

# 药动学 - 药效学结合模型在中药研究中的应用<sup>▲</sup>

齐娜 冯海萍 徐勤 陆洁

(桂林医学院药剂药动教研室, 桂林市 541004, E-mail: qina1012@163.com)

**【提要】** 药动学 - 药效学(PK-PD)结合模型是将药动学与药效学通过血药浓度、时间和药效三者有机的联系起来,为药物的研究、开发、合理用药以及剂量确定等方面提供重要的依据。由于中药的组成成分多且复杂,将PK-PD结合模型应用在中药的效应物质基础及效应指标选择的研究中,有利于探明中药发挥作用的物质基础及其效应机制,对中药及其制剂的研究和开发具有指导性意义。本文综述了PK-PD结合模型在中药研究开发中的应用。

**【关键词】** 药动学;药效学;结合模型;中药研究

**【中图分类号】** R 285 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2014)01-0082-03

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2014.01.27

在现代药物的研究中,药动学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)之间的关系非常密切,而把药物代谢动力学和药效学联合起来研究药物的方法在近年来得到广泛应用。药动学 - 药效学(PK-PD)结合模型不仅能阐明药物在体内随时间动态变化的规律,而且揭示药物随浓度变化在效应部位作用的特性,客观地表述了血药浓度、时间和药效三者之间的联系,在指导临床用药、减少毒性及提高疗效等方面具有重要的意义。

中药的结构、成分组成极其复杂,其中包括中药的单体、有效成分、有效部位及药材的复方组成等。为了更好的发掘和利用我国丰富的中药资源,将PK-PD结合模型应用在中药的研究开发中是必然的。运用PK-PD结合模型研究中药有效成分在动物及人体内的动态变化过程及血药浓度、时间及药效之间相互作用的关系,从而为中药的研究、开发、合理用药以及剂量确定等方面提供重要依据。本文将对PK-PD结合模型的研究进展及其在中药中的应用作一概述。

## 1 PK-PD结合模型的基础及类型

**1.1 PK-PD结合模型的基础** 许多药物在进入机体后,会产生间接或滞后的药物动力学现象。为了解释这一现象而引入了效应室的概念。首先提出效应室概念的是Sheiner<sup>[1]</sup>,他认为有必要在原PK模型中增设一个效应室,应把效应室看成独立的房室,而不应归属在任一房室中,效应室与中央室按一级过程连接。效应室的引入,把经典的药动学模型和药效学模型有机地结合起来,建立了药动学 - 药效学结合模型,简称PK-PD结合模型<sup>[2]</sup>。

**1.2 PK-PD结合模型的类型** PK-PD结合模型通过测定血药浓度、时间、效应数据,推导出产生效应部位的药物浓度,并且定量准确地反映其与效应的关系。按照PK与PD的关联方式可将其分成4种类型<sup>[3-5]</sup>:(1)直接连接和间接连接模型:描述药物浓度与效应之间的关联。在直接连接模型中,由于给药后血药浓度与效应部位的药物浓度瞬间达到平衡,即在此种类型中药物能将血药浓度和其产生的效应直接连接起来,建立PK-PD结合模型的直接连接模型,而间接模型是指血药浓度与作用部位的药物浓度没有直接相关性,即在试验中体现为血药浓度与其效应存在时间上的滞后性。Ito等<sup>[6]</sup>采用PK-PD模型研究溴新斯的明的抗胆碱酯酶作用,结果显示溴新斯的明的药动学符合单室模型,在给药后0.5h血药浓度达到峰浓度,而抗胆碱酯酶活性在2~4h达到最大效应,表明溴新斯的明的最大效应滞后于血药达峰浓度,故可以得出此实验的PK-PD模型属于间接连接模型。(2)直接效应模型和间接效应模型:一般是根据药物的效应与其效应部位的浓度是否有直接相关性来判断。对于间接效应模型的药物通常是通过改变体内的某一些内源性物质而发生药效。(3)软连接和硬连接模型:数据信息联系方式描述浓度与药效之间的关系。在软连接模型中,借助于效应室使药动学与药效学数据直接吻合,均与连接模型的特征具有相关性;硬连接是利用体外药效数据和药动学数据相拟合,而药效学数据并不用于模型的计算,这种连接主要用于研究药物作用机制的<sup>[7]</sup>。(4)时间非依赖性和时间依赖性模型:主要是根据药效学参数是否伴随着时间的变化而改变来划分。如效应部位药物浓度相同时,在不同时间其药效是不同的,即符合时间

<sup>▲</sup>基金项目:广西教育厅科研项目(2008.10LX456)

作者简介:齐娜(1979~),女,博士,讲师,研究方向:药物新剂型及药动学研究。

通信作者:徐勤(1971~),女,博士,教授,研究方向:色谱分析及体内药物分析, E-mail: xuqin133@163.com。

依赖模型,适用于该类型的药物常常具有增敏或耐受现象,如阿莫西林<sup>[8]</sup>。如果药效只取决于作用部位的药物浓度,药效学参数不随时间而变化,则为非时间依赖模型,如左氧氟沙星<sup>[9]</sup>。这四种模型类型之间存在着相互交叉。

## 2 中药药物 PK-PD 研究方法

随着近年来医药界对中药研究、开发和利用的关注,已有一些科研工作者采用 PK-PD 结合模型对中药及其有效成分进行药动学和药效学方面的研究。而其研究方法主要分三种:(1)体内药物浓度法;(2)生物效应法;(3)血药浓度法与生物效应法相结合。

**2.1 体内药物浓度法** 在药动学研究中,体内药物浓度法是最经典的。其研究通过测定给药后不同时间药物在血液、尿液或者其他体液中的浓度,并计算药动力学参数。该方法适用于有效成分明确或具有指标成分的中药及其复方药物的研究。该方法对灵敏度的要求较高,通常采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、气相色谱法、色谱和质谱联用技术以及免疫法等。汤继辉等<sup>[10]</sup>采用 HPLC 法测定山茱萸的主要成分马钱苷在大鼠体内的药物浓度并计算药动力学参数。研究表明马钱苷灌胃给药后在大鼠体内的药代动力学模型为单室模型的一级吸收过程,其药代动力学参数为  $K_a = 0.06 \text{ min}^{-1}$ ,  $K_e = 0.013 \text{ min}^{-1}$ ,  $T_{\text{peak}} = 33.90 \text{ min}$ ,  $t_{1/2ka} = 12.47 \text{ min}$ ,  $t_{1/2ke} = 52.45 \text{ min}$ ,表明山茱萸的提取物马钱苷在大鼠体内吸收及消除迅速。

**2.2 生物效应法** 生物效应法是以药效为指标进行药代动力学研究,求药动力学参数的一种方法。该法适用于有效成分不明确的中药及其复方药物的研究。生物效应法可分为药理效应法、毒理效应法、微生物指标法等。而这几种方法由于测定原理的不同,又可以细分应用于不同方面药物的研究。潘伟等<sup>[11]</sup>以毒理效应法测定麻黄汤的体内过程而得出其表观药动力学参数。微生物指标法广泛应用于抗菌药物的效价测定。潘嘉等<sup>[12]</sup>以抗菌效应为指标,测定川芎挥发油药动力学参数。

**2.3 血药浓度法与生物效应法相结合** 研究阐述中药的作用、物质基础和作用原理,必须首先正确了解中药药方中各味药的有效成分与药效的关系。近年来研究人员在研究中发现中药方剂中某些有效成分的药理效应与血药浓度不同步,两者没有直接关系,提示单纯用血药浓度法研究中药复方制剂是不可行的。故科研人员采用血药浓度法与生物效应法相结合进行 PK-PD 模型研究。有学者采用血药浓度法和毒理效应法相结合的方式对青藤碱制剂进行分析,结果表明该制剂的血药浓度与毒理效应在一定时间内具有相关性<sup>[13]</sup>。

## 3 PK-PD 模型在中药领域研究中的应用

**3.1 在中药生物碱研究中的应用** 生物碱是人类对植物药中有效成分研究得最早而且较多的一类成分<sup>[14]</sup>,中药植物中存在的生物碱大多有明显的生理活性。因此,将 PK-PD 结合模型应用在中药成分生物碱的研究,对中药的开发利用有很大的推动意义。师少军等<sup>[15]</sup>研究注射用蝙蝠葛碱在犬体内的药动学和药效学之间的相互关系。结果显示  $T_{1/2a} < 5 \text{ min}$ ,且  $K_{12} > K_{21}$ ,  $T_{1/2\beta} = (2.7 \pm 0.6) \text{ h}$ ,  $V_d = (15.8 \pm 3.5) \text{ L/kg}$ ,表明静注蝙蝠葛碱后在犬体内分布十分迅速,消除也较快,而且在体内分布广泛。蝙蝠葛碱的药理效应并不与血药浓度直接相关,而是滞后于血浆药物浓度;而根据 Sheiner 提出的效应室理论,对药动-药效参数拟合,效应室药物浓度与效应指标的关系符合 Sigmoid-Emax 模型,药物效应与效应室浓度呈良好的相关性,且效应的预测值和实测值拟合良好。黄芳等<sup>[16]</sup>在研究板蓝根总生物碱中有效成分表告依春在发热大鼠体内的药动学和药效学的关系。采用 3 种拟合模型分别对 PK-PD 结果进行拟合。结果显示板蓝根总生物碱中的表告依春在正常大鼠与发热大鼠体内的药动学行为无显著差异,其在发热大鼠体内药动学与药效学的相关性符合间接反应模型,再细分为其中的药效产生抑制模型。

**3.2 在中药苷类化合物研究中的应用** 苷类(glycosides) 又称配糖体,是糖或糖的衍生物的半缩醛或半缩酮羟基与另一类非糖物质上的活性氢脱水形成的化合物<sup>[14]</sup>。苷元部分几乎包罗各种类型的天然化合物。苷类又分为很多种,每一种都有其独特的生理或治疗效应。因此,应用 PK-PD 结合模型来研究中药有效成分中的苷类能更很好了解其药动学与药效学之间的关系。宋珏等<sup>[18]</sup>研究黄芩苷的体内药动学及其对 PC12 细胞氧化损伤的保护作用,显示黄芩苷在体内、体外均具有较强的抗氧化作用,且药效与血药浓度呈正相关。戴亮等<sup>[19]</sup>利用 PK-PD 结合模型研究松果菊苷(ECH)的药理作用,并将其药效学特征与药代学行为进行比较,结果得出 ECH 的药效学和药代学之间存在表面矛盾,推测其代谢产物 3,4-二羟基苯乙醇及其硫酸结合产物可能为发挥药效的重要物质基础,为 ECH 在临床上的应用提供了很好的辅助数据。

**3.3 在中药复方研究中的应用** 在新药研发遭遇瓶颈时,越来越多的研发人员将目光投向了传统医药。随着对中药有效成分研究的不断深入,在中药单方药动学研究的基础上,发展了中药复方药动学的研究,这受到医药研究者的重视。从中医临床应用出发,中药复方更能体现中医传统的用药及中药配伍规律,体现中药的整体性<sup>[20]</sup>。赵玉男等<sup>[21]</sup>采用 HPLC 法测定中药复方解热药(YL2000)中黄芩苷和小檗碱在发热大鼠体内的血药浓度,同时以解热效应作为药效学指标,进行 PK-PD 结合模型的研究。结果表明

YL2000 解热效应只与黄芩苷作用有关,而与小檗碱无关。因此,将黄芩苷作为中药复方 YL2000 解热作用的指示性成分,探讨该解热药的 PK-PD 特征。林力等<sup>[22]</sup>建立 PK-PD 模型来研究中药复方双参通冠。进行了 13 个时间点 15 个成分的 PK 数据和 24 个药效指标的 PD 数据测定,并进行稳健变换、基线漂移处理、有效性判断和差值分析等方法对数据进行分析处理。结果从复方双参通冠中得到了 12 个有效成分,即人参皂苷 Re、Rb1、Rd、Rc、Rb2-3、Rf, DHC(去氢紫堇碱)、THP(四氢帕马丁)、HB(盐酸小檗碱)、SAB(丹酚酸 B)、LA(紫草酸)和 RA(迭香酸)。

#### 4 结 语

近年来应用 PK-PD 结合模型技术来研究药物的方法已经日渐成熟,越来越多的药物研究需要运用 PK-PD 结合模型。人工神经网络及微渗析技术在 PK-PD 模型中的应用,让我们看到了它的巨大发展前景。但 PK-PD 模型研究也带来了许多挑战,如何选择恰当的药效指标来评价药物的疗效,如何解决单一成分具有多靶点和(或)多组分药物的 PK-PD 结合模型研究,都是我们亟待解决的难题。中药是我国医药事业的优秀项目,更好地发掘利用传统中药来治病救人成为新时代医药工作者的奋斗方向之一。而由于 PK-PD 结合模型自身的特殊性和优势,让我们看到了中药事业复苏的曙光。但是现阶段 PK-PD 结合模型在中药领域中的研究仍较少,由于经典的 PK-PD 模型理论仅适合于作用机制明确且单一成分的化学药物,然而中药的成分通常复杂多样,很大程度上地限制了 PK-PD 模型在中药领域中的应用。因此,中医用药规律及中药配伍的整体性原则,在研究思路不断创新,提出符合中药药物作用特点的 PK-PD 模型,对于阐明中药作用机制及其作用的物质基础,为中药现代化的研究提供理论和方法支撑<sup>[23-24]</sup>。随着现代先进技术的应用,PK-PD 结合模型将会越来越完善,从深层次阐明中药的作用机制和科学内涵,对中药新药的研究和开发具有指导性意义。

#### 参 考 文 献

[1] Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine[J]. Clin Pharmacol Ther, 1979, 25(3):358-371.

[2] 刘建平. 生物药剂学与药物动力学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2012:385-386.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 曹岗, 张云, 丛晓东, 等. PK-PD 模型在中药药理学

中的应用[J]. 中草药, 2009, 40(11):1830-1834.

[6] Ito Y, Harada T, Fushimi K, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of acetylcholinesterase inhibition by distigmine bromide in rats[J]. Drug Metab Pharmacokin, 2010, 25(3):254-261.

[7] Danhof M, de Jongh J, de Lange ECM, et al. Mechanism based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47:357-400.

[8] 杨东, 曾振灵, 杨雨辉, 等. 阿莫西林杀灭金黄色葡萄球菌的药代动力学和药效学关系[J]. 中国兽医科学, 2008, 38(5):438-442.

[9] 徐俊芳, 徐晓刚, 王明华, 等. 左氧氟沙星对携带 qnrA1 基因大肠埃希菌药理学-药效学研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(4):250-254.

[10] 汤继辉, 胡容峰, 怀素丽. 山茱萸中马钱苷大鼠体内药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(1):27-29.

[11] 潘伟, 马张庆, 许金红, 等. 两种方法测定麻黄汤体内过程的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8):234-237.

[12] 潘嘉, 王家葵, 邹文候. 抑菌效应法测定川芎挥发油药理学参数[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(4):18.

[13] 周莉玲, 李锐, 周华, 等. 青藤碱制剂药理学实验中药物累计法与血药浓度法的相关性研究[J]. 中成药, 1996, 18(9):1-4.

[14] 吴继洲. 天然药物化学[M]. 北京:高等教育出版社, 2010:153.

[15] 师少军, 顾世芬, 曾繁典, 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.

[16] 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理学-药效学结合模型研究[J]. 中草药, 2007, 38(10):1514-1519.

[17] 吴继洲. 天然药物化学[M]. 北京:高等教育出版社, 2010:233.

[18] 宋珏, 路通, 谢林, 等. 黄芩苷及其含药血清在大鼠体内的药理学、药效学相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(12):1350-1353.

[19] 戴亮, 郝海平, 汪玉馨, 等. 松果菊苷药动/药效研究进展与思考[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(3):342-349.

[20] 袁瑾, 钮英杰, 王莹, 等. 中药复方药动药效相关性研究的方法与思考[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(4):60-62.

[21] 赵玉男, 邢东明, 丁怡, 等. 解热复方 YL2000 的药代动力学研究[J]. 中国药理学通报, 2004, 10(7):776-780.

[22] 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.

[23] 柳晓泉, 陈渊成, 郝混, 等. 药理学-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, 38(6):481-488.

[24] 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):462-464.

(收稿日期:2013-08-21 修回日期:2013-09-09)