型是否适应中药复方特性是必须解答的问题,本文汇总了近 10 年已进行 PK-PD 结合模型的研究实例,从表 2 可以发现,现代研究多采用体内血药浓度法结合 PD 来建立 PK-PD 模型。

中药安全性问题制约着中药产业的蓬勃发展,基于 PK-PD 模型阐明“量-时-毒-效”关系,解析毒性作用规律,为中药的减毒增效提供新技术,是保障中药安全性的关键环节。定志小丸复方配伍前后 PK 行为发生了改变,可以看出复方中的单味中药远志单独使用时会导致急性肠胃中毒,而配伍后急性毒性得到缓解,且生物利用率无显著波动,说明配伍降低了中药的不良反应^[66]。龚小红^[67]基于中药配伍理论,采用 WinNonlin 软件建立效应室一房室

表 2 近 10 年中药复方 PK-PD 模型的研究实例

Table 2 Case studies of PK-PD model of traditional Chinese medicine compound in recent 10 years

复方或制剂	PK 指标	PD 指标	PK-PD 建立方法	文献
黄连解毒汤	黄芩苷、汉黄芩苷	血清抗氧化作用	Sigmoid $E_{\max}$ 模型	54-55
半夏泻心汤	黄芩苷、黄芩素、小檗碱和巴马汀	原癌基因受体酪氨酸激酶蛋白、 Ca^{2+} 和腺苷三磷酸酶水平	三房室-Sigmoid $E_{\max}$ PK-PD 模型、Winnonlin 软件	56
生脉注射液	人参皂苷 R_{g1} 和 R_{b1} 的浓度	NO 水平	二房室-Sigmoid $E_{\max}$ 模型	57
龙脉宁方	葛根素	超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、白细胞介素	二房室模型	58
清开灵注射液	黄芩苷、栀子苷	大鼠体温变化	二房室-Sigmoid $E_{\max}$ 模型	59
青娥丸方	京尼平苷酸、补骨脂素和异补骨脂素	成骨细胞增殖率	DAS 2.0 软件、 $Y=a+b \times \ln X$ 数学模型	60
脑脉通	大黄、葛根和川芎大部分单体	乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放量、NO 含量	SVM 算法	61
芪苈强心胶囊	黄芪甲苷、花萼苷 7-葡萄糖苷、芥子苷、人参皂苷 R_{g1} 等	血管紧张素 II 水平	$E_{\max}$ 模型	62
麻黄汤	麻黄碱的脑脊液浓度变化	氨基酸类神经递质含量	Winnonlin4.0.1 软件	63
辛芍组方	灯盏乙素、芍药苷	SOD、LDH	单房室开放模型、Winnonlin 6.4 软件	64
玉屏风	黄芪甲苷	脾细胞增殖率	$E_{\max}$ 模型	65

Sigmoid $E_{\max}$ 模型探讨大黄附子配伍减毒增效机制。PK-PD 结果从吸收和消除 2 个方面进行验证, 配伍能够在增强大黄泻下作用的同时减缓毒性, 避免药物作用急猛, 保证大黄用药安全。

在保证中药安全性和有效性的基础上阐明量-效(毒)关系一直备受关注。袁海龙等^[68]提出基于 PK-PD 模型对“治疗窗”摸查法确定的最低起效浓度进行分析, 为中药尤其是有毒中药的日服次数的安全性研究提供新的思路和方法。该方法已应用于复方鳖甲软肝片、大黄和茵陈蒿汤合理服药次数的探讨^[69]。可见 PK-PD 模型对优化临床药物治疗方案有重要意义, 可预测药物可能发生的不良反应及有效剂量, 有助于提高临床药物治疗的安全性和有效性。对于治疗窗较窄、个体差异较大的药物, PK-PD 模型可以为合理用药提供参考, 特别是在治疗窗狭窄的抗肿瘤药物中应用居多^[70]。

2.3 应用于联合用药

中西药联合应用能够调节多个信号通路获得协同疗效, 是一个极复杂的药理学过程。利用 PK-PD 模型可以及时监测中西药联用后的体内代谢过程, 预防潜在风险, 完善中西药合理配伍。华法林、地高辛等治疗窗狭窄的药物, 与其他药物联用时, 药物之间的相互作用会改变药物的代谢途径和疗效, 可能引起不良反应, 甚至死亡。如华法林与银杏叶、大蒜合用会导致出血, 抗抑郁药与人参同时治疗抑郁症将会导致患者躁狂诱导, 三环抗抑郁药与育亨宾联合使用时会增加高血压风险^[71]。万嘉洋等^[72]通过 DASPK 软件建立了养阴通脑颗粒中主要有效部位的 PK-PD 模型, 该模型体现了有效成分在体内的动态变化与其效应之间的消长关系, 各模型均以效应室联接的有滞后现象的 Sigmoid $E_{\max}$ 模型拟合较优, 并考察了养阴通脑颗粒中主要有效部位总生物碱、总皂苷、总黄酮、总酚酸正交配伍后在脑缺血再灌注损伤大鼠体内的 PK 特征以及抗氧化作用的 PD 特性, 从 PK 和 PD 角度阐明药物抗脑缺血再灌注损伤的作用机制。由此可见, PK-PD 研究为联合用药的配方、剂量和安全性提供了前瞻性的参考, 为中药联合用药进一步机制研究提供新思路与方法, 同时为溶解度和渗透性较差的葛根素、皂苷类研究提供新方法。

3 结语与展望

与成分单一的化学药物不同, 中药成分复杂, 作用靶点、途径多, 尤其是中药复方各有效成分或

协同或拮抗生效, 若只以单成分的 PK 特征来反映整体过程过于片面^[73]。PK-PD 模型作为揭示药物浓度-时间-效应三维关系的有效工具, 效果明确, 过程清晰, 易确定效应物质基础, 则为阐明中药作用机制、优化药物剂型提供参考, 为毒性中药的减毒增效研究提供重要手段。然而 PK-PD 模型研究也带来了诸多挑战, 如 PK-PD 建模困难、复杂, 数据整合困难, 耗费成本较高, 但应用范围较窄, 仅适用于不良反应较重、使用规范性不高的药物, 以及特殊人群用药方案的调节与优化。建立 PK-PD 模型需要确定合适的效应指标, 常见的有替代指标、生物标志和临床结果, 其中临床结果难以量化, 又不易找到合适的替代指标来评价疗效。现阶段中药 PK-PD 研究限于正常个体, 更有意义的病理学和毒理学状态下的药效指标却较少^[74]。PK-PD 模型构建工作治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的开展较为困难, 它对仪器、分析方法、人员配备及电子计算手段要求均较高, 由于条件有限, 很多药物不能建立适宜的分析方法, 以及高素质工作人员及仪器操作者需要花时间配备, 许多医疗机构尚不具备开展条件, 给 TDM 的开展带来巨大困难。

如何根据中药及其复方的特性高效拟合 PK 参数和 PD 研究结果; 拟合方法具有哪些特点; 如何客观准确评价复方的 PK、PD 特征? 都是亟待突破的难关。因此, 应不断加强 PK-PD 结合模型与代谢组学、网络药理学、神经网络技术等现代生物学技术的联系, 形成充满活力和竞争力的中医药特色 PK-PD 研究体系^[75]。

此外, 群体药动学-群体药效学(population pharmacokinetics-population pharmacodynamics, PPK-PPD)研究越来越受国内外学者的重视, PPK-PPD 研究在临床试验模拟^[76]、剂量优化^[77]、药物经济学^[78]等方面均有应用。伴随着定量药理学模型的蓬勃发展, PK-PD 联合 PPK-PPD 研究将提供更加精细化模型, 进而深入阐明中药的作用机制和规律, 为中药现代化发展开辟新的天地^[79]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/

- pharmacodynamic (PK/PD) relationships: Concepts and perspectives [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(2): 176-185.
- [3] Breimer D D. PK/PD modelling and beyond: Impact on drug development [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(12): 2720-2722.
- [4] Ahmad I, Huang L L, Hao H H, *et al.* Application of PK/PD modeling in veterinary field: Dose optimization and drug resistance prediction [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5465678.
- [5] Rodríguez-Gascón A, Solinís M Á, Isla A. The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 833.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 吴芳, 张源, 张志荣. 药代动力学和药效学结合模型的研究进展 [J]. *国外医学: 药学分册*, 2004, 31(2): 103-108.
- [9] Yang Z Y, Wei W. Advance in pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2005, 21(8): 918-922.
- [10] 孙敏捷, 许颖. 药代动力学-药效学结合模型的研究进展及应用 [J]. *中国现代应用药理学*, 2010, 27(12): 1084-1089.
- [11] Valle M, Garrido M J, Pavón J M, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-*O*-desmethytramadol and (-)-*O*-desmethytramadol, in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 293(2): 646-653.
- [12] 杨昭毅, 魏伟. 药代动力学药效动力学结合模型研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(8): 918-922.
- [13] 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.
- [14] Henrich A, Juif P E, Dingemans J, *et al.* PK/PD modeling of a clazosentan thorough QT study with hysteresis in concentration-QT and RR-QT [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2021, 48(2): 213-224.
- [15] Ladebo L, Foster D J R, Abuhelwa A Y, *et al.* Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of liquid and controlled-release formulations of oxycodone in healthy volunteers [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(3): 263-276.
- [16] 刘佳丽. 逍遥散抗抑郁有效部位的 PK-PD 结合研究 [D]. 太原: 山西大学, 2014.
- [17] van Steeg T J, Freijer J, Danhof M, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of *S*-(-)-atenolol in rats: Reduction of isoprenaline-induced tachycardia as a continuous pharmacodynamic endpoint [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(3): 356-366.
- [18] Furuya A, Nozawa M, Gotoh J, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of TS-943, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) receptor antagonist, using a nonlinear mixed effect model in dogs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(7): 921-927.
- [19] Bhandari R, Paliwal J K, Kuhad A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling of effect of naringenin and its surface modified nanocarriers on associated and core behaviors of autism spectrum disorders (ASD) [J]. *Planta Med Int Open*, 2019, 6(2): e41-e49.
- [20] 黄芳, 陈渊成, 刘晓东. 板蓝根总生物碱中表告依春在发热大鼠体内的药代动力学-药效学结合模型研究 [J]. *中草药*, 2007, 38(10): 1514-1519.
- [21] 邵继征, 周莉玲, 周郁斌. 青藤碱在家兔体内药代-药效学结合研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24(6): 597-601.
- [22] 龚珏, 伍剑镌. 药代动力学-药效学模型在临床合理用药中的应用效果及作用机制研究 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(24): 172-174.
- [23] Meibohm B, Derendorf H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1997, 35(10): 401-413.
- [24] 吴彩霞, 彭小婉, 范卫东, 等. 美托洛尔和厄贝沙坦降压效应的药代动力学-药效学结合模型研究 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(12): 1990-1993.
- [25] 符珏. 药代动力学/药效学预测参数的定量分析在评价与优化哌拉西林钠舒巴坦钠抗铜绿假单胞菌感染方案中的作用 [J]. *中国药房*, 2016, 27(6): 777-780.
- [26] 任佳伟, 韩星, 李彦萍, 等. 应用生理药代动力学模型预测酮康唑和地拉韦啉对替格瑞洛药代动力学特征和药效学的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(24): 2552-2558.
- [27] 李清, 李江, 黄诗娅, 等. 吉祥草配伍余甘子不同提取物及其有效部位组合对 Lewis 肺癌小鼠模型的药效学比较 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(10): 18-21.
- [28] Yan Y, Ling L, Rui L, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison between glucophage and a generic metformin in a rat model [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2019, 28(02): 134-142.
- [29] Li J, Chen R, Yao Q Y, *et al.* Time-dependent pharmacokinetics of dexamethasone and its efficacy in human breast cancer xenograft mice: A semi-mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(3): 472-481.
- [30] Shi P Y, Lin X H, Yao H. A comprehensive review of recent

- studies on pharmacokinetics of traditional Chinese medicines (2014-2017) and perspectives [J]. *Drug Metab Rev*, 2018, 50(2): 161-192.
- [31] 李锐, 周莉玲, 魏敏. 中医方药血清 PK-PD 模型的探讨 [J]. 中药药理与临床, 1999, 15(4): 43-47.
- [32] 袁美燕, 吴虹. PK-PD 模型在中药药物代谢动力学中的应用 [J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(5): 86-88.
- [33] 陆洋, 杜守颖, 陈晓兰, 等. GC-FID 测定大鼠静脉注射新型醒脑静后脑的血药浓度及药动学研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2200-2202.
- [34] 胡小虎, 孙文军, 高昕, 等. 葛兰心宁软胶囊中绞股蓝皂苷 A 大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(7): 1066-1071.
- [35] 龚小红, 周忆梦, 郑立, 等. 大黄治疗阳虚便秘模型大鼠的整合 PK/PD 研究 [J]. 药科学报, 2018, 53(4): 561-566.
- [36] 周莉玲, 李锐, 魏敏, 等. 丁公藤注射液的药动学相关性研究 [J]. 中成药, 1999, 21(9): 439-443.
- [37] Smolen V F, Barile R G, Theophanous T G. Relationship between dose, effect, time, and biophase drug levels [J]. *J Pharm Sci*, 1972, 61(3): 467-470.
- [38] Yang X G, Peng B, Zhang G H, *et al.* Studies of the pharmacokinetics of paeoniflorin in two Jing-Zhi-Guan-Xin formulations after oral administration to beagle dogs [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 41(1): 320-324.
- [39] 钱佳, 郑琴, 陈新梅, 等. 药动/药效相关性进展及其在中药研究中的应用 [J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(1): 85-88.
- [40] 侯健, 李杰, 孙娥, 等. 以羊脂油制备淫羊藿黄酮自组装胶束对其生物利用度的增效作用研究 [J]. 中国药科学杂志, 2017, 52(9): 726-730.
- [41] 肖凤霞, 周莉玲, 李锐. 四逆汤制剂中乌头生物碱的药动学相关性研究 [J]. 中药材, 2005, 28(7): 587-588.
- [42] 王羽, 裴云萍. 以 PK/PD 参数探讨围手术期预防性应用抗菌药物的合理性 [J]. 药学与临床研究, 2016, 24(2): 172-174.
- [43] 汪小莉, 刘晓, 韩燕全, 等. 中药药效物质基础主要研究方法概述 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 941-947.
- [44] 柳晓泉, 陈渊成, 郝琨, 等. 药动学-药效学结合模型的研究进展及在新药研发中的应用 [J]. 中国药科大学学报, 2007(6): 481-488.
- [45] Ge Y L, Lu Y L, Yang M, *et al.* Decade research progress and development trend of complex prescription compatibility of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol*, 2012, 14(3): 1609-1614.
- [46] Zhou H L, Ma C, Wang C, *et al.* Research progress in use of traditional Chinese medicine monomer for treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 898: 173976.
- [47] 束云, 李连达. 药代动力学-药效动力学结合模型在中药研究中的应用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(11): 1405-1408.
- [48] 齐娜, 冯海萍, 徐勤, 等. 药动学-药效学结合模型在中药研究中的应用 [J]. 广西医学, 2014, 36(1): 82-84.
- [49] 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.
- [50] 王丽, 胡樱凡, 童东, 等. 黄连碱对内毒素发热大鼠解热作用的 PK-PD 研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(4): 552-556.
- [51] 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.
- [52] 张德芹. 中药复方药物动力学研究方法的探索 [J]. 天津中医学院学报, 2003, 22(4): 10-12.
- [53] Wang T Y, Lin S, Li H, *et al.* A stepwise integrated multi-system to screen quality markers of Chinese classic prescription Qingzao Jiufei Decoction on the treatment of acute lung injury by combining 'network pharmacology-metabolomics-PK/PD modeling' [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153313.
- [54] 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.
- [55] 朱华旭, 张新龙, 曾明飞, 等. 黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 546-551.
- [56] 罗太敏, 李晋奇, 杨戈, 等. 半夏泻心汤及其苦降药组促进胃肠动力的 PK-PD 研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 622-628.
- [57] 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.
- [58] 董林娟, 张文娟, 刘诗雨, 等. 龙脉宁方中葛根素在心肌缺血大鼠体内药动学-药效学相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1535-1540.
- [59] Zhang Z X, Qin L L, Peng L, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to study the antipyretic effect of Qingkailing Injection on pyrexia model rats [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 317.
- [60] 刘玲, 翁泽斌, 王恒, 等. 青娥丸方有效成分药动学-药效学相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4436-4441.
- [61] 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.
- [62] Zhang F G, Zhang Y, Li X F, *et al.* Research on Q-markers of Qiliqiangxin Capsule for chronic heart failure treatment

- based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 220-230.
- [63] 郑芳昊. 麻黄-桂枝药对配伍对麻黄碱引起的大鼠中枢神经系统毒副作用的保护机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [64] 巩仔鹏, 胡建春, 李梅, 等. 基于大鼠脑缺血再灌注损伤模型建立辛芍组方中灯盏乙素和芍药苷的 PK-PD 结合模型 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 74-78.
- [65] Song J, Li J, Jin Y, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of the major component astragaloside IV on the immunomodulatory effects of Yu-Ping-Feng Prescription [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 39(2): 103-110.
- [66] 孙宇飞. 基于 PK-PD 关联分析研究定志小丸治疗阿尔茨海默病的药效物质基础及作用机制 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
- [67] 龚小红. 基于整合药理学/药效学方法研究大黄附子配伍治疗阳虚便秘的增效减毒作用 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [68] 袁海龙, 肖小河. 基于 PD-PK 的中药日服次数合理性评价模式构建 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 417-419.
- [69] 吕俊兰. 基于 PD/PK 模型的中药日服用次数研究模式的探索 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [70] Barbolosi D, Iliadis A. Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: A simulation study using a PK-PD model [J]. *Comput Biol Med*, 2001, 31(3): 157-172.
- [71] Fugh-Berman A. Herb-drug interactions [J]. *Lancet*, 2000, 355(9198): 134-138.
- [72] 万嘉洋, 张洋洋, 何昱, 等. 基于药理学与药效学相关联的养阴通脑颗粒主要有效部位正交配伍研究 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 135-148.
- [73] 刘萍, 黄颖. 中药复方的药代动力学研究方法和存在的若干问题 [J]. 湖北中医学院学报, 2010, 12(6): 64-66.
- [74] 罗太敏, 李晋奇, 童荣生. 药代动力学-药效动力学结合模型在中药研究中的应用现状及展望 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 332-335.
- [75] Kamp J, van Velzen M, Aarts L, *et al.* Stereoselective ketamine effect on cardiac output: A population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling study in healthy volunteers [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(1): 23-31.
- [76] Zhou J, Leonowens C, Ivaturi V D, *et al.* Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for remimazolam in the induction and maintenance of general anesthesia in healthy subjects and in surgical subjects [J]. *J Clin Anesth*, 2020, 66: 109899.
- [77] Ma L, Xu C, Paccaly A, *et al.* Population pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of sarilumab using disease activity score 28-joint C-reactive protein and absolute neutrophil counts in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11): 1451-1466.
- [78] Pink J, Lane S, Hughes D A. Mechanism-based approach to the economic evaluation of pharmaceuticals: Pharmacokinetic/pharmacodynamic/pharmacoeconomic analysis of rituximab for follicular lymphoma [J]. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(5): 413-429.
- [79] 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(1): 1-10.

[责任编辑 崔艳丽]