

• 专 论 •

中药定量药理学的研究实践与思考

褚 扬^{1,2}, 王相阳^{1,2}, 乔 淼^{1,2}, 付 爽^{1,2}, 莫红梅^{1,2}, 王根辈^{1,2}, 马晓慧^{1,2*}

1. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

2. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300193

摘 要: 定量药理学是一门运用数理统计方法定量表征药理作用规律的交叉学科, 可通过建模与模拟技术预测药物的药动学、药效学及疾病机制和实验进程等, 在化学药/生物药的创新研发中已体现出良好的应用价值。近年来, 国内外研究者对于定量药理技术在中药领域的应用也做了有益的尝试, 但由于成分复杂、物质基础不明确等原因, 中药定量药理学的技术难度较大, 仍处于实验探索阶段。通过结合近年来定量药理技术在中药研发中的研究实践, 论述了相关模型的特点和适用场景, 同时根据中药多组分、多靶点、协同起效、多相代谢等固有特征, 认为基于“药代成分群-生物标志物群相关性”的多维整合研究思路是符合中医药特色的研发模式, 有助于实现中药的量-时-毒/效数智化创新。为认识定量药理技术在中药研发中的价值, 理解中药定量药理研究的特点提供依据, 同时为中药新药研发技术指南的制定提供参考。

关键词: 定量药理学; 建模与模拟; 中药药动学; 中药数智化; 药代成分群-生物标志物群相关性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)13-4287-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.001

Research practice and thinking of pharmacometrics of traditional Chinese medicine

CHU Yang^{1,2}, WANG Xiangyang^{1,2}, QIAO Miao^{1,2}, FU Shuang^{1,2}, MO Hongmei^{1,2}, WANG Genbei^{1,2}, MA Xiaohui^{1,2}

1. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300193, China

Abstract: Quantitative pharmacology is an interdisciplinary that uses mathematical statistics to quantitatively characterize pharmacological effects. It can predict the pharmacokinetics, pharmacodynamics, disease mechanism and clinical trial process of drugs through modeling and simulation technology, and has shown good application value in the innovative research and development (R&D) of chemical drugs and biological drugs. In recent years, domestic and foreign scholars have made beneficial attempts on the application of quantitative pharmacological technology in the field of traditional Chinese medicine (TCM). However, due to the complex composition and unclear material basis, the technical difficulty of pharmacometrics of TCM is relatively large, and it is still in the stage of experimental exploration. Based on the research practice of quantitative pharmacological technology in TCM R&D over recent years, the characteristics and application scenarios of relevant models were discussed in this paper. At the same time, according to the inherent characteristics of TCM such as multi-component, multi-target, synergistic effect and multiphase metabolism, the author considers that the multi-dimensional integration research idea based on the correlation between pharmacokinetic component group and biomarker group is a R&D model that conforms to the characteristics of TCM, and is helpful to realize the digital & intelligent innovation of dose-time-toxicity/efficacy of TCM. It provides a basis for understanding the value of quantitative pharmacological technology in the R&D of TCM, understanding the characteristics of quantitative pharmacological research of TCM, and provides reference for the formulation of technical guidelines for the research and development of new TCM.

收稿日期: 2024-04-18

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项资助项目(2022YFC3502000)

作者简介: 褚 扬, 高级工程师, 从事中药药理学、药动学研究。E-mail: chuyang0610@163.com

*通信作者: 马晓慧, 研究员, 从事药理学、中药定量药理学研究。E-mail: maxiaohui@tasly.com

Key words: pharmacometrics; modeling and simulation; traditional Chinese medicine pharmacokinetics; digitalization and intelligence of traditional Chinese medicine; correlation between pharmacokinetic component group and biomarker group

定量药理学可利用建模与模拟 (modeling and simulation, M&S) 技术对药动学 (pharmacokinetics, PK)、药效学 (pharmacodynamics, PD)、机体功能、疾病机制和实验进程等进行量化整合研究^[1], 该技术通过对机体不同病(生)理状态下得到的 PK 与 PD 等数据进行数学模型的建立, 定量描述药物、机体和疾病间的关系, 进而对临床结局进行模拟分析, 在新药研发领域已有 60 余年的发展史, 并相继开发出一系列成熟的计算方法和发表了相关应用的文献^[2]。在 2004 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布关键创新药路径政策白皮书中, 首次指出定量药理学在新药研发和审评决策中的重要作用^[3-4]。M&S 技术通过数学模型构建及模拟外推指导药物开发, 可贯穿于新药发现、临床前、临床及上市后评价的全生命周期, 有助于提升药物的研发效率及成本效益^[5]。

中医药有 2 000 多年的悠久历史, 具有整体性 (如整体治疗观、复方用药) 及个性化 (如辨证论治) 的治疗特征, 在人类的疾病防治中具有重要作用^[6-7]。然而, 由于中药化学成分的多样性、生物功能 (靶点) 的复杂性和药代特征的差异性, 使中药的物质基础、体内吸收/代谢过程、生物效应及作用机制等难以被清晰阐释^[8]。这些因素不仅成为了中药研发的瓶颈, 同时还制约着中药制剂的临床精准应用 (适应证、用法用量等), 未能充分发挥其临床价值。近年来, 随着我国临床对中医药需求的日益增长, 基于中药复杂体系的定量药理学研究方法和技术在非临床及临床实践中逐渐受到重视并得到应用。欧美国家在定量药理研究及应用的成功范例, 可为我国的中药研发所参考借鉴, 同时针对中药复杂性的特点仍需建立合适的研究方法和策略, 为现代中药数智化升级及创新发展提供支持^[9]。

1 我国定量药理学研究的发展现状

孙瑞元、金正均教授是我国定量药理学 (当时称“数学药理学”) 的学科奠基人, 于 1982 年组织成立了中国药理学学会数学药理专业委员会, 并开办各种培训班培养定量药理专业人才。1987 年, 孙瑞元教授组织编写了“实用药动学程序”, 即 3P87, 方便了药理研究者的运算工作, 后该程序的升级版在药理学界得到了广泛应用。同年, 孙瑞元教授^[10]

出版了专著《定量药理学》, 此后又相继出版了生物检定、药动学、时辰药理学、药物评价等, 直至 1996 年, 孙教授主编的《中国临床药理学与治疗学》杂志创刊, 该杂志设有定量药理学专栏^[11], 这些对于定量药理学在我国的普及应用产生了深远的影响。

2007 年, 在南京召开首次“国际定量药理学与新药评价会议”, 开创了一个新的国际交流平台^[12], 对我国定量药理、临床药理及新药评价等领域的发展具有积极推动作用。此后, 中国药理学学会定量药理专业委员会每 2 年召开 1 次国际会议, 截至 2023 年已成功举办了 9 届会议。2013 年, 谢雁鸣等^[13]参考美国 FDA 的《群体药代动力学技术指导原则》, 制定了《中药群体药代动力学专家共识 (征求意见稿)》, 这是目前我国唯一一个关于中药定量药理学的专家共识。2016 年国家药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 首次同意药物上市资料用模拟外推的方法来替代真实临床试验, 并允许通过定量药理学方法减少儿童临床试验中的样本量, 表明我国药品监管部门逐渐认识到定量药理学在药物研究中的价值, 也标志着定量药理学在我国新药研发中的应用开启了实质性进程^[14]。我国定量药理专业委员会于 2017 年 2 月成立了临床应用学组, 着力于推广和发展我国的模型引导的精准用药。此后, 专委会还分别于 2018 和 2021 年组织撰写并发布了《新药研发中定量药理学研究的价值及其一般考虑》^[15]、《模型引导的精准用药: 中国专家共识 (2021 版)》^[16]2 个专家共识, 旨在推动基于模型的药物研发及临床精准用药。

总的来说, 我国的定量药理学研究起步较早, 但长期处于学术研究阶段, 在药物研发过程中的实际应用有限, 实践方面相较欧美国家尚存较大差距。随着近年来我国创新药物研发的蓬勃发展, 定量药理技术在新药研发中也逐渐得到药监部门和制药企业的重视。国家药品监督管理局 CDE 组织制定了《模型引导的药物研发技术指导原则》等一系列定量药理学相关法规指南, 意在引导 M&S 技术在药物研发中的合理运用, 助力创新药研发效率的提高。此外, 随着定量系统药理学等新兴研究方法的引进, 也将对我国的定量药理学科发展和原创新药的研发具有推动作用。

2 定量药理学的关键技术体系

按照定量药理学研究方法,可分为群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)模型、药动学-药效学(pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)模型、生理药动学(physiologically-based pharmacokinetics, PBPK)模型、基于模型的荟萃分析(model-based Meta analysis, MBMA)等经典方法,以及定量系统药理学(quantitative systems pharmacology, QSP)模型等近年来新兴的研究方法^[15],其具体应用见表 1。模型构建通常借助的软件包括 NONMEM、Phoenix NLME、Monolix、ADAPT 及 WinBUGS 等。常用的算法可分为条件估计算法、最大期望算法、拉普拉斯法及贝叶斯法等。

表 1 定量药理学模型在新药研发中的应用

Table 1 Application of quantitative pharmacological models in research and development of innovative drugs

模型	新药研发中的应用
PPK、PK-PD	评估个体变异、种族差异性、特殊人群 PK 特征、指导临床合理用药等
PBPK	预测体内 PK、临床药物相互作用预测、食物影响试验等
MBMA	药物研发决策制定、临床试验设计优化、上市药物综合评价、成本-效益分析
QSP	临床设计优化、生物标志物评估、用药敏感性分析、组合用药方案等

2.1 PK-PD 模型

PK-PD 模型是将 PK 和 PD 结合起来研究的模型,能较客观地阐明“血药浓度-效应-时间”间的三维关系,对活性药物的筛选、新药的研究、抗菌药物给药方案的优化、联合用药的评估等具有重要的参考价值。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^[17]。

2.2 PPK 模型

PPK 是将经典的 PK 原理与统计学模型相结合,定量考察患者群体中药物浓度决定因素的研究方法^[13]。PPK 研究具有稀疏点采样、多因素分析、零散数据整合、模型定量预测等优点,PPK 模型构建与参数估算方法较多,有单纯聚集法、二步法、非线性混合效应模型等^[18]。

2.3 PBPK 模型

基于 PBPK 模型是一种整合了生理、生化和解

剖等知识,模拟机体循环系统血液流向,从整体角度出发将机体各器官/组织相互联结,并遵循质量守恒原理建立的数学建模技术。通过 PBPK 模型可以准确地将动物 PK 参数转化为人体 PK 参数^[19-20]。

2.4 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)^[21]。MBMA 设计主要包括研究计划、数据采集与处理、数据分析及结果分析报告^[22]。

2.5 QSP

QSP 是一种融合了经典药理学中 PK-PD 概念与系统生物学机制的新型定量药理学研究方法^[23]。通过构建覆盖分子、信号通路、细胞、组织、人体等多个生理尺度中疾病关联机制及药物-靶点相互作用的数学模型,QSP 可系统性整合不同模式与维度的临床前及临床数据^[24]。在新药研发中 QSP 模型在临床前靶标发现和确证、成药性评价及早期临床开发等关键阶段发挥重要作用。

3 定量药理学在中药研究中的应用

3.1 PK-PD 模型在中药领域的应用

不同于成分明确的化学药、生物药,中药成分复杂,具有多成分、多靶点、多用途的作用特点,阐明其物质基础、体内过程、药理效应及其相互关系等研究存在较大的困难。因此,在中医药理论指导下,开展中药 PK-PD 模型研究,用其表达中药及其复方的体内过程,对于阐释中药本质、解释其疗效具有重要作用,设计及优化中药给药方案,促进中药开发及推动其现代化与国际化具有重要意义。研究者就 PK-PD 结合模型在中医药研究领域中的应用进行了有益尝试。

中药单体成分具有化学结构明确、作用机制清晰的特点。其可参照化学药 PK-PD 方法进行研究,即“青蒿素”研发模式。姚媛等^[25]考察了穿心莲内酯对炎症模型大鼠抗炎作用的 PK-PD 的相关性。结果表明,以白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)为药效指标,其浓度与穿心莲内酯的质量浓度存在相关性,穿心莲内酯可通过抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达发挥抗炎作用。师少军等^[26]建立了蝙蝠葛苏林碱(daurisoline, DS)在犬体内的 PK-PD 作用模型并成功预测 DS 的血浆浓度及其药理效应。发现由于 DS 与受体的亲和力较大,药物由

中央室（血液室）到效应室（心肌组织和血管平滑肌组织）平衡过程导致 DS 的效应滞后于血药浓度。该研究为 DS 未来的临床应用提供了依据。任欣怡等^[27]建立了基于丹酚酸 A 对大鼠血浆中同型半胱氨酸调节作用的 PK-PD 结合模型。发现丹酚酸 A 对总同型半胱氨酸的转疏途径消除作用强于丹参素对总同型半胱氨酸的上升促进作用弱于丹参素。

刘佳丽^[28]以逍遥散石油醚部位抗抑郁活性指标成分（藁本内酯等 5 个挥发性成分）为 PK 指标，以去甲肾上腺素和 5-羟色胺为 PD 指标，使用软件拟合血药浓度和神经递质的变化量，成功建立了 PK-PD 模型，药效动力学模型符合抑制效应 $E_{\max}$ 模型，其结果可供新药开发时参考。周惠芬等^[29]采用 *ig* 黄芪-川芎有效部位配伍组方（黄芪总皂苷、黄芪总黄酮、川芎总生物碱、川芎总有机酸）于大鼠大脑中动脉局灶性栓塞模型，以川芎嗪为 PK 指标，以乳酸脱氢酶为 PD 指标，构建 PK-PD 模型。结果表明，大鼠血浆中乳酸脱氢酶活性效应值与川芎嗪血药浓度不直接相关，效应滞后于血药浓度，以效应室联结的 $E_{\max}$ 模型较优。彭珑^[30]以清开灵注射液中黄芩苷和栀子苷在酵母致热大鼠体内的血药浓度为 PK 指标，以发热大鼠体温下降值为药效指标，建立了 PK-PD 模型。结果表明，黄芩苷和栀子苷均以效应室联接的有滞后时间二房室 Sigmoid- $E_{\max}$ 模型拟合较优。李俊峰^[31]对仙芎骨康的 PK-PD 进行关联研究，进一步揭示了仙芎骨康的药效物质基础和治疗骨关节炎作用机制。

3.2 PPK 模型在中药研究中的应用

中药 PPK 参数对中药制剂临床用药有重要的指导作用，可用于评估药物在人群中的 PK 行为，及个体间的变异及其影响因素。这种变异可由内在

因素和外在因素导致，当其具有临床意义时，需要根据患者个体情况调整给药方案。对此，姜俊杰等^[32]对中药人体 PPK 研究问题进行探讨，认为多成分药动学曲线的拟合、有效成分的检测是中药 PPK 研究的关键问题。

在中药 PPK 专家共识^[13]指出：中药 PPK 研究以治疗窗窄的有毒中药、或目标人群极不均一的中药、或不良反应较多的中药为研究对象，选择中药中有确切治疗作用的已知成分、有毒成分、有毒代谢酶为研究指标，采用完整的 PPK 采样设计方法制定采样时间点和样本量。利用气相色谱法、高效液相色谱法、色谱-质谱联用法等方法对目标成分进行定量分析。最终采用总量统计矩分析方法拟合各成分 PPK 参数，获得能体现中药整体趋势的 PPK 模型。中药多组分总量统计矩分析法整合各单个成分的 PK 参数，形成总量统计矩参数及分析体系。

由于中药与化学药不同，其具有多成分、多靶点的特点，各有效成分的 PK 特征彼此存在巨大差异，如果用单成分 PK 方法研究中药显然难以适用，该共识规定了中药 PPK 的研究设计和实施流程，用于指导临床开展上市后中药 PPK 研究，有助于进一步揭示不同群体的体内中药药物代谢过程，为临床中药剂量方案的制订与调整提供依据，从而进一步优化个体给药方案，保证临床用药安全合理。近年来，研究者在中医药领域应用 PPK 模型进行了相关探索（表 2），为中医药的辨证治疗提供有力的科学依据，揭示其科学内涵。

3.3 PPK-PD 在中药研究中的应用

目前围绕中药开展的 PPK-PD 模型研究报道较少，主要是围绕中药和化学药联用开展。在临床研究中，考察了草药与华法林的相互作用。使用 PPK-

表 2 PPK 模型在中医药领域的探索与应用
Table 2 Exploration and application of PPK model in field of TCM

药物	实验对象	协变量	应用	文献
复方丹参滴丸	大鼠	性别、周龄、体质量	合理化给药	33
青蒿素	越南健康男性	处方、剂量和相互作用	联合用药生物等效性评价	34
汉方药物 Daikenchuto	日本和美国受试者	体质量指数、年龄	种族差异分析及个体化用药	35
Sipjeondaeco-Tang+S-1 （氟尿嘧啶类抗癌制剂）	大鼠	给药方案	中药与化学药药物-药物相互作用评价	36
芍药苷	大鼠	剂量组方	中药组方变化对药物体内处置的影响	37
柚皮素	原发性骨质疏松妇女	中医证候、年龄、身高、血尿素氮、血肌酐、转氨酶和高脂血症等	临床个体化用药	38
芪麝丸	气虚、阴虚、血瘀受试者	中医体质	临床个体化给药	39

PD 建模方法分析了接受华法林 25 mg 和圣约翰草、人参、银杏叶和生姜受试者的 S-华法林浓度和反应（凝血酶原复合物活性）数据。结果表明，联合用药后圣约翰草和人参增加了 S-华法林的清除率，其他 PK 参数和 PD 参数不受影响。而银杏叶和生姜对健康受试者服用华法林的 PD 没有影响^[40]。Lv 等^[41]研究了复方丹参滴丸对华法林 PK 和 PD 的影响。比较 2 组患者华法林用量、血药浓度、凝血 4 项指标凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、国际标准化比值。建立 PPK 和 PPK-PD 模型，以评估患者人口统计学、遗传多态性和复方丹参滴丸作为协变量。并采用西雅图心绞痛问卷评价临床疗效，分析联合用药的出血风险。结果表明，在大多数患者中，复方丹参滴丸对华法林的 PK 和 PD 特征影响有限，复方丹参滴丸

和华法林联合治疗冠心病合并心房颤动患者是一种有希望的替代方案。

3.4 PBPK 模型在中药研究中的应用

目前 PBPK 模型被广泛用于小分子化学药的研究中，包括药物的研发、临床试验和上市后监管阶段。近年来有研究者逐渐将该技术用于中药的研发中，弥补了传统研究方法的不足，在推测靶器官的药物浓度，种属间外推，特别是中药-化学药的药物相互作用评估^[42]等多个方面具有独特优势，对于加快中药研发进程，降低研发成本具有一定意义，也为中药临床前及临床研发和使用提供新的思路。此外，苏布达等^[43]提出了基于 PBPK 模型的中药毒害物风险评估策略，具有潜在应用价值，可为中药安全性评价和限量标准制定提供技术参考。PBPK 模型在中医药领域的研究实践见表 3。

表 3 PBPK 模型在中医药领域的探索与应用

Table 3 Exploration and application of PBPK model in field of TCM

药物	使用软件	应用	文献
乌头碱	GastroPlus™ 软件	建立乌头碱在大鼠体内的 PBPK 模型，模拟了乌头碱的药-时曲线及组织暴露水平，并外推至人体，为临床上安全使用含乌头碱类药物提供依据	44
五脂胶囊（五味子醇甲、五味子醇乙）与他克莫司	Simcyp® 软件	利用 PBPK 模型，量化了五脂胶囊中木脂素类成分与他克莫司的药物相互作用，预测五味子醇乙会导致 CYP3A5 表型和非表型患者的他克莫司暴露量增加，为临床中五脂胶囊与他克莫司的联用提供指导	45
水飞蓟宾、雷洛昔芬	Simcyp® 软件	建立了水飞蓟宾-雷洛昔芬药物相互作用的 PBPK 模型，预测得出，与水飞蓟宾合用后，雷洛昔芬的体内暴露量可增加 30%	46
广金钱草总黄酮胶囊中夏佛塔昔	PK-Sim® 软件	建立了 PBPK 模型，模拟了大鼠口服广金钱草总黄酮胶囊中夏佛塔昔的血药浓度变化，并外推至健康人体及老年人、肾功能受损人群中，为不同群体使用广金钱草总黄酮胶囊的剂量选择提供参考	47
大黄酸	Phoenix Winnolin 软件	利用大鼠体外药动学和代谢数据构建了大黄酸 PBPK 模型，并通过大鼠体内血药浓度数据对模型进行验证，随后外推大黄酸在人体内的药动学特征	48
五脂胶囊（五味子酯甲、五味子甲素）与他克莫司	Simcyp® 软件	基于 PBPK 模型预测了五脂胶囊的五味子酯甲和五味子甲素对他克莫司药物相互作用的贡献。推测联合给药后他克莫司体内暴露增加了 1.77~2.61 倍，且五味子甲素对他克莫司代谢的抑制程度较小	49
白毛茛提取物（北美黄连碱和小檗碱）与伊马替尼和博苏替尼	Simcyp® 软件	建立 PBPK 模型预测了白毛茛提取物中生物碱成分对伊马替尼和博苏替尼的药动学影响，得出该提取物与博苏替尼具有潜在的临床相互作用，提示其与博苏替尼联用时需考虑剂量调整	50

3.5 定量药理学指导组方定量设计

中药组方是在中医理论的指导下，通过一定的原则将治疗某种疾病的不同性能及功效的药味进行有机组合^[9]。中药新药研发一般会涉及药材组方的筛选、剂量和配比的优化，基于众多成分的中药复方设计，传统方法实验过程复杂，运用中药定量药

理学方法可以大大提高实验效率^[14]。贺琪珺等^[51]建立中药复方配伍作用的整体定量药理学表征体系，诠释君、臣、佐、使配伍的科学内涵。此外，寇俊萍等^[52]研究组成药物相同但配比不同的 3 方：小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤的药理作用差异，为其临床不同应用提供依据。

4 中药定量药理学研究的挑战与发展机遇

近年来,以药物作用机制为基础的建模与仿真、疾病进展模型和以模型为基础的系统评价等方面的论文发表数量逐年提升,其中,小分子化学药相关论文居多,而中药相关论文发表量仅占 5.3%,质量高和影响力大的论文更为少见^[53],其主要原因是业内众所周知的中药成分体系庞大、体内代谢过程复杂,研究难度大。特别是在 PK、PD 指标的选择上存在较大困难,如果参照化学药研究模式,选择单一成分进行表征,其技术难度固然减低,但不符中药治疗的整体观,难以阐述中药复方的组方原理、药物的作用机制及药物间相互作用。因此如何建立有中医药特色的指标性成分和指标性效应体系,如何综合多指标、多效应进行 PK 和 PD 研究,亟需借助现代分析化学、统计学、系统生物学等新技术方法的引入,更需要从顶层设计,构建具有中医药特色的研究体系。

中药复方的药动力学研究起步较晚,其理论体系和研究方法还不够成熟,总体上水平还不高,其中方法学问题仍是主要的研究内容,特别是效应动力学、效量动力学和毒效动力学的异同性。如何将量效关系对应起来,去理解各个化学成分间是否有协同或拮抗作用,这些问题大大限制了 PK、PD 相关性研究在中药研究中的应用^[54]。并且中药复方各个药材间配伍规律、有效部位中的大量化合物的相互作用机制等仍有待进一步的研究。FDA 在“植物药研发指南”^[55]中倡导进行 PK 研究,其检测成分选择植物药中已知的有效成分,或代表性的标识成分,或主要化学成分。如果现有的分析化学技术仍不能满足 PK 检测的需要,建议可用生物效价的生物检定方法分析,尽可能完成 PK 研究。目前,中药 PK 的研究策略主要遵循刘昌孝院士^[56-58]提出的中药代谢标志物和中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 等理论。此外,贾伟教授提出中药“多药药动学”^[59]的概念,对黄芪汤在人体内的多种成分的 PK 进行了研究,列举了所测出 3 个原型成分和 1 个代谢产物,具有完整的药-时曲线,为中药 PK 建模和模拟提供了数据基础。

除了技术难度外,中药定量药理学的应用实践还有来自监管方面的挑战。《中药注册分类和申报资料要求》对 PK 研究资料一般要求为^[60]:对于提取的单一成分制剂,参考化学药非临床 PK 研究要求。而对于其他制剂,则视其如安全性风险程度来

进行 PK 探索性研究。在进行非临床 PK 研究时,还会考虑其成分的复杂性,结合其特点选择适宜的方法开展体内过程或活性代谢产物的研究,为后续研发提供参考。但目前我国在中药的研发过程中,不论是非临床还是临床阶段很少有申办方主动开展中药制剂的药(毒)代动力学研究,因而缺乏模型构建及外推模拟所需的最关键数据,导致中药的定量药理学研究发展较慢。反观美国,2018 年 FDA 启动了 1 项会议试点计划^[61],鼓励药物研究者和 FDA 审评人员共同参与讨论定量药理学研究工具在药物开发不同阶段中的使用,从而有助于研审双方就剂量选择、临床试验模拟、安全性评估等方面的决策更好地达成共识^[62],相信这也同样适用于中药的研发及审评。因此,提倡不同研发阶段尽可能开展中药 PK 试验,并与疗效和不良反应相关联,可以提供药物有效性和安全性的核心信息,包括:动物 PK 研究和生物利用度、疾病动物模型的有效浓度测定、动物毒动力学研究、I 期临床 PK 试验及 II 期临床 PK-PD。开展研究的顺序也可以不遵循化学药及生物药“临床前-临床 I 期-临床 II 期-临床 III 期”的套路推进,而是临床/临床前研究同步开展^[14]。

此外,近年来 CDE 相继出台多项指南涉及定量药理学方法,如 2017 年发布《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》^[63],2020 年发布《群体药代动力学研究技术指导原则》^[64]和《模型引导的药物研发(MIDD)的指导原则》^[65],2021 年发布《创新药临床药理学研究技术指导原则》^[66]、《生物类似药相似性评价和适应证外推技术指导原则》^[67],2023 年发布《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》^[68]、《成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则(试行)》^[69],表明基于模型引导的中药研发越来越得到我国药品监管部门、制药工业界的重视,随着更多相关法规、指导原则的发布,中药定量药理学也将取得更大、更快的发展。

5 中药定量药理学研究策略的思考

目前在关于中药的定量药理学研究中,以 PK-PD 模型为最常见的技术手段。总的来说,中药 PK-PD 的研究思路还是参照化学药的 PK-PD 研究,其遵从于以下基本逻辑^[14]:(1)中药组方中的诸多成分,只有能够吸收入血且达到一定体内暴露时才能起效;(2)每个入血成分,均有其 PK 特征,但成分间可能存在药物相互作用;(3)一些中药成分进

入体内后会生成活性代谢产物，成为有效成分，也应选作药代标志物；(4) 存在可吸收入血（甚至暴露量较高），但与药效不相关的成分；(5) 吸收入血的中药成分，不论是否为有效物质，在超过其“安全暴露阈值”后，会产生不良反应。但不同于化学药以“靶点-化合物构效关系”为源头的研发模式，中药 PK-PD 研究的关键在于药代指标、药效指标（生物标志物）的选择及其合理性。中药复方在中医

基础理论的指导下在临床应用方面具有很好的疗效，然而现代中医药研究方法和分析手段脱离了中医理论的指导，药效的评价侧重于某些特定部位或某个药效指标，忽略了中医整体观的理论，所以很难阐释清楚其作用机制和规律。笔者认为，基于整合模式下的“药代成分群-生物标志物群-时间”相关性研究是比较可行的（图 1），且符合中药多组分、多靶点、协同起效的固有特征^[8]。

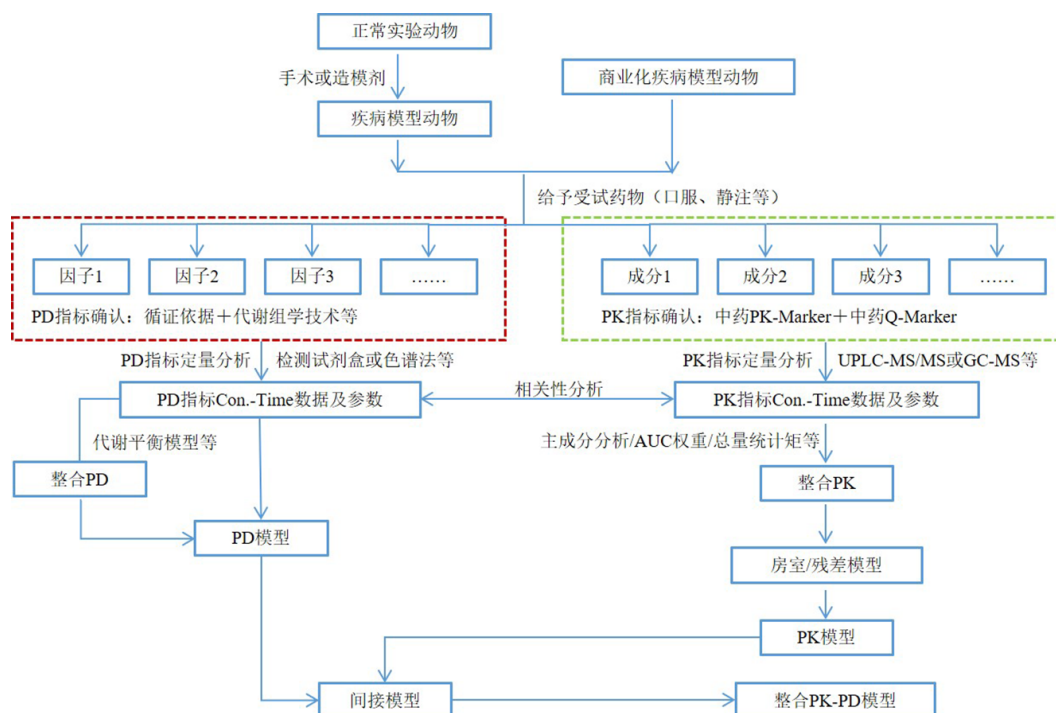


图 1 基于整合模式下的中药 PK-PD 研究技术路线

Fig. 1 Research technical route of PK-PD of TCM based on integrated mode

5.1 药代指标的选择

随着分析仪器或分析技术的不断进步，中药复方的化学成分解析已不再是制约，然而在中药的复杂体系中，各成分间存在复杂的 PK 相互作用，PK 特征已与其单体成分差异较大。另一方面，中药复方成分虽然复杂，但其中能够入血且暴露显著的成分相对有限，而药物的体内暴露和效应是其药效和毒性的决定因素，因而在选择复方中药的效应成分时，应主要考虑其在复方情况下的暴露情况。基于上述考虑，如前文所提到的，刘昌孝、李川等专家学者提出中药中某些 PK 属性合适的活性成分可以表征中药整体的 PK 行为特点，并将其定义为药代标志物。以复方丹参滴丸为例，丹参素的暴露程度与剂量高度相关，吸收迅速符合复方丹参滴丸快速起效的特征^[70]，适合作为口服复方丹参滴丸的药代

标志物。药代标志物的概念与 FDA 对于植物新药的临床安全性和有效性的评价策略十分接近，在中药的 PK 分析中应用广泛^[71-72]。另有研究者提出以有效部位为替代研究对象开展研究，有效部位是指自中药中提取的一类或几类成分，其含量应达到总量的 50% 以上且具有已知的药理活性。郝海平等^[73]和李晓宇等^[74]研究了血塞通注射液中皂苷类成分的 PK-PD 特点，发现皂苷类成分和血塞通的临床效应间相关性良好，在证明制剂合理性的同时，也为给药方案的优化提供了参考。

除上述基于现代分析方法，以血药浓度作为 PK 指标的思路外，某些生物效应也可用于表征中药复方的 PK 特点。生物效应法可在中药复方成分尚不明确的情况下通过毒理、药理及微生物效应建立效应与整体浓度间的动态变化关系。但生物效应法较

血药浓度法误差较大、重现性较差、且不能反映具体的体内过程,因而仅作为补充手段被用于体外 PK 及肠吸收 PK 过程描述。

5.2 药效指标(生物标志物)的选择

中药药效是中药治疗疾病的重要依据,是中药有效性的核心内容,是在长期临床实践中得到证实的。在临床中常通过直观效应来反映中药的作用,如高血压、糖尿病、高血脂等疾病常根据血压临界值、血糖及血脂浓度用来判定是否发生疾病,且在给予中药治疗后观察相应指标来评估其药效。这些指标都具有疾病的直接相关性,能够直观表征中药作用的效果。因此,具有循证依据的临床药效“金指标”可作为中药 PK-PD 研究中的药效指标。

中药复方同时作用于多靶点发挥整体疗效,其效应往往难以直接量化进行连续描述,因而需要选择具有整体、宏观特点的替代效应进行评价。临床指标可以从个体的角度对疾病进程和药物的疗效进行评价,但其连续性往往较差,难以表征机体状态的连续变化。生物标记物作为常用的替代指标,具有可定量、灵敏性连续性好的特点。利用代谢组学平台发现生物标记物用来解释中药的效应一直是近年来中药研究的一个热点,能够更好地表征机体对中药复方整体效应的反馈^[75]。然而生物标志物往往对应单一通路和靶点,难以整体表征中药的作用效果。一些临床相关性好的替代指标在具备整体、宏观性的同时,还具有易测性和连续性的特点,因而广泛应用于 PK-PD 模型研究。Zhang 等^[76]以体温作为效应指标对清开灵注射液的解热作用进行评价,发现疾病状态对黄芩苷和栀子苷的 PK 过程影响较大,并进行了模型构建,较好地解释了浓度与效应间的延迟效果。此外,Ahad 等^[77]研究了黑香种草、胡卢巴和氯沙坦的降压作用,模型结果显示三者合用时降低收缩压效果最为显著,具有一定的临床参考价值。

5.3 模型的建立方法

中药复方的成分和作用机制复杂,且不同成分或代谢物的体内 PK 过程都具有自身特点,各效应指标的变化也体现出不同的趋势,如何关联上述 2 个复杂体系值得思考。如参考化学药的方法学建立特定成分对应特定效应的 PK-PD 模型,则需要构建大量模型,在增加计算、分析过程难度的同时,多个模型也给临床参考带来了困难。

进行适当的降维处理,有助于模型的简化,所

以一些研究者采用分别对 PK 成分和 PD 指标进行整合来表征中药的整体作用特点和体内过程。王广基院士团队^[73,78]提出了基于药-时曲线下面积(area under the curve, AUC)自定义权重系数的整合药动学,计算各主要成分的药动学参数,将各成分的 AUC 所占各成分整体 AUC 的百分比作为权重系数,对各成分进行加和得到整合的血药浓度,进而建立整合 PK 模型。贺福元教授课题组^[79-81]运用统计矩的方法对药动学指标进行整合,该方法以统计矩的可加和性为基础,先将单成分通过统计矩进行正态分布曲线化,再将结果进行叠加,得到总量统计矩参数,以表征整体的动态变化曲线,通过统计矩的零阶矩、一阶矩、二阶矩参数计算出其他 PK 参数,进而表征单个成分及中药整体的 PK 行为特征。主成分分析法是处理复杂数据的常用手段,通过将多变量线性变化为综合指标,再将综合指标进行加权求和以表征各指标整体的变化趋势,也成功应用于复方中药的整体 PK 研究和整体药效学研究^[31,82-83]。此外,也有研究者通过代谢平衡模型对药效作用进行整体评价,通过血浆中各生物标志物的浓度水平组成向量表征机体的状态,通过向量运算依次表征正常状态、疾病状态、给药后状态,最终以药物对疾病状态的调节作用作为整体药效,代谢平衡模型结果与临床中指标相关性良好^[84-86]。

近年来,神经网络模型也逐渐用于中药 PK-PD 研究,该模型通过模拟神经元的信息处理方式,能够非线性地对复杂问题进行拆分、模拟和预测^[87-89]。有研究者借助神经网络模型对丹参的心血管活性作用进行 PK-PD 评价,将活性成分的浓度作为输入层,将药物效应作为输出层,根据丹参素的药理机制对药效网络进行适当拆分建立神经网络,发现丹参素的血药浓度对各药效指标的调节作用由大到小依次为还原型谷胱甘肽、肌钙蛋白 T、半胱氨酸,并通过 PK-PD 模型评价了丹参素的药效贡献度,同时提示丹参素可通过多通路调节发挥心血管活性作用^[90-92]。李俊峰^[31]对仙苧骨康颗粒的骨关节炎治疗效果也进行神经网络评价,所构建神经网络模型可以较好的预测各成分与效应间的变化关系,为后续给药方案的设计提供参考。然而神经网络仅具备预测能力,无法明确各成分与效应间的关系,对药物作用特点的理解还需建立 PK-PD 模型加以描述。

6 结语与展望

为提高中药临床开发效率、保障中药临床使用

的安全有效,定量药理学的方法也正在逐步被关注并应用于中药研发。中药因其多组分、多靶点、多途径等固有属性,中药定量药理学研究确实存在较大挑战,特别是 PK、PD 标志物选择的合理性。此外,目前中药定量药理研究所采用的方法还是基于化学药的技术框架,建模过程高度依赖中药入血成分的 PK 数据,而中药作为一个复杂体系存在如“多相代谢”“远程调控”等药效、药代特征,即未吸收入血的成分也可能发挥主要药效^[92-93],以致无法准确进行数学模型的构建及模拟外推。应对这些挑战需要多学科的合作研究,如中药研究者、临床专家、定量药理学专家共同协作和参与,特别是国家新药审评机构的审评人员,应与中药研发企业共同讨论具体策略和研究方案。相信随着人工智能技术的快速发展,定量药理学的应用价值将得到进一步提升,未来很可能形成“人工智能+定量药理学”的技术模式^[94],基于海量的化合物(结构)理化信息、靶点结合特征、非临床及临床数据等,借助人工智能大数据算法构建出合理的数学模型来量化模拟中药组分群进入体内的代谢、药效、毒理等多维效应,从而实现中药在量-时-毒/效方面的数智化创新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙忠逸,贾黎瑞,李东霖,等. 定量药理学研究进展与应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(5): 431-436.
- [2] 黄晓晖,谢海棠,史军,等. 现代定量药理学研究进展及展望 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 601-612.
- [3] FDA. Innovation or stagnation: challenges and opportunity on the critical path to new medical products [EB/OL]. (2004-03-16) [2024-02-05]. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>.
- [4] 周舟,刘波. 模型引导的药物研发:发展历程和应用思考 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 772-776.
- [5] 郑青山. 模型引导新药研发模式:原理与案例 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(19): 1946-1952.
- [6] 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.
- [7] 姜俊杰,王鹤迪,刘玉庆,等. 基于证候探讨中药群体药代动力学研究的新思路 [J]. 医学争鸣, 2020, 11(3): 57-59.
- [8] 王玉昆,王鹏,王威宇,等. 整合动态 PK-PD 相关性分析在中药药效物质基础发现中的研究策略 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1157-1167.
- [9] 胡蕴慧,刘朋,熊皓舒,等. 数智中药:现代中药数智化升级与创新 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 1-11.
- [10] 孙瑞元. 定量药理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1987: 1.
- [11] 郑青山. 建模与模拟的工具:定量药理学发展历程与展望 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5): 755-757.
- [12] Barrett J S, Shi J, Xie H T, et al. Globalization of quantitative pharmacology: First international symposium of quantitative pharmacology in drug development and regulation [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(7): 787-792.
- [13] 谢雁鸣,王建农,贺福元,等. 中药群体药代动力学专家共识 (征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2937-2942.
- [14] 郑青山,陈凯先. 基于模型的中药研发 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1269-1278.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Gabrielsson J L, Weiner D L. Methodology for pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 1999, 2(6): 244-252.
- [18] 柳祖辉,褚扬,马晓慧,等. 单、多响应群体药代动力学采样优化在中药中的应用进展 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4446-4452.
- [19] 沈淑娇,樊玉娟,裘福荣,等. 生理药理学模型发展现状及其在药物临床研究中的应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(3): 334-343.
- [20] 郝琨,余丹,王广基. 非临床药代动力学的临床转化研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(1): 50-57.
- [21] 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.
- [22] Mould D R. Model-based meta-analysis: An important tool for making quantitative decisions during drug development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 283-286.
- [23] Sorger P K. Quantitative and systems pharmacology in the post-genomic era: New approaches to discovering drugs and understanding therapeutic mechanisms [EB/OL]. *National Institutes of Health*, (2011-10-01) [2024-02-05]. <https://www.nigms.nih.gov/training/documents/systemspharmawpsorger2011.pdf>.
- [24] 赵宸,李改玲,王亚宁. 新药研发中的定量系统药理学 (QSP) 模型与虚拟临床试验:发展及前沿应用 [J]. 药理学学报, 2023, 58(11): 3296-3310.

- [25] 姚媛, 廖琼峰, 陈国平, 等. 基于炎症模型大鼠建立穿心莲内酯抗炎作用的 PK-PD 模型 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 824-827.
- [26] 师少军, 陈汇, 顾世芬, 等. 蝙蝠葛苏林碱在犬体内药动学-药效学结合模型研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(12): 11-12.
- [27] 任欣怡, 陈渊成, 王琰, 等. 丹酚酸 A 对大鼠血浆中同型半胱氨酸调节作用的药动学-药效学结合模型 [J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(3): 260-265.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 彭珑. 基于清开灵注射液解热作用的 PK-PD 结合模型研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [31] 李俊峰. 基于 UPLC-MS 技术的仙骨康颗粒在骨关节炎大鼠体内的药动学及 PK-PD 模型研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2021.
- [32] 姜俊杰, 王建农, 谢雁鸣. 精准医疗模式下群体药代动力学的优势及其在中医药领域中的应用探析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4779-4782.
- [33] Jin T Q, Liu Z H, Chu Y, *et al.* UFLC-MS/MS determination and population pharmacokinetic study of tanshinol, ginsenoside Rb₁ and Rg₁ in rat plasma after oral administration of compound Danshen Dripping Pills [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(4): 523-533.
- [34] Birgersson S, van Toi P, Truong N T, *et al.* Population pharmacokinetic properties of artemisinin in healthy male Vietnamese volunteers [J]. *Malar J*, 2016, 15: 90.
- [35] 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.
- [36] Kim T H, Shin S, Shin J C, *et al.* Effect of sipjeondaebotang on the pharmacokinetics of S-1, an anticancer agent, in rats evaluated by population pharmacokinetic modeling [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1488.
- [37] 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.
- [38] Wang J N, Jiang J J, Xie Y M, *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.
- [39] 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: 64.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 张露丹, 左旭锐, 刘凡琪, 等. 应用定量药理学模型开展中西药相互作用的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1799-1805.
- [43] 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.
- [44] 李晓萌, 苏布达, 黄志伟, 等. 基于生理药动学模型预测乌头碱在人体的药动学行为 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 425-433.
- [45] He Q F, Bu F J, Wang Q Z, *et al.* Examination of the impact of CYP3A4/5 on drug-drug interaction between schizandrol A/schizandrol B and tacrolimus (FK-506): A physiologically based pharmacokinetic modeling approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4485.
- [46] 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.
- [47] Li X, Chen C, Ding N, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modelling and simulation to predict the plasma concentration profile of schaftoside after oral administration of total flavonoids of *Desmodium styracifolium* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1073535.
- [48] Hao K, Qi Q, Wan P, *et al.* Prediction of human pharmacokinetics from preclinical information of Rhein, an antidiabetic nephropathy drug, using a physiologically based pharmacokinetic model [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(2): 160-167.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 贺琪珺, 王敏存, 陈定芳, 等. 中药复方配伍的整体定量药理学表征体系建立与实验验证 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(S1): 36-37.
- [52] 寇俊萍, 禹志领, 龚树强, 等. 小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤药理作用 [J]. *中成药*, 2004, 26(1): 57-59.
- [53] 邵佳, 焦正, 丁俊杰, 等. 中国定量药理学研究的文献计量分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(7): 687-692.
- [54] 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.
- [55] FDA. Botanical Drug Development: Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-01) [2024-02-05]. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidancesdrugs>.
- [56] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [57] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 1-7.
- [58] 刘昌孝. 代谢组学在中药现代研究中的意义 [J]. *中草药*, 2004, 35(6): 601-605.
- [59] Xie G X, Wang S L, Zhang H, *et al*. Poly-pharmacokinetic study of a multicomponent herbal medicine in healthy Chinese volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(4): 692-702.
- [60] 周植星, 黄芳华. 中药注册申报中非临床研究资料常见问题探讨 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4905-4914.
- [61] FDA. Model-informed drug development pilot program [EB/OL]. (2020-08-20) [2024-02-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/model-informed-drug-development-pilot-program>.
- [62] Madabushi R, Benjamin J M, Grewal R, *et al*. The US food and drug administration's model-informed drug development paired meeting pilot program: Early experience and impact [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 74-78.
- [63] 国家药品监督管理局药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则 [EB/OL]. (2017-05-18) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972>.
- [64] 国家药品监督管理局药品审评中心. 群体药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a8ad0773aa5f4055fa9a51dfcdb86a4d>.
- [65] 国家药品监督管理局药品审评中心. 模型引导的药物研发技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e0651af6eba8cc2f5f31efb7add1f0a0>.
- [66] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药临床药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-20) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db>.
- [67] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则 [EB/OL]. (2021-02-18) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5e15021b72cb2d884afdcd50850ed1f0>.
- [68] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则 [EB/OL]. (2023-03-28) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5>.
- [69] 国家药品监督管理局药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则 (试行) [EB/OL]. (2023-04-12) [2024-02-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=41a4309b875e5d1167e5cfb4d7779e0e>.
- [70] Lu T, Yang J L, Gao X M, *et al*. Plasma and urinary tanshinol from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) can be used as pharmacokinetic markers for cardioprotective pills, a cardiovascular herbal medicine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(8): 1578-1586.
- [71] Liu H F, Yang J L, Du F F, *et al*. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(12): 2290-2298.
- [72] 黎国富, 赵浩如, 杨劲. 中草药新药多成分药代动力学评价的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(5): 644-649.
- [73] 郝海平, 郑超楠, 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]. *药学报*, 2009, 44(3): 270-275.
- [74] 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.
- [75] 高耀, 李肖, 周玉枝, 等. 代谢组学在逍遥散抗抑郁药理研究中的应用 [J]. *中草药*, 2019, 50(14): 3453-3460.
- [76] 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.
- [77] Ahad A, Raish M, Bin Jordan Y A, *et al.* Potential pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of *Nigella Sativa* and *Trigonella Foenum-graecum* with losartan in L-NAME induced hypertensive rats [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(10): 2544-2550.
- [78] 王广基, 郝海平, 阿基亚, 等. 代谢组学在中药方剂整体药效作用及机制研究中的应用与展望 [J]. *中国天然药物*, 2009, 7(2): 82-89.
- [79] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(2): 253-262.
- [80] 周晋, 刘惠, 邓凯文, 等. 基于药物动力学的中药成药性研究策略 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 3916-3920.
- [81] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4589-4594.
- [82] 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.
- [83] 李燕, 李芸霞, 袁岸, 等. 大黄附子成分配伍治疗大鼠阳虚便秘的整合药效学研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(10): 2206-2210.
- [84] He H, Wang S J, Li X, *et al.* A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction [J]. *Metabolism*, 2013, 62(10): 1357-1366.
- [85] 江慧勇, 严颐丹, 刘昊辰, 等. 基于代谢平衡模型评价阿霉素在大鼠体内的心脏毒性 [J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(2): 224-229.
- [86] 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.
- [87] Chen J L, Xu Y C, Lou H G, *et al.* Effect of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of deferasirox in healthy Chinese subjects and an artificial neural networks model for pharmacokinetic prediction [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(6): 761-770.
- [88] Simões M F, Silva G, Pinto A C, *et al.* Artificial neural networks applied to quality-by-design: From formulation development to clinical outcome [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 152: 282-295.
- [89] Liliopoulos S G, Stavrakakis G S, Dimas K S. Advanced non-linear mathematical model for the prediction of the activity of a putative anticancer agent in human-to-mouse cancer xenografts [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9): 5181-5189.
- [90] 陈渊成, 曹婉雯, 曹媛, 等. 基于神经网络的药动学-药效学结合模型评价丹参素心血管活性 [A] // 第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集 [C]. 武汉: 中国药理学会, 2009: 287.
- [91] Chen Y C, Cao W W, Cao Y, *et al.* Using neural networks to determine the contribution of danshensu to its multiple cardiovascular activities in acute myocardial infarction rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 126-134.
- [92] 董亚倩, 杨娜, 李晓凯, 等. 口服难吸收中药有效成分起效机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 769-779.
- [93] 徐慧, 杨新宇, 赵哲辉, 等. 多糖药物体内代谢及 PK/PD 关键技术研究的进展与思考 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(8): 851-862.
- [94] Cai H W, Ao Z, Tian C H, *et al.* Brain organoid reservoir computing for artificial intelligence [J]. *Nat Electron*, 2023, 6: 1032-1039.

[责任编辑 赵慧亮]