

药动学-药效学结合模型的研究进展及应用

孙敏捷, 许颖(中国药科大学药学院, 南京 210009)

摘要: 目的 综述药动学-药效学(PK-PD)结合模型的研究进展。方法 对近十年来国内外发表的具有代表性的相关文章进行分析、整理和归纳, 总结 PK-PD 结合模型的类型、程序及应用。结果 PK-PD 结合模型有 4 种类型, 其在新药研发, 个体化给药和临床检测等方面都有广泛的应用, 为临床用药提供了有力的指导。结论 PK-PD 模型随着研究的深入不断完善, 在药物开发和研究中发挥了重要的作用。

关键词: 药动学; 药效学; 药动学-药效学结合模型; 常用程序; 研究进展

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)11-1084-06

Recent Advances and Application of Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) Modeling

SUN Minjie, XU Ying(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the advances on pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling. **METHODS** On the basis of analysing and concluding the relevant articles for the last ten years, the types, programs and application of PK-PD modeling were summarized. **RESULTS** There are four kinds of pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling, which were widely applied on drug development, individual administration and clinical detection, providing useful information to guide clinical medication. **CONCLUSION** PK-PD modeling has been improved and plays important role in drug development with its deep study.

KEY WORDS: pharmacokinetic; pharmacodynamic; pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling; common programs; recent advances

药动学, 即药动学(pharmacokinetics, PK)和药效动力学, 即药效学(pharmacodynamics, PD)是临床药理学的 2 个重要的组成部分, 药动学, 指用动力学(kinetics)的原理与数学模式, 定量描述药物进入体内的吸收、分布、代谢和排泄过程中血药浓度随时间动态变化的规律, 阐明机体对药物的作用; 药效学是研究药物效应随着给药时间和浓度而变化的动力学过程, 阐明药物对机体的作用。在相当长的一段时间内, PK 和 PD 是两门独立的学科, 随着研究的深入, 人们渐渐认识到, 孤立的研究 PK 或 PD, 忽略两者之间的联系, 所得到的信息是不完整的。

从 20 世纪 60 年代 PK/PD 模型的提出, 将 PK 和 PD 模型结合起来, 至今已有 40 多年, PK-PD 模型已发展成为一套科学的体系, 用于探讨浓度-时间-效应三者之间的关系, 能够更准确和全面的预测和描述一定的剂量和给药方案下, 药物的效

应随时间变化的规律。近些年来, PK-PD 模型在新药研发, 个体化给药, 临床药物检测(TDM)中有了广泛的应用^[1], 尤其是在指导抗菌药物^[2], 抗结核药物^[3], 心血管系统药物^[4], 作用于神经系统药物^[5]等药物的临床合理用药及优化给药方案上研究较多。对 PK-PD 模型的深入研究一方面可加速新药研发的进程, 提高药物开发决策效率, 为临床用药的安全性和有效性提供更为科学的理论依据; 另一方面则有助于阐明药物作用机制、评价药物相互作用、模拟临床试验, 探明药效个体差异的来源等。笔者简要介绍了 PK, PD 模型及 4 种 PK-PD 结合模型, 以及常用的程序, 并概述了其在药物研究和开发中的应用。

1 常用的 PK 和 PD 模型

1.1 PK 模型

研究 PK 模型反映的是给药后体液、血浆、血清或全血中的药物浓度-时间过程, 常用房室模型

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项(2009ZX09310-004)

作者简介: 孙敏捷, 女, 硕士, 讲师

Tel: (025)83271098

E-mail: sun_minjie@163.com

来拟合时间与药物浓度的关系,常用的 PK 模型有如单室、二室、三室模型等。

1.2 PD 模型

传统的结合模型认为药效直接取决于中央室或外周室的血药浓度,即药效与血药浓度同步。但在实际上,药效峰值的出现往往偏迟于血药浓度峰值的出现。药物效应的变化与血液药物浓度的变化是不同步的。因此研究药物浓度与效应的直接关系是必要的。当反应部位的药物浓度恒定,PD 参数为时间非依赖性时,体系处于稳态,这一般可通过长时间的静脉滴注或多次给药实现。在稳态下常用的 PD 模型有线性、对数线性、Sigmoid-Emax 模型,最大效应模型(Emax 模型)和 β -函数模型等。

1.2.1 线形模型 线形模型是浓度和效应之间最简单的一种关系。该模型设定药物浓度和效应之间存在直接的比例关系。方程式可简单表示为:

$E = a \times C + E_0$ (E 为效应, C 为药物浓度, a 为斜率, E_0 为给药前效应值)。线形模型比较简单,模型参数易于推导。如 Valle 等^[6]用线性 PD 模型研究曲马朵的 2 个主要活性代谢物(+)-邻-去甲基曲马朵 [(+)- σ -DMT] 和 (-)- σ -DMT 的镇痛作用。但线性模型仅在 $E_{\max}$ 的 20%~80% 区间的预测和拟合情况较好,超出此范围的 $E_{\max}$ 时,将会发生较大的偏差。

1.2.2 对数线性模型 药物效应与药物浓度的对数具有线性关系。方程式可简单描述为: $E = a \times \text{Log}C + E_0$ (E 为效应, $\text{Log}C$ 为药物浓度的对数, a 为斜率, E_0 为给药前效应值)。

1.2.3 最大效应模型($E_{\max}$ 模型) 此模型适用于药物效应随浓度呈饱和曲线增加的情形,即为 $E_{\max}$ 模型,当药物浓度增加达到极限水平时,效应增加比较缓慢。方程式为: $E = \frac{E_{\max} C_e}{C_e + EC_{50}}$, E 为效

应, C_e 为效应室浓度, $E_{\max}$ 为能产生的最大药理效应, EC_{50} 为引起最大效应一半时的效应室药物浓度,该模型可反映所研究的效应室对药物的敏感度,可用于研究药物与受体之间的相互作用。

1.2.4 Sigmoid $E_{\max}$ 模型 该模型较为复杂,具有多种变型。 $E_{\max}$ 模型就是其一种特例。Sigmoid $E_{\max}$

模型的方程式可简单表示为 $E = \frac{E_{\max} C_e^r}{C_e^r + EC_{50}^r}$, 该

模型参数意义同 $E_{\max}$ 模型,其中 r 体现了曲线的

斜率,可由受体理论推导出来,即与一个受体反应的药物分子数目。可以更好的用于拟合方程,当 $r=1$ 时, Sigmoid $E_{\max}$ 模型即为 $E_{\max}$ 模型。

Sigmoid $E_{\max}$ 模型是在研究中使用最多的 PK-PD 模型。Furuya 等^[7]采用了 PK-PD 结合模型分析了 TS-943 在犬体内的 PK 和 PD 的情况血小板聚集的 PD 情况可用抑制型 Sigmoid $E_{\max}$ 模型拟合,得出 E_0 , $E_{\max}$, EC_{50} 和 Hill 系数 r 。van Steeg 等研究了 $S(-)$ -阿替洛尔在 WKY 大鼠体内的药动学和药效学,拟合结果药动学符合三房室模型,PK 与 PD 间的关系可用经典的 Sigmoid $E_{\max}$ 模型描述^[8]。

1.2.5 β -函数模型 此模型是被用来描述一个凸形的 Ce-E 曲线,其模型函数式为: $E = X/(1-X)/g$; 通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。

2 PK-PD 结合模型

PK-PD 结合模型反应了药物的效应随剂量和时间的变化规律。根据 PK 和 PD 的联结方式不同,PK-PD 结合模型有 4 种主要属性分类^[9]: 直接连接(direct-link)和间接连接(indirect link)PK-PD 模型,直接效应和间接效应 PK-PD 模型,软连接和硬连接 PK-PD 模型,时间非依赖性和时间依赖性模型 PK-PD 模型。

2.1 直接连接和间接连接

直接连接和间接连接 PK-PD 模型反映了药物浓度和效应的响应机制之间的联系。直接连接是指血药浓度与作用部位的药物浓度直接相关,用药后两者之间可迅速达到平衡,因此血药浓度可直接作为效应的输入函数。该情况血浆药物浓度与药物效应没有滞后环,可用血浆浓度与稳态状况下的药效学模型的其中一个结合起来分析。间接联系: 适用于浓度时间过程和效应时间过程出现分离,血药浓度与作用部位的药物浓度没有直接相关性,用药后两者之间需要经过一段时间方能达到平衡,效应-药物浓度曲线有滞后环,很可能与药物的分布滞后有关。该概念最先于 1981 年由 Sheine 提出^[10],药物转运到效应室的作用部位导致了滞后现象。此种连接模型的 PD 模型以 S 形 $E_{\max}$ 模型为代表。

2.2 直接响应和间接响应

直接响应和间接响应 PK-PD 模型主要反映了引起观察效应的响应机制,是依据药物所产生的效应与其在作用部位的药物浓度之间的相关性来

区分的。直接响应模型(direct response model),即作用部位的药物浓度和药物效应之间直接相关,药物到达作用部位后可立即产生效应,没有时间上的滞后或延迟,即使有中间反应过程,发生也非常快,不影响它们之间的相关性。效应室模型(effect compartment model)就是一种直接响应模型。间接效应(indirect response model)是指药物的效应与其在作用部位的浓度没有直接相关性,即药物到达作用部位也不能立刻产生效应,药物的效应存在明显的滞后。这种滞后不是由于药物从血液向组织转运的时滞引起的,是由于药物的作用机制抑制或刺激机体生理过程,从而导致观察效应,因此间接反应模型也与血浆药物浓度与效应之间的滞后有关^[11]。直接效应模型和间接效应模型都是由2个次级系统联系起来的,一个非线性的稳态次级模型和一个线性的动态次级模型,但是2个次级模型的顺序有所不同^[12]。对于间接效应模型,一个线性的动态模型后连接一个稳态的非线性模型。

2.3 软连接和硬连接

软连接和硬连接 PK-PD 模型反映了用来建立药物浓度和观察效应联系的信息,是根据建立 PK-PD 模型时所采用的数据信息来区分的。软连接模型(soft link model),PK 和 PD 是借助于药物浓度和效应数据联系起来,所用信息是双向的,PK,PD 数据都用来确定它们之间的联系。这种联系可解释药动力学和药效学之间的分离,如滞后等。而硬连接模型(hard link model)则是借助于药动力学数据和体外药效数据将 PK 和 PD 联系起来,因此硬连接模型是基于药物作用机制建立的模型,PD 参数不作为该模型的特征,通过附加体外实验信息决定 PD-PK 之间的联系,可用于预测新药的体内药效活性^[13]。

2.4 时间非依赖性和时间依赖性

时间非依赖性模型(time-invariant model)和时间依赖性模型(time-variant model)又称为时间变化和时间恒定 PK-PD 模型。这主要是依据药效学参数是否存在时间依赖性来区分的。如果药效学参数随时间变化保持恒定,则为时间非依赖模型,反之则为时间依赖性模型。大部分药物属于时间非依赖性模型。而时间依赖性模型主要有耐受模型,敏感模型,一部分抗生素类药物具有时间依赖性,在作用部位的药物浓度相同的情况下,不

同时间所产生的效应是不同的,此时应运用时间依赖性模型进行分析^[14]。

3 常用的 PK-PD 模型分析程序

国内外大多数药动力学应用程序均采用加权非线性最小二乘法进行曲线拟合,以迅速计算出精确、合理的药动力学参数。线性药动力学参数的计算方法主要有:Simplex 法,高斯-牛顿迭代法,改良的高斯-牛顿迭代法如 Marquardt 法及 Hartley 法等。其中 Marquardt 法和 Hartley 法最为常用。许多药理学应用程序都包括药效学模型,如:线性模型、对数模型和 Sigmoid 模型(Hill's 方程)。对数模型常用于微生物测定,Sigmoid $E_{\max}$ 模型能够较好地描述多数 S 型量效关系。目前国外较常用的 PK-PD 应用程序有以下几种。

3.1 NONLIN 系列 PK/PD 程序(NONLIN, PCNONLIN 和 WINNONLIN)

在 NONLIN 的基础上,美国统计咨询有限公司开发了 PCNONLIN,它是目前国际上应用最广的 PK/PD 程序。该程序可计算分析:①房室模型分析(compartmental modelling):处理各种非线性回归问题;参数估计;各种微分方程求解;模拟不同用药方案或参数调整后的药效变化;提供了广泛的模型库,能解决各种模型拟合问题,包括药代模型、药效模型、间接响应模型及药代药效联合模型等;用户可用内置的程序语言来自定义模型;使用动态内存管理技术,可处理大型数据和复杂模型;②非房室模型分析(noncompartmental analysis):可由血或尿数据计算 AUC_{0-n} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{\max}$ 等参数;可计算稳态数据的参数;可在半对数图中选择终末消除相或由程序自动选择;3种方法计算 AUC;计算任意终点的 AUC 等。它拥有一个丰富的 PK/PD 模型库:包括 19 种线性房室模型,4 种非线性模型,3 种非房室模型以及 8 种药效学模型。WIN-NONLIN 是 NONLIN 软件的 Windows 版本,在 PK-PD 模型处理中处于主流地位^[9]。

3.2 ADAPT II

ADAPT II 程序是由美国南加州大学 Biomedical Simulations Resource(BMSR)的研究人员于 1988 年开发的一种 PK/PD 应用程序。目前常用的仍是 ADAPT II 第 4 版。ADAPT II 的模型库拥有 37 种不同类型的模型,其中 PK 模型 16 种、PK-PD 结合模型 8 种,另外还有 13 种特殊模型。

Baek 等人应用 ADAPT II 分析了 β -受体阻断剂在血管模型中的作用^[10]。

3.3 PH\EDSIM

PH\EDSIM 程序是由 MEDIWARE 编写的一个通用的 PK-PD 模型的处理工具, 该程序使用灵活, 允许操作者以图的形式设计所需的 PK, PD 或 PK-PD 结合模型, 而不需编程, 设计的模型可用于预测或拟合。该程序近年来使用较多, Dukic^[15]在评价给药方案对于甲氨蝶呤进入脑肿瘤的影响, 以及 Roelosfen^[16]在研究二苯噻庚英的毒理学性质时, 都使用了 PH\EDSIM 程序用于模型的拟合。

3.4 JGuiB

JGuiB 是用 Java 语言编写的程序, 是一款可免费试用的软件, 已升级到 JGuiB3.0。该软件在菜单模式下, 由 boomer 进入 GUI-based 应用系统。JGuiB 主要包括 3 种 PK-PD 模型: normal fitting, simulation 和 Bayesian estimation。JGuiB 可以同时拟合一组数据不同加权设计的几种 PK/PD 模型(一个程序文件可最多运行 4 种)。Bayesian estimation 可用于临床药动学服务^[17]。

3.5 其他

国外还开发了很多用于 PK-PD 分析的软件, 如 acs1Xtreme, MEDICI-PK, MKMODEL 等, 其中 MKMODEL 程序是由 QuickBasic 编写的以 DOS 为基础的 PK-PD 分析程序, 该程序需要较多的初始参数的设定, 使用较复杂, 近些年来使用较少。

4 在药物开发中的应用

PK-PD 模型通过建模将时间、效应等变量以及变异因素(如性别、年龄等)^[18]整合在一起, 设定剂量和变异程度, 对得到的数据进行拟合, 通过得到各种参数, 揭示药物的经时过程和效应的变化特征。PK-PD 模型有助于药物的筛选, 加速新药研发的进程, 因此 PK-PD 研究受到越来越广泛的重视, 在药物研发的各个阶段, 临床前和临床研究中都得到广泛应用^[12]。

4.1 在药物临床前研究中的应用

PK-PD 在临床前研究中应用非常广泛, 包括在一系列的体外和动物实验中以考察化合物的安全性和有效性。使用适宜的模型, 能筛选出最有效的化合物^[19], 用于人体实验。如果能将临床前数据与已知的相关化合物的临床数据结合起来建立相关性, PK-PD 模型将具有重大价值^[20]。PK-PD 模型在临床前应用包括: ①可从众多备选化合物

中筛选最有效化合物; ②预测临床效果(EC_{50}); ③为早期临床实验提供指导; ④为最佳取样点设置提供指导; ⑤根据靶组织的浓度估测安全范围; ⑥预测口服生物利用度; ⑦预测肝清除率; ⑧估测可能的药物相互作用。Bueno 等^[21]研究了根据 PK/PD 模型评价 TGF- β 激酶拮抗物对肿瘤生长的抑制作用。该模型可用于模拟肿瘤生长和大小的经时过程, 对临床实验的设计很有帮助。Theil 等^[22]用基于生理学的 PK-PD 模型进行药物研发和有效化合物的筛选。用生理学拟合的药动学模型计算药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄参数。用拟合的药动学模型分析静脉注射或口服给药后, 体内血药浓度经时过程。利用 PK-PD 模型可以在体内试验前可预测新药的药动学过程; 帮助较好地分析新药的药动学模型特征和建立合理的 PK-PD 模型, 协助临床做出筛选药物的决策; 推测合理的给药途径和剂量。黄芳等^[23]应用 PK-PD 模型, 研究板蓝根总生物碱的主要成分表告依春在酵母致热大鼠体内的药物动力学和药效学之间的关系。采用 3 种 PK-PD 拟合模型, 分别对药效学参数进行拟合。结果药理效应与效应室浓度之间的关系用间接反应中的药效产生抑制模型拟合较好, 板蓝根总生物碱中表告依春在正常大鼠和发热大鼠体内的药物动力学行为无明显差异, 表告依春在发热大鼠体内药物动力学与药效学符合间接反应中的药效产生抑制模型。

PK/PD 模型已逐步深入到对药物作用机制的研究, 涉及生理、生化、药理、病理等各种机制, 使模型趋向于复杂化和精细化, 可根据药物的作用机制建立相应的模型。Arifah 等^[24]研究了非甾体抗炎药酮洛芬混悬体和单一对映体对急性炎症的抑制效果, 研究表明酮洛芬对 COX-1 和 COX-2 的无选择性抑制作用。

4.2 在临床研究中的应用

4.2.1 I 期临床中的应用 I 期临床主要提供人体耐受性, PK 和一些 PD 数据, 结合 I 期临床研究数据, 可对临床前研究中建立的 PK-PD 模型进行改进和优化, 提供一些宝贵的信息。将这种优化的模型与药物的蛋白结合性质, 以及体外有效性等数据结合起来, 可有效的用于 II 期临床中剂量和给药方案的确定。

4.2.2 II 期临床中的应用 通过 II 期临床的数据可以评估剂量-效应关系, 为 III 期临床实验做充分

准备。PK/PD 模型的建立和拟合可以有效的减少 II 期临床中的实验数量。PK/PD 模型可用于药物的剂量和采样方案的确定, 药物的不良反应的评价^[25]等方面, 好的时间-效应模型, 可以预测稳态的效应及治疗效果。一些研究表明, 根据 PK-PD 模型的拟合结果可以制定 III 期临床的给药方案^[26-27]。

4.2.3 III 期临床中的应用 利用 III 期临床中的有效性和安全性的数据, 建立 PK-PD 模型, 并进行拟合。在 III 期临床中构建 PK-PD 模型, 可用于评价变异因素的影响, 验证群体 PK-PD 模型的有效性, 确定剂量-效应关系等^[28]。Exposure-reponse (PK/PD) 分析已经用于通过建立 2 个临床实验的联系, 提供更加准确可靠的剂量-响应依据^[29]。如 Yassen 等^[30]研究了纳洛酮对丁内诺啡叔丁啡在健康受试者体内引起的呼吸抑制的逆转作用, 药效指标为每分钟通气量(minute ventilation)。丁内诺啡叔丁啡与纳洛酮为联用易导致药效的竞争性相互作用, Yassen 建立从药物-受体复合物(CeR)到药效(E)的传递函数的线性函数, 因此该模型为间接连接模型。分别用固定效应模型和混合效应模型拟合相关参数, 计算结果表明: 体重、年龄等其他协变量对丁内诺啡叔丁啡和纳洛酮的药动学无显著影响, 两者的药动学模型分别由二房室模型和三房室模型描述, 药效拟合结果能较好地反映实际情况。无纳洛酮时, 理想的药效曲线表现为先急速下降后缓慢上升, 给予纳洛酮后, 在急速下降曲线中部出现反弹峰。最后根据模型和拟合参数进行模拟研究, 计算结果表明宜用连续输注方式给予纳洛酮以逆转丁内诺啡叔丁啡引起的呼吸抑制作用。

5 热点与展望

PK-PD 模型在近年来的研究日益广泛, 其在药物开发中的作用越来越受到人们的重视。除了原有的 PK-PD 模型外, 一些新的模型也不断出现, 如在转换型药物研究(translational drug research)中发展起来的 Mechanism-based(PK-PD) modeling^[31-32], 该模型的显著特点是具有药物特定参数(drug-specific parameters, 如靶向亲和性和内在效力)以及生物学系统特定参数(biological system-specific parameters, 如靶点蛋白的表达水平, 转导速率常数等)^[13], 可以描述药物效应与疾病过程之间的关系^[33]。

PK-PD 模型是辅助药物研发的有力工具, 在

化合物的筛选、剂量确定、不良反应研究等方面都有广泛的应用。正确和合理的运用 PK-PD 模型, 可以减少研发成本, 降低实验失败的几率, 确证药物的安全性和有效性。PK-PD 模型将会随着研究的深入不断完善, 在未来的药物开发和研究中发挥出更重要的作用。

REFERENCES

- [1] MEIBOHM B, DERENDORF H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(1): 18-31.
- [2] RUBINO C M, AMBROSE P, CIRINCIONE B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gatifloxacin in children with recurrent otitis media: application of sparse sampling in clinical development [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 59(1): 67-74.
- [3] DAVIES G R, NUERMERGER E L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of anti-tuberculosis drugs [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2008, 88(s1): 65-74.
- [4] BERTERA F M, MAYER M A, OPEZZO J A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diltiazem in spontaneously hypertensive rats: A microdialysis study [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2007, 56(3): 290-299.
- [5] YASSEN A, KAN J, OLOFSEN E, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory-depressant effect of buprenorphine and fentanyl in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(2): 682-692.
- [6] VALLE M, GARRIDO M J, PAVÓN J M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethylnaloxone and (-)-O-desmethylnaloxone, in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 293(2): 646-653.
- [7] FURUYA A, NOZAWA M, GOTOH J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of TS-943, a selective non-peptide platelet glycoprotein- II b/IIIa (GP II b/IIIa) receptor antagonist, using a nonlinear mixed effect model in dogs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(7): 921-927.
- [8] 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.
- [9] WinNonlin-Industry-standard PK/PD modeling and analysis. [EB/OL]. Sunnyvale: Pharsight, 2008. http://www.pharsight.com/products/prod_winnonlin_home.php
- [10] BAEK I H, YUN M H, YUN H Y, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the cardiovascular effects of beta blockers in humans [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(6): 814-821.
- [11] DERENDORF H, MEIBOHM B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK-PD) relationships: concepts and perspectives [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(2): 176-185.
- [12] CSAJKA C, VEROTTA D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: history and perspectives [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2006, 33(3): 227-279.
- [13] DANHOF M, DE JONGH J, DE LANGE E C, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 357-400.
- [14] DERENDORF H, LESKO L J, CHAIKIN P, et al.

- Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development [J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(12): 1399-1418.
- [15] DUKIC S F, HEURTAUX T, KALTENBACH M L, et al. Influence of schedule of administration on methotrexate penetration in brain tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(12): 1578-1584.
 - [16] ROELOFSEN E E, WILHELM A J, SINJEWEL A. Toxicokinetics of dothiepin: 2 case reports [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(5): 638-641.
 - [17] JGuiB for Win 3.0 [EB/OL]. <http://www.wareseeker.com>. 2008.
 - [18] MÜHLBERG W, MUTSCHLER E, HOFNER A, et al. The influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bemetizide and triamterene: a single and multiple dose study [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2001, 32(3): 265-273.
 - [19] COLLBURN W A, LEE J W. Biomarkers, validation and pharmacokinetic pharmacodynamic modeling [J]. *Clin Pharmacokin*, 2003, 42(12): 997-1022.
 - [20] CHIEN J Y, FRIEDRICH S, HEATHMAN M A, et al. PK/PD and the stages of drug development: role of simulation [J]. *AAPS J*, 2005, 7(3): 544-559.
 - [21] BUENO L, DE ALWIS D P, PITOU C, et al. Semi-mechanistic modelling of the tumour growth inhibitory effects of LY2157299, a new type I receptor TGF- β kinase antagonist, in mice [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1): 142-150.
 - [22] THEIL F P, GUENTERT T W, Haddad S, et al. Utility of physiologically based pharmacokinetic models to drug development and rational drug discovery candidate selection [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 138(1/2): 29-49.
 - [23] HUANG F, CHEN Y C, LIU X D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic binding model of febrile rats *in vivo* for study on epigotrin from total alkaloids of *Radix Isatidis* [J]. *Chin Tradit Herb Drug(中草药)*, 2007, 38(10): 1514-1519.
 - [24] ARIFAH K, LANDONI M, LEES P. Pharmacodynamics, chiral pharmacokinetics and PK-PD modelling of ketoprofen in the goat [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, 26(2): 139-150.
 - [25] BURMAN C F, HAMRÉN B, OLSSON P, et al. Modelling and simulation to improve decision making in clinical development [J]. *Pharmaceut Stat*, 2005, 4(1): 47-58.
 - [26] PEZESHK H. Bayesian techniques for sample size determination in clinical trials: a short review [J]. *Stat Methods Med Res*, 2003, 12(6): 489-504.
 - [27] MILLER P. Role of pharmacoeconomic analysis in R&D decision making: when, where, how? [J]. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23(1): 1-12.
 - [28] LEE H, YIM D S, ZHOU H, et al. Evidence of effectiveness: how much can we extrapolate from existing studies? [J]. *AAPS*, 2005, 7(2): 467-474.
 - [29] MILLER R, EWY W, CORRIGAN B W, et al. How modelling and simulation have enhanced decision making in new drug development [J]. *J Pharmacokin Pharmacodyn*, 2005, 32(2): 185-197.
 - [30] YASSEN A, OLOFSEN E, VAN DORP E, et al. Mechanism-based pharmacokinetic- pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone: a study in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacokin*, 2007, 46(11): 965-980.
 - [31] AGORAM B M, MARTIN S W, VAN DER GRAAF P H. The role of mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling in translational research of biologics [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(23/24): 1018-1024.
 - [32] DANHOF M, DE LANGE C, DELLA PASQUA O E, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling in translational drug research [J]. *Trends in Pharmaco Sci*, 2008, 29(4): 186-191.
 - [33] POST T M, FREIJER J I, DEJONGH J, et al. Disease system analysis: basic disease progression models in degenerative disease [J]. *Pharm Res*, 2005, 22(7): 1038-1049.

收稿日期: 2010-03-24