



药理学新论丛书

数学药理学新论

◎ 主编 孙瑞元 郑青山



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

数学药理学新论/孙瑞元等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2004. 5

(药理学新论丛书)

ISBN 7-117-06110-3

I. 数… II. 孙… III. 药理学 - 应用数学
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 039871 号

药 理 学 新 论 丛 书

数学药理学新论

主 编: 孙瑞元 郑青山

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 22 插页: 1

字 数: 519 千字

版 次: 2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06110-3/R·6111

定 价: 43.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

当代药理学研究呈现两个趋势,一是向深度发展,如分子药理学、药物基因组学研究等,另一个是向定量研究发展,不但提供药物有效性,而且提示何种剂量有效、作用强度、作用时间等具体参数。特别是近几年来,由于新药不断增加,信息技术与计算机辅助设计(CAD)的迅速发展以及多中心临床试验的规范化,极大促进了这种研究的深入,如药效动力学、药代动力学、PK-PD模型、群体药代动力学与药物相互作用动力学等;新药临床试验设计和统计也广受重视。另外,现代化仪器和检测手段的出现,为定量研究提供了依据,计算机的普及以及各种程序的出现,也为定量研究提供了可能。所有这些,对新药研发和临床均具有重要指导意义。以上研究内容的归纳、总结和理论化,在我国称之为“数学药理学”(或称定量药理学)。每年有大量的此类培训班和讲习班举办,也反映了社会的需求。

数学药理学作为一门独立学科,在我国已有二十余年历史。孙瑞元教授是这门学科和“中国药理学会数学药理专业委员会”的奠基人,曾担任本学科主任委员达十余年。在此领域中,他的研究生涯已五十余年,乐此不疲,十分活跃。现在,孙瑞元教授主编此书,总结数学药理学近年研究进展,可

望为从事药物开发、评价和临床研究的同道提供一本十分有价值并且极为实用的参考书,故欣然作序。

中国工程院院士
中国药品生物制品检定所所长



目 录

第一章

数学药理学新论概况	1
第一节 数学药理学概论	1
第二节 药物评价的研究设计与统计分析	3
第三节 药代动力学	6
第四节 药效动力学	11
第五节 药物相互作用动力学	13
第六节 计算应用软件	14
第七节 循证医学及 Meta 分析在药理学中的应用	18
第八节 新数学理论在药理学中的应用	19
第九节 亟待解决的问题与展望	20

第二章

药理试验的设计与统计分析	23
第一节 药理试验设计原则和设计方法	23
第二节 药理试验设计中的剂量问题	26
第三节 药理试验的统计分析	33
第四节 相关分析和回归分析	51

第三章

临床试验统计学应用	54
第一节 药物临床统计学管理规范	55

第二节	临床试验统计结果表述	70
第三节	处理效应评价的协变量调整	80
第四节	非劣效性/等效性试验中的统计学事项	86
第五节	对照试验中的安全性评价	103
第六节	临床试验中缺失数据处理	114
第七节	随机对照试验的统一报告格式	121

第四章

药物相互作用动力学	131
第一节 药物相互作用动力学理论概述	131
第二节 药物相互作用动力学研究设计与分析方法	143
第三节 药物相互作用动力学研究展望	180

第五章

药物效应动力学及受体动力学	185
第一节 药效动力学概述	185
第二节 受体动力学	188
第三节 量效关系分析	198

第六章

药物动力学	213
第一节 药物动力学的发展概况及研究范畴	214
第二节 药物动力学的基础概念	216
第三节 药物动力学计算中的数学方法问题	229
第四节 线性与非线性药物动力学	247
第五节 药物蛋白结合	258
第六节 药物代谢	262
第七节 药物消除动力学	275

第八节 药物毒代动力学	280
第九节 影响药物动力学行为的因素	286
第十节 临床前药物动力学研究	296
第十一节 药物代谢和药物动力学基础研究与新药研究 开发	302

第七章

生物利用度和生物等效性	309
第一节 概述	310
第二节 BA 和 BE 研究的临床设计基础	314
第三节 生物样品药物浓度测定方法的建立和确证	316
第四节 普通制剂的人体 BA 和 BE 研究	319
第五节 缓释或控释制剂的生物利用度和生物等效性 试验	324
第六节 BA 和 BE 评价的统计学基础	326

第八章

吸收药动学	331
第一节 前言	331
第二节 胃肠道的药物吸收概述	333
第三节 Caco-2 细胞模型在药物吸收研究中的作用及应 用	353
第四节 肠道及肠壁对药物处置的研究方法	367
第五节 体内药物吸收与动力学研究	375

第九章

中药药物代谢动力学	420
第一节 中药药物代谢动力学发展概况	420
第二节 中药药物代谢动力学的研究对象和研究手段	421

第三节 中药药物代谢动力学研究的主要研究方法和应用	
实例	434

第十章

中药复方药代动力学	467
第一节 中药复方药代动力学研究概况	467
第二节 中药复方药代动力学研究方法及其评价	468
第三节 中药复方药代动力学研究意义	475
第四节 中药复方药代动力学研究的发展趋势	476

第十一章

群体药物代谢动力学	482
第一节 群体药物代谢动力学简介	483
第二节 NONMEM 法基本原理	490
第三节 群体药物代谢动力学参数估算	496
第四节 NONMEM 群体分析法的应用	517
第五节 群体药物代谢动力学参数的临床应用	521

第十二章

药动药效联合模型	530
第一节 基本概念和基本原理	531
第二节 药动学模型和药效学模型	534
第三节 药动学药效学联合模型的四个属性	538
第四节 研究热点及进展	543
第五节 应用实例	547

第十三章

时间治疗学研究	556
---------------	-----

第一节 心脑血管疾病的时间治疗	557
第二节 哮喘的时间治疗	560
第三节 糖尿病及其他内分泌疾病的时间治疗	561
第四节 睡眠障碍的时间治疗	562
第五节 癌症的时间治疗	564
第六节 其他疾患的时间治疗	565

第十四章

生物信号与信息处理	568
第一节 生物信号的种类与特性	569
第二节 生物信号的检测、放大、显示、汇总分析及干扰抑制	576
第三节 生物信号提取及处理的数学分析方法	588
第四节 生物信号处理及分析方法在生物医学测量中的应用	613

第十五章

循证医学及 Meta 分析	631
第一节 循证医学及 Meta 分析在药物评价中的应用	632
第二节 Meta 分析的基本步骤	636
第三节 Meta 分析常用的统计分析方法	646
第四节 Meta 分析的质量评价-QUOROM 声明	659

第十六章

计算机在药理学中的应用	667
第一节 统计软件概况	667
第二节 药代动力学软件概况	677

第一章

数学药理学新论概况

摘 要

数学药理学又称为定量药理学,是运用数学手段,定量研究药理作用规律的一门分支学科。由于新药开展得到普遍重视,信息与计算机技术的迅速发展以及多中心临床试验的规范化,极大促进了这种研究的深入,如药效动力学、药代动力学、PK-PD 模型、群体药代动力学与药物相互作用动力学等;新药临床试验设计和统计也广受重视。另外,现代化仪器和检测手段的出现,为定量研究提供了依据,计算机的普及以及各种软件的出现,也为定量研究提供了可能。所有这些,对新药研发和临床均具有重要指导意义。本章概述了以上新理论、新方法,分以下几节介绍:药物评价的研究设计与统计分析,药代动力学,药效动力学,药物相互作用动力学,计算应用软件,循证医学及 Meta 分析在药理学中的应用,新数学理论在药理学中的应用,亟待解决的问题与展望等。所有这些内容都是当前新药临床研究、上市后药物再评价的热点问题,也是每年大量培训班的讲授内容。详细内容请见本书其他章节。

第一节 数学药理学概论

当代药理学的发展有两个趋势:一是药理学的进展深度

由“宏观”走向“微观”；二是药理学研究精度由“定性”走向“定量”。在由“宏观”向“微观”发展的历程中，药理学研究已由整体、器官、组织、细胞、亚细胞水平深入到分子和基因的水平。这一纵深的发展使人类认识到药物作用的本质与原理。同时，随着研究的不断深入，科研资料的日益丰富以及研究中影响因素的错综复杂，一般性的、描述性的研究已不能确切地表达药物与机体间相互作用的规律，势必兼行数学药理学研究。

数学药理学又称为定量药理学，是在药理学中，运用数学手段，定量研究药理作用规律的一门分支学科。数学药理学研究具有五大特点：以具体的参数表达量的差别；以简洁的公式描述量的变化；以抽象的数学模型概括事物的主要本质；以统计的方法分析随机现象；以数学的推导侦测新的线索。

数学药理学是一门新兴交叉学科，其内涵正在不断扩大，目前研究内容主要包括：药效统计分析、量-效关系分析、构-效分析、时-效关系分析、时-量关系分析、药-靶关系分析、药理学应用软件及其计算方法、循证医学及 Meta 分析、新的数学模型和数理方法在药理学中的应用等等。计算机的发展使许多繁复的计算得以实现，为数学药理学提供了强有力工具，大大促进了数学药理学的发展。

数学药理学发展历史并不久，但发展速度却很快。在 20 世纪初，Clark、Fisher、Burn、Gaddum、Finney 等在数学药理学研究中的开创性工作，促进了药理原理的数学分析、生物检定、药效评价等学科的发展。20 世纪 60 年代以来，药代动力学研究为临床药理学发展和制定最佳用药方案提供了极有价值的线索；药效动力学研究则深化了人们对于药物受体的认识。这些重要进展理所当然地引起了药理学界的瞩目和兴趣，各国陆续出版了有关数学药理学的专刊、专著，有的国家

还建立了专业队伍。

诚如卡尔·马克思所说:“一种科学只有当它达到了能够运用数学的时候,才算是真正发展了的科学”,不仅现代药理学、化学如此,现代药理学也是如此。近几年来,由于新药开展得到普遍重视,信息与计算机技术的迅速发展以及多中心临床试验的规范化,极大促进了这种研究的深入,如药效动力学、药代动力学、PK-PD 模型、群体药代动力学与药物相互作用动力学等;新药临床试验设计和统计也广受重视。另外,现代化仪器和检测手段的出现,为定量研究提供了依据,计算机的普及以及各种程序的出现,也为定量研究提供了可能。所有这些,产生了一批在信息技术和生物医学领域中的价值成果,对新药研发和临床均具有重要指导意义,使得作为数学手段探索药理学定量规律的一门新的分支学科—数学药理学,得到蓬勃发展,深受欢迎。本书概要地介绍了近年来数学药理学的一些新进展,主要包括下述几个领域的内容。

第二节 药物评价的研究 设计与统计分析

近年来,药物评价的试验设计与统计分析方法发展很快,比较集中地体现在新药临床研究的工作中。新药临床研究的成败取决于研究的设计是否科学合理,数据的来源是否准确可靠,数据的统计分析是否恰当以及研究的整个过程是否符合药政管理的有关要求和规范等。统计学作为保证新药临床研究科学性的手段之一,发挥着愈来愈重要的作用。

新药临床研究从始至终都必须有生物统计学家的参加。生物统计学家的主要任务包括:根据文献和临床前资料,提出有关例数估算、随机化、设盲分组等意见,协助研究者完善和修订研究方案;研究计划确定后,制定“统计分析计划书”,

经临床研究负责人认同后,进行编制表册、设盲编号、分装药袋等前期工作;临床资料收集完整后进行统计分析,提交“统计报告书”及统计结论,协助研究者完善临床试验总结报告。

统计原则(重复、对照、随机、盲法)在新药研究中的应用也有其自身的特点,实施也更为严格。如:对于样本含量的特殊规定和计算方法;各种对照的设计方法包括平行设计、交叉设计、析因设计、配对设计、对应设计、阶段设计(成组序贯设计)、可变剂量设计、加药设计、撤药设计、分支交叉设计等等;更多地采用分层分段均衡随机和对应均衡随机方法;盲法(单盲、双盲、三盲、四盲)的设计和实施等。

另外,新药临床统计也有些特殊规定。如,首先需要根据病例特征确定对哪些病例(意愿治疗集、符合方案集、安全集)进行统计分析,三种分析原则上均应进行并对统计结果加以比较:符合方案集分析(Per Protocol, PP),意愿治疗集分析(Intention To Treatment, ITT)及安全集分析(SS)。计划书中应规定采用何种分析,或在每张统计表下注明该表采用何种分析。

药物评价中的统计分析方法近年来发展很快。在新药临床试验中,以经典统计方法为主,其他统计分析方法视数据情况亦有利用。基本方法为 t 检验、方差分析、卡方检验、Ridit检验、秩和检验、CMH检验等。其他常用方法包括多中心CMH检验、Cohran-Cox法、Satterthwaite法、时序资料的多种方法(重复测量方差分析、协方差分析、AUC法)、一致性检验等等。另外,多因素统计方法、流行病学的统计方法及其他高级统计分析在新药研究统计中也逐步得以应用。

I期临床试验为初步的临床药理学及人体安全性评价试验,其研究设计与统计亦有自身特点。除了常规的临床试验前的研究资料、制定研究计划、药代动力学研究等之外,还应

该特别注意耐受性试验中,单次给药耐受性试验初始剂量、最大剂量和剂量递增方案的设计应该计算合理,方法选用适当。其中动物剂量与人体剂量的换算、递增方案的制定和选择、小样本量效关系的判断等问题,均与数学药理学有密切关系。

在Ⅱ~Ⅲ临床试验的一些具体统计问题上,近年来的认识也有一定的发展变化,试举几例:

一、非劣性/等效性检验

临床试验中常涉及四种检验方法,即差异性检验(双侧)、等效性检验(双向单侧)、非劣性检验(单向单侧)及优效性检验(单向单侧)。在阳性对照试验中,更多的情形是探求新药与标准有效药物相比疗效是否不差或疗效相当,而并不一定要知道新药是否比标准药好,由此提出了非劣性/等效性试验(noninferiority/equivalence trials)。非劣性/等效性试验与通常意义下的优效性试验(superiority trials)在设计和统计分析上有很大的区别。如果认识不够,可能导致临床药物试验设计中的样本含量、无效假设和备选假设、统计学分析和结论推断等方面的不合理。目前统计学界对以下多个问题举行了探讨:非劣效性/等效性界值的选定;判定非劣效性/等效性的假设检验方法;判定非劣性/等效性的可信区间方法;非劣效性/等效性试验样本含量估计及检验效能等。

二、 $P > 0.05$ 的正确认识

$P > 0.05$ 是一个“不是结论的结论”,从统计学来说,它是差异性检验的结论,即“无统计意义”,而不是“无显著差异”,更不是“两药药效相近”;从专业上说,它不是结论,只能说明例数过少或误差过大。既不能说两药有差别,也不能说两药无差别。 $P > 0.05$ 不能作为两药疗效基本相等的临床结论。临床专家提出等效标准的概念,统计专家在此基础上

发展了“等效性检验”,只有等效性检验合格,才能说两药基本等效。

三、可信区间用于统计判断

传统的假设检验以前多只要求提供 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 等 P 值的范围,现在临床试验主张直接给出确切 P 值。此外,近年还建议同时用可信区间和判断标准进行统计分析,当 95% 可信区间处于判断标准区间范围内可以直观地了解两者关系,并作出 $P < 0.05$ 的统计判断。

第三节 药代动力学

近年来,药动学发展迅猛,药动学的研究对指导新药设计和新药研究、优化给药方案、改进药物剂型等具有十分重要的意义。采用数学手段进行定量研究,始终是药动学的研究重点和热点,在定量研究药物在体内 ADME 的量变特征方面,近年来亦有较大发展。

一、药动学参数的计算

药动学计算可使用 NOLIN、NOMEN、PKBPN-1、3P87、3P97、DAS、NDST2000 等软件,应用这些软件时应注意其合法性、合理性和公认性。在计算过程中会出现诸如异常点、尾点反跳、尾点测不出、双峰现象、滞后现象等各种问题。试举一例说明,即在计算中出现的“药代计算的不确定性”:同一个血药浓度数据,各软件计算结果并不完全相同。不确定的原因多样,如初值对结果影响;步长、精度、迭代次数的影响;数据越不典型,差别越大;房室数越多,差别越大。这就涉及最佳点寻找的计算方法问题,另外也可采用目测法,DAS 软件即具有自定义模块功能,可根据相对误差和、绝对误差和最

小的原则,也可根据各点总趋势,侧重合理点,或者根据群体数据的消除相斜率及统计学 F 检验差异无统计意义进行寻找。

二、生物利用度及生物等效性的统计分析

目前用于生物等效性评价的统计方法主要有方差分析法、双向单侧 t 检验法 (two one-sided t tests)、 $(1-2\alpha)$ 置信区间法及贝叶斯法 (Bayesian) 等,均可对实验数据和 AUC 、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 等药动学参数进行生物等效性统计分析。方差分析法是一种检验差异的传统方法,且为其他方法的基础,其他方法则对方差分析的不足提出。另外除了常用的双交叉的设计外,三交叉和四交叉设计也常有应用,设计方案和分析方法也逐步完善。在过去的二十多年中,生物等效性评价方法经历了许多演变,现多采用多因素方差分析、双向单侧 t 检验等经典方法。但随着实践的发展,研究者发现这些方法也存在一些不足,并提出一些新观点和新方法,如群体生物等效性 (population bioequivalence, PBE) 方法、“个体生物等效性” (individual bioequivalence, IBE) 方法等,目前生物等效性研究存在着只考虑均数的等效性,未考虑越限值等方面的不足,对于“允许越限几个? 允许越限多大?”等问题意见尚不统一。PBE 方法同时考虑两组生物利用度的均数及其标准差,似乎更为合理,有学者建议本法应称为“平均生物等效性” (average bioequivalence, ABE)。

三、群体药代动力学

群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 即药动学的群体分析法,是将经典药动学基本原理和统计学方法相结合,研究药物体内过程的群体规律,研究药动学参数的统计分布及影响因素的药动学分支学科。群体药代动力学通过药代

模型、协变模型、回归模型、随机模型等更全面地反映各种人群的时间-血药浓度关系。国外已用于Ⅲ期临床试验,国内亟待开展。与传统药动学研究相比,群体药代动力学有诸多优点:可用稀疏数据,每例取样点可少至2~3点;易实施,老幼病弱均可接受,不受单次多次限制;可分析各种影响因素对药代学参数的定量关系;年龄、体重、性别、肝肾、夹杂症、合并用药;可更好地根据病人情况安排治疗方案,调整剂量;可使用不同来源、不同时期的数据,逐步充实。Sheiner等(1977)首次提出群体药动学的概念和非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect model, NONMEN)的分析方法,并编制了相应的NONMEN计算机软件。群体药动学及NONMEN法最初只为解决治疗药物监测(TDM)中取样点多、病人不易接受的问题,后来随着广泛的应用,已从简单的估算药物的药动学参数发展到很多方面,如用于TDM及个体化用药、分析药动学参数的影响因素、群体药效学研究,及为新药临床研究和上市后再评价提供新方法等。

四、药代动力学-药效学结合模型

药动学(PK)研究体液中药物浓度(C)的时间(T)过程,即 C - T 关系;药效学(PD)研究药物浓度与药理作用强度(E)的关系,即 C - E 关系;药代动力学-药效学结合模型(pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling, 简称PK-PD联合模型)将两者结合,说明药理作用的时间过程,即 E - T 关系。PK-PD联合模型中最常用的药效学模型包括固定效应模型、线性模型、对数线性模型、最大效应模型、Sigmoid最大效应模型等。PK-PD联合模型分为四种类型可供选择:直接联系和间接联系模型、直接反应和间接反应模型、软联系和硬联系模型、时间变化和时间恒定模型。近年来在药理学和毒理学、临床应用、新药开发等领域,PK-PD联合模型发挥越来越