

应用定量药理学模型开展中西药相互作用的研究进展

张露丹^{1,2}, 左旭锐¹, 刘凡琪¹, 刘小梅¹, 孙艳君^{1,2}, 高晟玮^{1,2}, 李自强¹, 吕春晓^{1*}, 黄宇虹^{1*}

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

2. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 近年来, 中药-化学药在临床实践中的联合应用非常广泛, 其药物相互作用不容忽视。为优化药物的合理使用、拓宽药物的应用范围, 定量药理学模型逐步被引入到药物相互作用的研究中, 该模型种类涵盖较广, 其中用于预测中药-化学药相互作用 (herb-drug interaction, HDI) 的模型主要包括药动学/药效学模型、群体药动学模型及生理药动学模型。通过对上述模型在 HDI 领域的应用进行概述, 提炼定量药理学模型在 HDI 研究中的主要思路与方法, 为中药和化学药的合理联用提供参考。

关键词: 定量药理学; 生理药动学模型; 群体药动学模型; 药动学/药效学模型; 中药-化学药相互作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-1799-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.003

Research progress on application of pharmacometrics model in traditional Chinese and western medicine interactions

ZHANG Ludan^{1,2}, ZUO Xurui¹, LIU Fanqi¹, LIU Xiaomei¹, SUN Yanjun^{1,2}, GAO Shengwei^{1,2}, LI Ziqiang¹, LYU Chunxiao¹, HUANG Yuhong¹

1. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

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

Abstract: In recent years, the combined application of traditional Chinese medicine-chemical drugs in clinical practice is very common, and the drug interaction cannot be ignored. In order to optimize rational use and broaden application scope of drugs, pharmacometrics models are gradually being introduced into drug-drug interaction study. There is a wide range of pharmacometrics models, mainly including the pharmacokinetic/pharmacodynamic models, population pharmacokinetics models and physiologically based pharmacokinetics models, usually used to predict herb-drug interaction (HDI). This article intends to summarize the application of these models in HDI and establish the research strategy of pharmacometrics models in HDI, with view to providing references for further clinical rational combination of herbs and drugs.

Key words: pharmacometrics; physiologically based pharmacokinetics model; population pharmacokinetics model; pharmacokinetic/pharmacodynamic model; herb-drug interaction

目前, 中西药联用已成为国内外临床治疗的重要手段, 中药-化学药相互作用 (herb-drug interaction, HDI) 研究具有一定临床意义, 正确认识 HDI 可有效避免不良反应/事件的发生。定量药理学是利用建模与模拟技术对药动学 (pharmacokinetics, PK)、药效学 (pharmacodynamics, PD)、机体功能、疾病机

制和试验进程等信息进行定量分析的新型交叉学科, 可以弥补传统 PK 研究方法的缺点^[1]。若定量药理学可以提前介入 HDI 研究, 全程参与设计和数据分析, 有利于加速研究进程和节约时间成本。本文总结了 PK/PD、群体 PK/PD (population PK/PD, PopPK/PD)、生理药动学 (physiologically based

收稿日期: 2023-09-01

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2022ZD051)

作者简介: 张露丹 (1994—), 女, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病中医药防治与中药临床药理。E-mail: 1311812604@qq.com

*通信作者: 吕春晓, 女, 副研究员, 从事临床药理及相关研究。E-mail: lvchunxiao1989@163.com

黄宇虹, 女, 研究员, 博士生导师, 从事临床药理与创新中药临床评价研究。E-mail: hyh101@126.com

pharmacokinetic model, PBPK) 3 类定量药理学模型在 HDI 研究中的应用, 有助于促进对建模机制的理解, 充分地挖掘中药和化学药的联用优势。

1 定量药理学模型在 DDI、HDI 研究中的作用

定量药理学常规的技术手段包括 PK/PD 模型、PopPK/PD 模型、PBPK 模型、定量系统药理学、基于模型的荟萃分析等^[2]。建模和模拟是定量药理学研究的 2 个重要环节。建模是利用已有的数据, 通过参数估算来构建数学模型; 模拟则是根据建立的模型进行内推和外推, 并对模型的稳健性进行评价和验证^[1]。

药物相互作用 (drug-drug Interaction, DDI) 是指一种药物的效应受到另一种药物的影响而发生变化的现象。DDI 环节主要包括 PD 和 PK 2 个方面, 其中, 临床上凸显的 DDI 问题主要表现在药动学方面^[3]。在基于 PK 的药物相互作用研究方面, HDI 基本借鉴了 DDI 的研究方法。然而, 与 DDI 研究不同的是, 在评估 HDI 时, 主要围绕中药对化学药的 PK 行为进行研究。这是由于中药是由多种成分组成的复杂体系, 不容易获得能表征其 PK 特性的所有成分的浓度变化。此外, 大多数化学药的药理成分及作用较为明确, 中药对化学药 PK 行为的变化更容易被阐明^[4]。

DDI 整体研究一般包括体外试验和临床试验 2 部分。由于无法通过临床试验获取所有可能的联合用药情形下的 DDI, 且开展临床试验可能会产生的高额费用和潜在风险, 因此通过建模与模拟的手段预测未知 DDI 的存在和程度显得尤为重要^[5]。利用定量药理学模型的模拟结果来豁免部分临床 DDI 试验的研发和申报策略已被广泛接受, 其在预测 DDI 的价值层面逐步被认可^[1,6]。在定量药理学模型设计层面, HDI 也基本借鉴了 DDI 的方法, 但相关应用研究仍然有限, 因此有必要对相关领域的已有研究成果进行汇总, 为中药与化学药的临床合理联用提供依据。

2 定量药理学模型在 HDI 研究中的应用

2.1 PK/PD 模型在 HDI 研究中的应用

通过构建 PK-PD 模型可以全面揭示药物在体内 PK 过程和与机体的作用机制, 从而深入探讨药物浓度-时间-效应三维关系^[7]。目前 PK/PD 模型在中药单体和复方研究领域应用广泛。Zhang 等^[8]以黄芩苷和栀子苷血药浓度作为 PK 指标, 大鼠直肠温度作为 PD 指标, 采用二房室-Sigmoid Emax 模型

构建了清开灵注射液解热作用的 PK/PD 模型, 探究清开灵注射液相关 PK 标志物的血浆浓度与解热效应间的关系。但是目前针对中药和化学药联用情况下的 PK/PD 模型研究报道甚少。因此, 完善 PK/PD 建模可及时监测中药-化学药联用后药物的体内代谢过程, 预防潜在的 HDI。

2.2 PopPK/PD 模型在 HDI 研究中的应用

2.2.1 PopPK 模型 PopPK 是通过数学模型来描述和估算一系列 PK 参数的分布特征, 在考虑个体间和个体内变异的基础上进行建模, 建模流程包括基础模型、协变量模型到最终模型, 采用自上而下的研究方法, 将经典的 PK 的房室模型与统计学原理相结合, 以研究某一群体存在的 PK/PD 变异因素, 并据此指导该群体的个体化用药策略^[9-10]。非线性混合效应模型 (nonlinear mixed effect model, NONMEN) 是目前最常用的 PopPK 参数计算方法^[9]。常用的模型验证方法有自举取样法、模型拟合优度图 (goodness of fit plots, GOFs)、模型预测诊断图 (visual predictive check, VPC)、正态预测分布误差法 (normalized predictive distribution error, NPDE) 等。

PopPK 模型在临床研究的各个阶段都具有重要作用。在临床前研究阶段, 通过 PopPK 可以实现 PK 参数从动物到人体的初步预测; 在临床试验及应用阶段, 通过 PopPK 可以全面考察影响患者 PK 行为的相关因素, 发现临床潜在的 HDI^[11]。现将 PopPK 模型在 HDI 研究中的应用总结如下。

Wang 等^[12]采用 NONMEN 法建立中国肾移植儿童的他克莫司 PopPK 模型, 评价了人口学特征、生化指标及合用药物对他克莫司 PK 行为的影响, 并将年龄、性别、体质量、血红蛋白水平、合用五酯胶囊等因素作为协变量进行考察。结果显示, 体质量、五酯胶囊和血红蛋白可显著影响他克莫司表观清除率 (apparent clearance, CL/F), 提示患儿在联合使用 2 种药物时, 需要密切关注他克莫司在体内的 PK 变化情况。Tian 等^[13]利用连翘提取物 (连翘酯苷) 与阿奇霉素联合给药后大鼠体内的 PK 数据, 采用非线性混合效应建模方法建立连翘酯苷 PopPK 模型。结果发现, 2 药合用后阿奇霉素可显著降低连翘酯苷的清除率, 增加其暴露量, 与其团队前期研究结果一致^[14], 提示较低剂量阿奇霉素即可使连翘酯苷达到满足抗菌活性的血浆暴露量。

2.2.2 PopPK/PD 模型 PopPK/PD 模型将 PopPK 与传统的 PK/PD 模型相结合, 以研究影响药物 PK

和 PD 的群体特征。Jiang 等^[15]通过 PopPK/PD 建模方法,分析了在健康受试者群体中贯叶连翘(圣约翰草)、人参、银杏叶、生姜对华法林抗凝作用的影响,并将体质量、身高、种族、年龄及 4 种中药作为协变量进行考察,使用一级吸收和消除的二房室模型描述华法林的 PK 数据,同时使用抑制 50%凝血酶原复合物的 S-华法林浓度作为 PD 数据进行 PK/PD 建模。结果显示,圣约翰草可显著增加 S-华法林的 CL/F,人参可适度增加 S-华法林的 CL/F,银杏和生姜均不影响 S-华法林的 PK 参数,且 4 种中药对华法林的 PD 均无直接影响,提示需要进一步研究圣约翰草和人参在华法林患者使用群体中的相互作用。

Lv 等^[16]通过采用非线性混合效应建模方法构建华法林、S-华法林和 R-华法林的 PopPK 及 S-华法林的 PK/PD 模型,通过向前纳入和向后排除法考察性别、年龄、体质量、生化指标、基因多态性及合用复方丹参滴丸等多种协变量对华法林 PK 参数及 PD 指标的影响。结果表明除了微粒体环氧化物水解酶基因亚型的人群在华法林和复方丹参滴丸合用时可能会产生不良后果,其余大多数患者中,复方丹参滴丸对华法林的 PK 和 PD 没有明显影响。

2.3 PBPK 模型在 HDI 研究中的应用

PBPK 模型是基于生理学、生化学及解剖学知识建立的,用来预测在人或动物体内药物吸收、分布、代谢、排泄(absorption、distribution、metabolism and excretion, ADME)特征的数学模型^[17]。常见的 PBPK 模型软件包括 Gastro Plus、Simcyp、Berkeley Madonna。建模流程包括房室选择、参数获取、模型验证及应用。PBPK 模型通常使用自下而上的研究方法,有助于理解药物在不同组织器官的代谢过程及影响因素、区分不同代谢酶或转运体介导的 DDI 过程,实现特殊人群的外推^[18]。目前 PBPK 模型已经被广泛应用于小分子化学药物 DDI 的研究,在 HDI 的研究领域中还未被广泛推广,现将 PBPK 模型在 HDI 研究中的应用总结如下。

2.3.1 PBPK 模型预测水飞蓟宾与化学药的相互作用 水飞蓟宾主要单体成分有水飞蓟素 A、B 及少量异构体,对急慢性肝炎、药物性肝损伤、早期肝硬化等肝损伤均具有一定的修复作用^[19]。水飞蓟宾是一种葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyl transferases, UGT)抑制剂,当与 UGT 的底物药一起使用时可能会导致潜在的药物相互作用。

Gufford 等^[20]通过构建 PBPK 模型预测水飞蓟宾和 UGT 底物雷洛昔芬相互作用的可能性和程度,使用 2 个建模平台(BerkeleyMadonna 和 SimCYP)建立水飞蓟素 A、B 和雷洛昔芬的健康志愿者 PBPK 模型,并开展单剂量随机交叉临床试验获得验证数据。PBPK 模型预测结果表明,2 药合用后雷洛昔芬的药时曲线下面积(area under the curve, AUC)和血浆达峰浓度(C_{max})最高可增加 30%,处于预定的无影响范围内(0.75~1.33)。提示水飞蓟宾虽然是 UGT 代谢抑制剂,但与雷洛昔芬合用后发生临床相互作用的风险很小。

Brantley 等^[21]同样采用 PBPK 模型预测水飞蓟宾与一系列药物的潜在相互作用。通过结合水飞蓟宾成分对代谢酶的体外抑制动力学参数等数据,开发了水飞蓟宾和细胞色素 P450 3A(cytochrome P450 3A, CYP3A)底物咪达唑仑、CYP2C9 探针底物华法林(R-、S-华法林)的 PBPK 模型。结果表明,高剂量水飞蓟宾可使咪达唑仑和 S-华法林的 AUC 分别增加 5%和 4%,临床验证数据也证实了预测值和观测值相吻合。

2.3.2 PBPK 模型预测圣约翰草与多种化学药的相互作用 圣约翰草是一种常见的抗抑郁药,其主要活性成分是贯叶金丝桃素。圣约翰草提取物片已在我国上市,并经过一定程度的临床应用和研究,具有抗抑郁、镇静和抗焦虑的作用^[22]。Adiwidjaja 等^[23]首先建立贯叶金丝桃素的 PBPK 模型,并用一组独立的临床 PK 数据进行验证;继而预测了贯叶金丝桃素与一系列 CYP 底物的相互作用,包括阿普唑仑、咪达唑仑、卡马西平、伊马替尼、他克莫司等多种药物。该模型用预测倍数差,即合用贯叶金丝桃素后引起的各药物体内暴露变化(AUC 比率)的预测值和临床观察值的比值,评估 PBPK 模型的预测能力。结果显示,合用贯叶金丝桃素后引起的各药物体内 AUC 变化比率的预测值均在临床观察值的 1.25 倍以内(0.80~1.25)。证明 PBPK 模型可以准确预测圣约翰草与 CYP3A、CYP2C9、CYP2C19 酶底物的相互作用,为圣约翰草的安全使用提供相关的研究支持。

2.3.3 PBPK 模型预测五酯胶囊与他克莫司、环孢素 A 的相互作用 五酯胶囊是华中五味子的乙醇提取物制剂,主要成分有五味子酯甲(schisantherin A, STA)和五味子醇甲(schisandrin A, SIA),是一种保护肝脏的药物,可用于预防肝损伤和器官移植患

者的药物性肝炎^[24]。他克莫司和环孢素 A 是实体器官移植后抗排斥治疗的免疫抑制剂,但因治疗窗窄,肝毒性大,极大地限制了其应用。

Zhang 等^[25]利用 PBPK 模型预测他克莫司与 STA、SIA 合用的 PK 行为变化,首先利用人肝微粒体酶的体外代谢实验研究 STA、SIA 对 CYP3A4/5 的抑制作用,进一步构建 STA、SIA 和他克莫司健康志愿者的 PBPK 模型。预测结果显示,单次合用 STA 或 SIA 后,他克莫司的 AUC 分别增加了 1.77 或 1.34 倍;多次合用 STA 或 SIA 后,他克莫司的 AUC 分别增加了 2.61 或 1.75 倍。提示 STA 对他克莫司代谢的抑制作用强于 SIA,为他克莫司临床合理联用这 2 种药物提供了依据。

Fan 等^[26]构建 PBPK 模型预测 SIA、STA 对环孢素 A 的 PK 影响。结果发现,环孢素 A 与 STA 单次和多次合用的 AUC 分别增加了 47%和 226%,环孢素 A 与 SIA 单次和多次合用的 AUC 分别增加 8%和 36%。提示环孢素 A 与五酯胶囊合用时,可在一定程度上减少环孢素 A 的使用剂量,以确保疗效及安全性。

2.3.4 PBPK 模型预测五酯胶囊与环磷酰胺的相互作用 环磷酰胺是一种常用的抗肿瘤免疫抑制剂,但在临床使用过程中可产生不良反应^[27]。研究表明五酯胶囊与环磷酰胺合用可降低环磷酰胺的肝肾毒性^[28],在临床中得到广泛应用。Chen 等^[29]利用 SimCYP 平台建立了 SIA、STA 和环磷酰胺的 PBPK 模型,并用已发表的临床药动学数据进行验证。结果表明,环磷酰胺与 STA 或 SIA 单次合用后的 AUC 分别增加了 18%和 1%;环磷酰胺与 STA 或 SIA 多次合用后的 AUC 分别增加了 301%和 29%, C_{max} 分别增加了 75%和 7%。表明环磷酰胺与五酯胶囊联用后,环磷酰胺的 AUC 或 C_{max} 均较单用时升高,提示 2 药合用时应密切监测环磷酰胺的不良反应和毒性,及时调整环磷酰胺的有效使用剂量。

2.3.5 PBPK 模型预测伊马替尼和博舒替尼与多种中药成分的相互作用 伊马替尼和博舒替尼是小分子酪氨酸激酶抑制剂,为慢性髓性白血病的一线治疗用药。由于 2 药均为 CYP3A4 酶的底物,因此更容易与其他药物发生相互作用。Adiwidjaja 等^[30-32]对伊马替尼、博舒替尼与多种中药成分(包括五味子木脂素类化合物、姜黄素、白毛茛碱和小檗碱)进行基于 PBPK 模型的药物相互作用研究,以期药物的合理联用提供依据。

Adiwidjaja 等^[30-31]分别构建了五味子木脂素类化合物(包括五味子酯甲、五味子醇甲、五味子醇乙)的 PBPK 模型和姜黄素固体脂质纳米粒的 PBPK 模型并进行验证,再分别用经验证的 PBPK 模型预测五味子木脂素类化合物、姜黄素与伊马替尼、博舒替尼的相互作用。结果表明合用五味子木脂素类可导致博舒替尼的 AUC 增加 3.0 倍,对伊马替尼的 PK 几乎无影响;姜黄素可使伊马替尼和博舒替尼的 AUC 分别增加 1.04 和 1.10 倍(几乎无影响)。提示博舒替尼与五味子木脂素类合用时可降低前者用量以保证合用的安全性。

此外,Adiwidjaja 等^[32]整合肠道微粒体、P-糖蛋白转运体的体外实验结果和已发表的临床药动学数据,建立了白毛茛碱和小檗碱 2 种 PBPK 模型,并预测 2 种单体成分与伊马替尼、博舒替尼的相互作用,结果显示,临床剂量的白毛茛碱和高剂量的小檗碱会使博舒替尼的 AUC 分别增加 2.0 倍和 1.3 倍,但不会影响伊马替尼的 AUC (1.0~1.2)。提示可降低博舒替尼的使用剂量以确保 2 药合用的疗效和安全性。

3 机器学习(machine learning, ML)、人工智能(artificial intelligence, AI)在定量药理学模型中的应用

随着定量药理学模型和模拟方法越来越多地被应用于各种医学场景,对高级数据分析工具的需求也在增长,出现了许多 ML、AI 与定量药理学建模相结合的研究范式。这些工具和算法提供了强大的函数近似功能,可能会减少模型开发所花费的时间。如在 PBPK 建模领域,ML/AI 技术可帮助预测药物的 ADME 参数,整合 ML/AI 方法和 PBPK 建模方法可以优化模型参数和预测结果。在 PopPK 建模领域,ML 方法可用做快速筛选模型中协变量的第 1 步,在临床大型数据中有效筛选协变量,也可以整合不同 PopPK 模型的协变量,进而构建更复杂的群体模型^[33-34]。这些研究提示,ML/AI 方法有望为基于定量药理学的 HDI 评价提供重要的技术支持。

4 结语与展望

由于中药和化学药在各自理论指导下参与临床治疗,目前尚缺少完整的互补性设计以探究 HDI 导致的安全性风险,亟需相关体外试验、临床研究和模型分析方法的支撑。本文总结了近年来 PK/PD、PBPK 和 PopPK/PD 模型在 HDI 研究领域中的应

用,虽然在研究数量与范围上仍较为有限,但 PBPK-PD、PopPK/PD 模型在 HDI 中的研究思路已初具体系。PBPK-PD 模型可在临床前研究阶段提供体外或体内的 HDI 预测结果,使临床前至临床转化更加快速、合理、科学,进而在临床研究阶段建立 PopPK/PD 模型,可以更加客观直接地对各个因素

进行统计学考察,通过数据整合、协变量分析和模型模拟,有助于更好地理解药物 PK 特征,评价 HDI。此外,在整个临床研究阶段, PBPK-PD 模型的预测结果均可与 PopPK/PD 模型的模拟结果进行相互验证,从而为中药与化学药的合理联用和相互作用研究提供方法指导和新策略(图 1)。

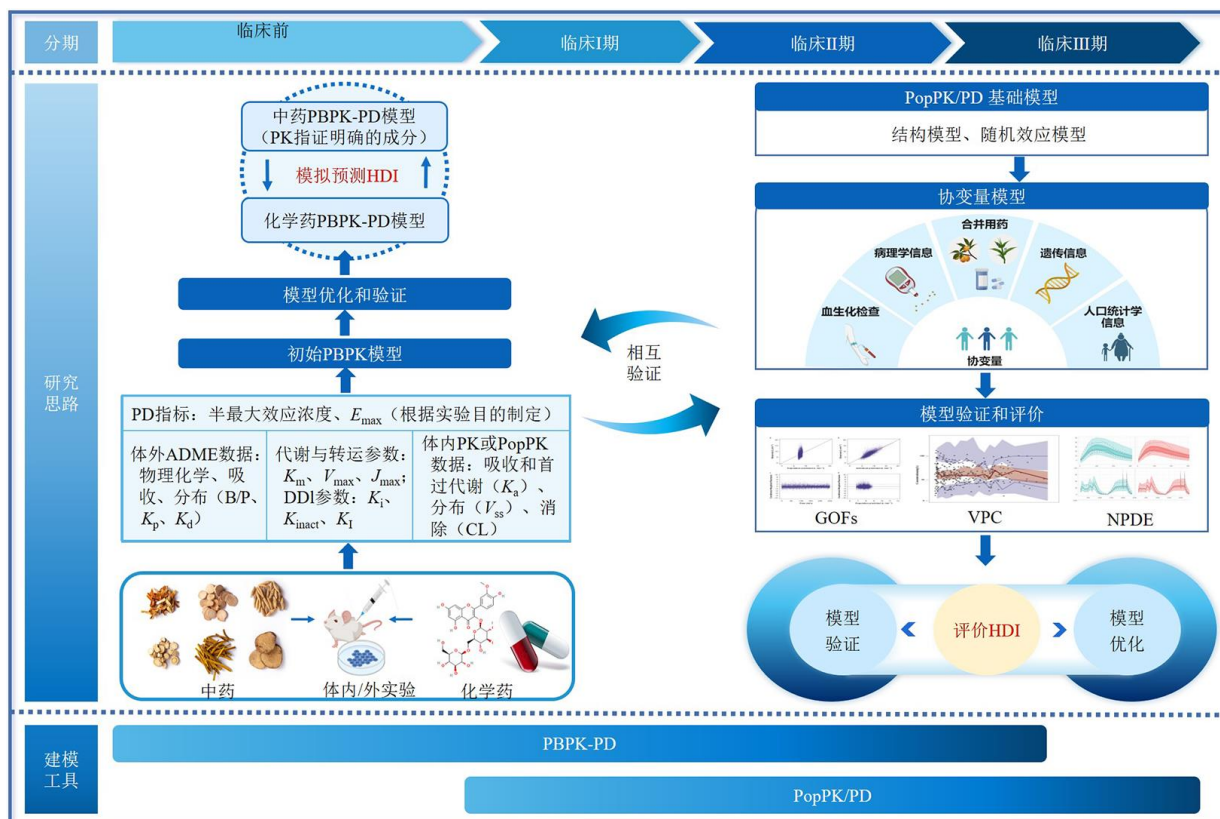


图 1 PBPK-PD、PopPK-PD 模型在 HDI 中的研究思路

Fig. 1 Research ideas of PBPK-PD and PopPK-PD models in HDI

基于定量药理学模型的研究方法是评价 HDI 的一个有力工具,可改善研究设计并提高评价质量。然而,尽管与传统的房室模型相比,定量药理学模型在预测靶器官的药物浓度、药物相互作用及特殊人群的药动学研究等方面具有独特优势,但也存在以下内容需要改进:(1)定量药理学模型在建立时通常需要依赖一些假设,而这些假设有时与实际情况不完全相符。(2)对不同种属、不同个体间生理、生化及理化参数(如体质量、代谢酶、转运体等)缺乏全面地认识,且存在的较大差异,目前难以克服。(3)基于理化性质、PD 或疾病的 HDI 研究也应该得到充分重视,并借鉴定量药理学工具进行充分探讨。(4)考虑到中药多组分的特征限制了定量药理学技术在 HDI 中的应用,更适合选择中药有效

成分中结构明确的单体成分和含量高的主成分开展定量药理学研究。通过开展一系列体内/外实验进行中药有效成分的生物效应检测、作用靶点鉴定和剂量-暴露量-效应关系研究等,确定有效成分发挥药效的阈值,参照单药的建模方法,结合中药“多成分、多靶点”的特点开发适用于评估 HDI 的定量药理学模型。定量药理学需要不断地开发算法来支持更复杂的计算和框架,需要数学、计算机、系统生物学等学科的支持及多学科专业人员合作,相信随着相关技术的发展,用于 HDI 的定量药理学模型研究将更加优化和完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘东阳,王鲲,马广立,等. 新药研发中定量药理学研

- 究的价值及其一般考虑 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(9): 961-973.
- [2] 马广立, 张菁. 定量药理学在疫苗研发中应用的概述与展望 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(3): 315-322.
- [3] 姚多祥, 修琪昆, 陈依军, 等. 药物相互作用的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2018, 25(6): 546-550.
- [4] Choi Y H, Chin Y W. Multifaceted factors causing conflicting outcomes in herb-drug interactions [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 13(1): 43.
- [5] Min J S, Bae S K. Prediction of drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(12): 1356-1379.
- [6] 李丽, 杨进波. 药物相互作用临床研究策略及基于生理的药动学模型应用进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(10): 1085-1091.
- [7] 黄丽平, 刘思佳, 姚雅琦, 等. 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 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 367-374.
- [8] 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.
- [9] 李曼娜, 林晓莹, 黄银璇, 等. 卡泊芬净的群体药代动力学-药效动力学研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33(5): 635-640.
- [10] Byon W, Smith M K, Chan P, *et al.* Establishing best practices and guidance in population modeling: An experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(7): e51.
- [11] 陈文君, 周田彦, 卢炜. 群体药物动力学及其在新药研究中的应用 [J]. 药学报, 2017, 52(3): 371-377.
- [12] 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.
- [13] Tian J C, Zhang X L, Cui J R, *et al.* Impact of azithromycin on forsythiaside pharmacokinetics in rats: A population modeling method [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(4): 863-870.
- [14] Li X G, Ni J, Shen S, *et al.* Pharmacokinetic interaction of *Forsythia suspensa* extract and azithromycin injection after single and co-intravenous administration in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(3): 234-240.
- [15] Jiang X M, Blair E Y L, McLachlan 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.
- [16] Lv C X, Liu C X, Yao Z H, *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.
- [17] 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.
- [18] Almond L M, Mukadam S, Gardner I, *et al.* Prediction of drug-drug interactions arising from CYP3A induction using a physiologically based dynamic model [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(6): 821-832.
- [19] Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: A marriage of many years [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 191.
- [20] Gufford B T, Barr J T, González-Pérez V, *et al.* Quantitative prediction and clinical evaluation of an unexplored herb-drug interaction mechanism in healthy volunteers [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2015, 4(12): 701-710.
- [21] Brantley S J, Gufford B T, Dua R, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling framework for quantitative prediction of an herb-drug interaction [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 3(3): e107.
- [22] 贡联兵. 圣·约翰草提取物片 (路优泰®) 国内上市后临床应用评价 [J]. 药品评价, 2016, 13(1): 46-49.
- [23] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Physiologically based pharmacokinetic modelling of hyperforin to predict drug interactions with St John's wort [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(7): 911-926.
- [24] 吴娟洁, 余松, 王凯. 五酯胶囊治疗慢性乙型肝炎患者顽固性谷丙转氨酶升高临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(10): 134-136.
- [25] Zhang H Y, Bu F J, Li L, *et al.* Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of Wuzhi Capsule in Chinese healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic modelling [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(3): 331-340.
- [26] 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.
- [27] 刘俊业, 李乐乐, 江素鑫, 等. 环磷酰胺的临床应用及其毒性防治 [J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(6): 449-451.
- [28] Zhai J X, Zhang F, Gao S H, *et al.* *Schisandra chinensis* extract decreases chloroacetaldehyde production in rats

- and attenuates cyclophosphamide toxicity in liver, kidney and brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 223-231.
- [29] Chen L, Ji N, Zhang M, *et al.* The influence of Wuzhi Capsule on the pharmacokinetics of cyclophosphamide [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2022, 17(2): 195-203.
- [30] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Potential for pharmacokinetic interactions between *Schisandra sphenanthera* and bosutinib, but not imatinib: *In vitro* metabolism study combined with a physiologically-based pharmacokinetic modelling approach [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(10): 2080-2094.
- [31] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Physiologically-based pharmacokinetic predictions of the effect of curcumin on metabolism of imatinib and bosutinib: *In vitro* and *in vivo* disconnect [J]. *Pharm Res*, 2020, 37(7): 128.
- [32] Adiwidjaja J, Boddy A V, McLachlan A J. Physiologically based pharmacokinetic model predictions of natural product-drug interactions between goldenseal, berberine, imatinib and bosutinib [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(4): 597-611.
- [33] Sibieude E, Khandelwal A, Hesthaven J S, *et al.* Fast screening of covariates in population models empowered by machine learning [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2021, 48(4): 597-609.
- [34] Zhu X, Zhang M, Wen Y, *et al.* Machine learning advances the integration of covariates in population pharmacokinetic models: Valproic acid as an example [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 994665.

[责任编辑 赵慧亮]