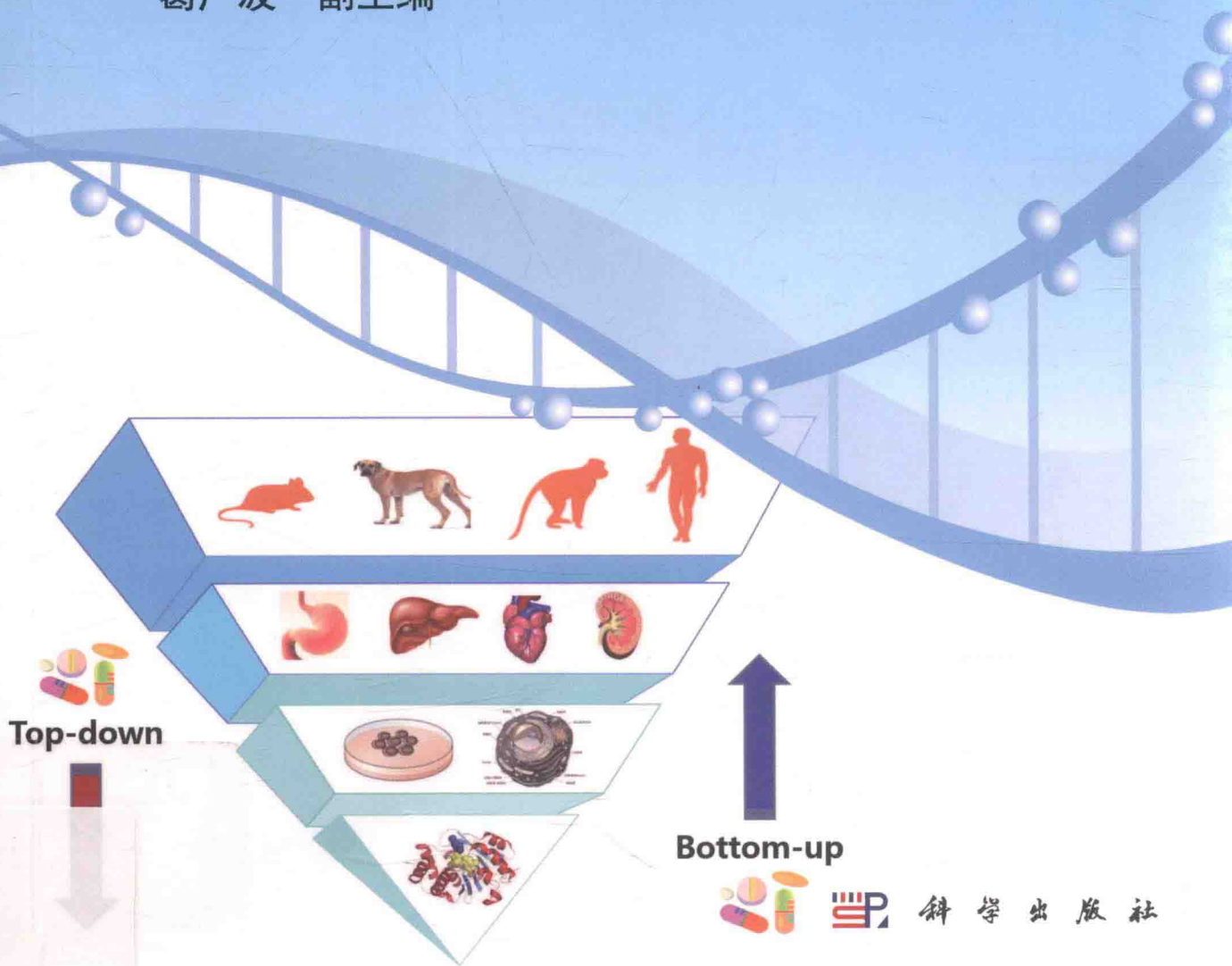




系统药代动力学

杨 凌 主 编

葛广波 副主编



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版
本书由大连市人民政府资助

系统药代动力学

主 编 杨 凌

副主编 葛广波

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书力求对药代动力学研究的两大策略(“自上而下”和“自下而上”)、理论体系、研究模型及应用等作出更为系统的介绍和独特的认识。在篇章设置上,本书围绕着先整体、后拆分、再整合和验证的系统论理念,首先介绍了以表观药代行为表征的常用“整体药代动力学”理论(第一篇);继而为读者细致剖析了影响表观药代行为的单元决定因素及其机制(第二篇);之后介绍了如何利用药代决定因素/关键因素并结合生物体系基础参数重建系,并模拟药物在复杂体系中的药代行为(第三篇);在对药代行为和机制深入了解的基础上,第四篇介绍了药代动力学和药效动力学的关联性(PK-PD 联动性),其中不仅涉及了药效动力学的研究方法论,还特别对系统论指导下的“基于机理的 PK-PD 联动”理论进行了概述性的介绍,结合重点具体实例对研究理念、效应指标选择、建模方法等进行了阐述。由于药效动力学中也存在使用何种方法论的选择,第四篇还着重介绍了“基于经验”和“基于机理”这两个概念的区别。

本书的理论性与实用性较强,可作为药理学及药学专业高年级本科生和研究生的专业教材使用,也可作为从事药代动力学研究及药理学研究相关人员的科研参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

系统药代动力学/杨凌主编. —北京:科学出版社, 2017.2
ISBN 978-7-03-051720-3

I. ①系… II. ①杨… III. ①药物代谢动力学 IV. ①R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 017166 号

责任编辑:李 悦 闫小敏 / 责任校对:赵桂芬
责任印制:张 伟 / 封面设计:刘新新

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717
<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司 印刷
科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 2 月第一次印刷 印张: 22

字数: 515 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

编委会名单

主 编 杨 凌 (上海中医药大学)

副主编 葛广波 (中国科学院大连化学物理研究所)

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 平 (中国科学院大连化学物理研究所)

王丹丹 (中国科学院大连化学物理研究所)

宁 静 (中国科学院大连化学物理研究所)

吕 闯 (美国百健)

吕 侠 (大连民族大学)

刘 勇 (大连理工大学)

庄笑梅 (军事医学科学院毒物药物研究所)

李 娜 (中国科学院大连化学物理研究所)

吴敬敬 (中国科学院大连化学物理研究所)

邹立伟 (中国科学院大连化学物理研究所)

张洪建 (苏州大学)

何克江 (中国科学院大连化学物理研究所)

侯 洁 (大连医科大学)

夏杨柳 (大连理工大学)

董佩佩 (大连医科大学)

窦同意 (大连理工大学)

戴子茹 (中国科学院大连化学物理研究所)

前 言

进入 21 世纪以来,随着科学技术水平的提升及人类对创新药物研发的期望逐年增高,药代动力学研究在新药创制及临床用药实践中的重要性日益凸显。近年来,国内外研究者已逐渐意识到从系统水平研究药物与机体相互作用及其规律和机制的重要性(Boran and Iyengar, 2010)。然而,目前我国药代动力学研究仍处于以整体研究策略为主,逐步向还原论及系统论研究策略转型的关键阶段。此时,推出系统药代动力学理论应是最佳时机。

与其他药代动力学论著相比,本书力求对药代动力学研究的两大策略(“自上而下”和“自下而上”)、理论体系、研究模型及应用等作出更为系统的介绍和独特的认识。在篇章设置上,本书围绕着先整体、后拆分、再整合和验证的系统论理念,首先介绍了以表观药代行为表征的常用“整体药代动力学”理论(第一篇);继而为读者细致剖析了影响表观药代行为的单元决定因素及其机制(第二篇);之后介绍了如何利用药代决定因素/关键因素并结合生物体系基础参数重建系,并模拟药物在复杂体系中的药代行为(第三篇);在对药代行为和机制深入了解的基础上,本书的最后一篇介绍了药物代谢动力学,简称药代动力学(pharmacokinetics)和药效动力学(pharmacodynamics)的关联性(PK-PD 联动性),其中不仅涉及了药效动力学的研究方法论,还特别对系统论指导下的“基于机理的 PK-PD 联动”理论进行了概述性的介绍,结合重点具体实例对研究理念、效应指标选择、建模方法等进行了阐述。由于药效动力学中也存在使用何种方法论的选择,本书的第四篇还着重介绍了“基于经验”和“基于机理”这两个概念的区别。编者希望通过本书的介绍,使更多国内同行了解到当前药代动力学研究的最新进展及趋势,并使更多的药代研究新理念、新技术与新方法得以互通和交流,同时期望广大药物研发工作者将这些先进技术与研究理念快速融入到我国的新药创制及临床应用中。本书编者均为药代动力学研究领域的一线科研及教学人员,对国内外药代动力学研究进展和发展趋势有着较为深刻的体会。全书的理论性与实用性较强,可作为药理学及药学专业高年级本科生和研究生的专业教材使用,也可作为从事药代动力学研究及药理学研究相关人员的科研参考用书。

经过长达五年的集体努力,本书终于付梓,这是一件令人欣慰的事。但本书编者的知识范畴与能力毕竟是有限的,因此本书的写作与内容必然存在很多缺点,甚至错误。敬请专家、学者与读者批评指正。

编 者

2016 年 11 月 1 日

目 录

绪论	1
第一节 新药研发面临的挑战	1
第二节 药物体内暴露及其决定因素	4
第三节 系统药代动力学	5
参考文献	8

第一篇 整体药代动力学

第一章 概述	13
第二章 血药动力学	17
第一节 血浆药物总量及血浆药物游离量	17
一、血液中关键影响因素	18
二、血浆蛋白药物结合研究手段	18
第二节 房室模型理论	20
一、药物体内过程的速率论	20
二、房室模型的基本分类	21
三、房室模型的判别和选择	22
四、药代动力学参数	23
第三章 组织药代动力学	28
第一节 与靶组织药物浓度相关的参数	28
第二节 组织药物浓度的测定方法	30
一、组织匀浆实测药物浓度	30
二、组织切片	31
三、微透析方法	32
第三节 组织药物浓度与生物利用度的关系	34
第四章 种间放大	36
第一节 种间放大的基本原理	37
第二节 种间放大方法	38
一、组织分布相关参数的放大方法	38
二、药物清除速率相关参数的放大方法	40
第三节 种间放大在人体首次给药剂量估测中的应用	42
一、基于体表面积的人体剂量换算	42
二、基于体重的人体剂量换算	43

第四节 种间放大的局限性.....	44
第五章 群体药代动力学.....	46
第一节 基本概念.....	46
第二节 群体药代动力学参数的估算方法.....	47
一、基本概念.....	47
二、基本原理.....	47
三、参数估算方法.....	48
第三节 群体药代动力学的主要缺陷.....	50
参考文献.....	51

第二篇 药物代谢属性决定因素

第六章 概述.....	57
第七章 药物理化性质.....	59
第一节 概述.....	59
第二节 理化性质的基本原理.....	60
一、分子大小.....	60
二、亲脂性.....	61
三、解离常数.....	63
四、溶解度.....	66
五、药物的结构特性.....	69
六、生物药剂学分类系统 (BCS).....	71
七、多理化性质因素对药物 ADME 性质的综合影响.....	73
第三节 理化性质研究方法.....	74
一、药物亲脂性测定方法.....	74
二、药物解离常数测定方法.....	75
三、溶解度测定方法.....	77
第四节 研究实例.....	77
小结.....	80
第八章 生物物理因素 (结合和转运).....	81
第一节 概述.....	81
第二节 膜结合与扩散.....	82
一、生物膜的基本结构.....	83
二、膜扩散假说.....	84
三、膜结合和扩散与 ADME 的关系.....	86
四、药物与生物膜作用的研究方法.....	87
第三节 蛋白结合基本理论.....	88
一、结合蛋白的种类及其分布.....	89

二、结合蛋白的结构.....	91
三、结合蛋白的含量.....	92
四、结合蛋白的生理功能.....	92
第四节 血浆蛋白结合.....	94
一、血浆蛋白结合对 PK 的影响.....	96
二、药物与血浆蛋白结合的体外研究方法.....	97
第五节 组织蛋白结合.....	99
第六节 生物转运的基本原理、概念.....	102
一、被动转运.....	104
二、胞旁转运.....	104
三、转运蛋白介导转运.....	105
四、胞饮作用.....	106
第七节 转运蛋白.....	106
一、摄取性转运蛋白.....	107
二、外排性转运蛋白.....	109
第八节 转运实例.....	111
一、以单一的被动扩散为转运方式的研究实例.....	111
二、以一种转运蛋白介导的主动转运的研究实例.....	112
三、以多种转运蛋白介导的主动转运的研究实例.....	113
小结.....	113
第九章 药物生物化学因素.....	116
第一节 概述.....	116
第二节 I 相代谢酶.....	119
一、细胞色素 P450 酶.....	119
二、酯酶.....	126
三、其他 I 相代谢酶.....	130
第三节 II 相代谢酶.....	131
一、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶.....	131
二、其他 II 相代谢酶.....	150
第四节 体外代谢的研究范例.....	156
一、华蟾毒精 CYP 代谢种属差异研究.....	157
二、乙酸甲羟孕酮的体外代谢研究.....	158
三、瑞香素的 UGT 代谢.....	160
四、己烯雌酚葡萄糖醛酸结合通路的鉴定.....	160
五、I 相-II 相联动代谢——伊力替康的代谢通路.....	163
六、I 相-II 相联动代谢——对乙酰氨基酚联动代谢.....	164
小结.....	166

第五节 总结及展望.....	166
参考文献	167

第三篇 系统重建

第十章 概述	173
第十一章 体外参数向体内参数的外推.....	176
第一节 小肠系统重建.....	176
一、理论基础.....	177
二、外推模型.....	178
三、小结	179
第二节 肝系统重建.....	180
一、基于不同亚模块体系的外推.....	180
二、体外内在清除率的计算.....	183
三、放大系数的选择.....	183
四、肝模型的选择.....	184
五、小结	187
第三节 肾系统重建.....	189
一、体外肾表观渗透系数.....	189
二、体外肾内在清除率.....	189
三、肾的器官清除率.....	190
第四节 各组织分布的系统重建.....	191
一、分布容积的预测方法.....	191
二、组织血浆分配系数的预测方法.....	192
三、小结	196
第十二章 基于机理的药代动力学.....	197
第一节 PBPK 的发展历程.....	197
第二节 PBPK 的基本原理、特征和主要方法.....	198
一、PBPK 的基本原理.....	198
二、PBPK 模型的结构.....	199
三、模型的表征.....	201
四、模型的参数.....	204
五、模型的模拟与验证.....	205
第三节 PBPK 模型的优势.....	206
第四节 PBPK 模型在药物代谢研究中的应用现状.....	208
一、药物发现.....	208
二、临床前开发.....	209
三、临床开发.....	211

四、小结	216
参考文献	217

第四篇 药代-药效关联性研究

第十三章 概述	225
第十四章 药效动力学表征	228
第一节 概述	228
第二节 药物、疾病与系统稳态间的关系	229
一、人体稳态：能量代谢、糖代谢、脂代谢的平衡与稳态机制	229
二、稳态与疾病的形成	230
三、生物能量医学及其发展前景	232
第三节 药物作用机制及其决定因素	234
一、受体学说	234
二、药物靶点	237
三、药物作用机制	239
第四节 PD 指标选择和药效表征	240
一、PD 指标的选择	240
二、PD 指标选择实例一——糖尿病的治疗	241
三、PD 指标选择实例二——肿瘤 PD 指标、治疗药物和药物靶点	242
四、PD 指标选择实例三——心血管指标及治疗药物	252
五、PD 指标选择实例四——炎症指标、靶点及治疗药物	262
第十五章 PK-PD 研究方法及其常用模型简介	266
第一节 PK-PD 发展历程	266
第二节 PK-PD 研究指标的选择依据	268
一、什么情况下血药浓度并不是反映药物效应的很好指示指标	269
二、PK-PD 研究指标的选择依据	271
第三节 PK-PD 研究常用方法及模型	279
一、PK-PD 模型组成的演变过程	279
二、基于机理的 PK-PD 模型	280
三、建模原则	282
四、PK-PD 结合模型的建模过程	282
五、如何写 PK-PD 建模的报告	288
六、一个好模型的特征	289
七、PK-PD 结合研究的常用模型	291
八、系统生物学在 PK-PD 结合研究中的应用	297
第十六章 PK-PD 应用实例	300
第一节 靶点在血液系统的药物的 PK-PD 应用实例	300

一、华法林 PK-PD 应用实例	300
二、抗菌药 PK-PD 应用实例	303
第二节 靶点在细胞膜的药物的 PK-PD 应用实例	306
第三节 靶点在细胞内的药物的 PK-PD 应用实例	309
第四节 靶点在大脑 CNS 的药物的 PK-PD 应用实例	313
第五节 联合用药的 PK-PD 应用实例	316
第六节 中药的 PK-PD 应用实例	319
第七节 PK-PD 在药物安全性评价中的应用	321
第八节 基于组学技术的系统生物学在抑郁症药物研发中的应用	324
第十七章 结语与展望	326
参考文献	328

绪 论

第一节 新药研发面临的挑战

新药研发是一个系统工程，其通常需历经 10~15 年的研发历程，其中包含了以基础研究、应用基础研究和临床研究为主导的药物发现、临床前试验、临床试验（I 期、II 期和 III 期）等多个环节。大量回顾性研究表明，大约万分之一的受试化合物可通过筛选进入临床前试验成为药物候选物，而两个候选物中可能产生一个进入临床试验的在研药物，在研药物通过临床试验到最后成功上市的比例仅为 10%~16%（Munos, 2009）。从早期筛选算起，平均约 20 万个受试化合物中只能筛选出一个可能成功上市的产品，成功率仅为 20 万分之一。当然，这个比例因药物种类的不同也相差甚远，如肿瘤药各阶段的成功率都相对较低（Paul et al., 2010），说明新药研发不但失败率高，而且具有极大的不确定性。虽然药物已经成功上市，但是药物不良反应已成为继肿瘤、脑血管和心脏疾病之后导致住院病人死亡的第四大死因（Lazarou et al., 1998）。而且，全球 46% 的药物撤市缘于药物的毒副作用（Lazarou et al., 1998）。由此可见，当前新药研发面临着研发效率过低、投入和产出比严重失衡及临床不良反应和安全隐患高发等多重挑战。上述现状迫使国内外制药企业不断去探寻属性更加优良的高品质药物，这对新药研发提出了更高的要求。

药物的有效性和安全性是新药研发及应用领域中所面临的巨大挑战，这种挑战看似产生于应用领域，实质是源于基础研究的不足。由于基础研究的薄弱，这种缺陷被其辐射并放大到应用领域，也被放大到新药研发和临床应用的全过程。传统上，药效活性的筛选与优化一直是新药研发的首要任务，但回顾性分析却表明，20 世纪 90 年代以前，导致新药研发失败的原因约 70% 来自非药效因素，其中 40% 是由于药物在人体内代谢属性差，另有近 30% 是由于药物在人体内产生毒性而导致研发失败（Kola and Landis, 2004）。此项研究促使国际制药行业在新药研发的发现阶段将药物吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（elimination/excretion）（简称 ADME）属性的筛选和修正，与药效动力学、药物靶点筛选同步进行（Caldwell et al., 2009），这样一个完全崭新的筛选理念，目前已经成为西方制药巨头进行新药筛选的常规。在药物发现阶段就进行 ADME 属性筛选研究的过程被称为“早期 ADME 属性研究”（Caldwell et al., 2009）。10 年后的统计表明，早期 ADME 属性研究的引入使因药代属性不良导致的新药研发失败率从高达 40% 降至 10% 左右（图 0-1）。纵观整个新药研发历程，前期发现阶段的资金投入最少，但筛选了最大量的“不合格”化合物；而后期临床研究围绕少量确定的研究对象，资金投入最高（Swinney and Anthony, 2011）。因此，为降低研发风险，各大制药公司都采取“早发现、早放弃或早发现、早优化”的策略。但即便如此，在对药品质量和属性要求更高的今天，全球新药产出在数量上仍没有明显突破，产出率

有很高的不确定性，新药研发的投入与产出比越来越失衡 (Swinney and Anthony, 2011)。

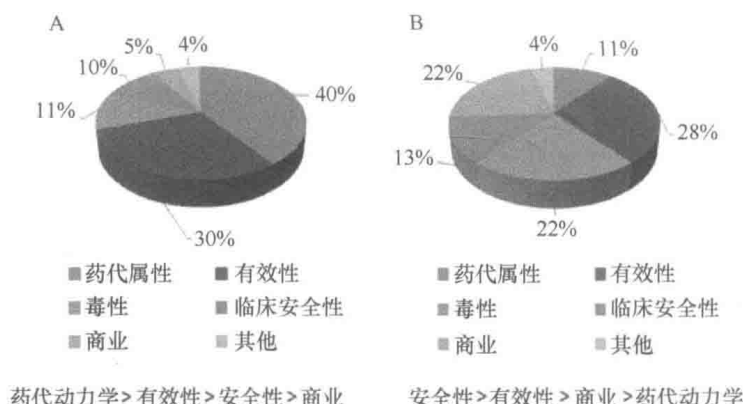


图 0-1 新药研发失败原因分析 (修改自 Kola and Landis, 2004) (彩图请扫书后二维码)

A. 1981~1991 年药物临床失败原因分析; B. 1991~2000 年药物临床失败原因分析

在新药研发历经的三个阶段中，世界大多数国家都将后两个阶段完全纳入行政监控的指导下，研究药物必须按照行政监控的要求，完成行政监管机构认可的“既定性”研究和评估内容；三个阶段中，只有发现阶段是游离于监控之外，允许开展“自选”或“非既定性”的研究。由于在整个新药研发中后两个阶段是在明确监控下的研发，研发对象是不可更换的，因此后两个阶段针对研发对象的研究仅仅是评估，不存在对研发对象的修改和优化。显然，所有的筛选、修正和优化等“试错性”研究重任均由发现阶段来承担，发现阶段不但研究内容可以变换，而且研究对象也可以变换 (Lipinski et al., 2004)。因此，创药水平的高低取决于各家发现阶段的试错性内涵，即各家“自选”性、试错性内容的实质差异，如怎样选择模型和研发对象。与发现阶段不同，后两个阶段由“既定性”研究的质量高低来决定，取决于监管机构对新药研发的“认知”和“导向”水平。行政监管水平的高低当然会直接引导或影响新药发现阶段的水平。例如，美国 FDA 被公认为是全球新药审评和监控水平最高的行政监管机构，欧美企业的创药水平被认为是世界最高水平。与之相比，我国的创药企业或机构基本没有把发现阶段设为创药的第一必需阶段，普遍缺乏筛选、优化、修正等“试错性”研究和缺少研发对象的“研究内容”，这和我选择跟随国际潮流，以仿制国外产品的“实用主义”战略有关。最近 10 年，我国新药研究投入虽然有明显增长，但创制体系和研究水平还没有实质性改变，仍有不小差距。例如，在创药体制中，系统性地设置药物发现阶段，建立相应的技术平台，这在我国还未能获得“共识”；我国自主研发的新药中，目前还没有一个范例是通过上述“三阶段”的联合协同研究来完成的。总体来说，我国不重视新药创制体系的作用，更关注具体产品和技术。

新药研发的发现阶段是创药体系中最重要阶段，根据不同的需要，将开展大量化合物与多靶点之间或与不同模型中因素之间的对筛 (Kool et al., 2010)。设置这个阶段最重要的意义之一是防止“漏筛”，如出现“严重漏筛”或“失效筛选”，进入后两个阶段的药物候选物，其相应属性上的缺陷就会被带入后续开发阶段，使得后续研发风险骤然增加 (Sams-Dodd, 2006)。在新药研究中，主要目标是研发针对人体有效的药物，显然是应以人源性相关因素为目标 (Lipinski and Hopkins, 2004)，应用的主要手段应是适

合效率和通量需求的体外高效筛选和快速评估技术。首先,由于伦理要求和资金投入的限制,新药发现阶段极少用到整体实验体系,而多用体外体系。此外,整体模型虽含有多种因素和系统因素,较体外模型能满足多因素甚至系统因素的需求,但系统中许多因素从未知变成已知,必须首先进行拆分和归属,多因素的整体模型显然不利于决定因素的拆分和归属,筛选通量亦不足(Lipinski and Hopkins, 2004)。因此,整体模型不适合筛选。如果整体模型中所含因素清晰明确,这类整体模型更适合验证阶段的“高内涵”评价(Boutros et al., 2015)。体外实验模型通常涉及明确的单因素或设置的目标因素,可以利用多个体外模型,通过设置不同的目标因素,按照层次、难易程度和逻辑关系的不同,使一系列的体外模型满足所设置的多因素研发目标的需求。另外,筛选中还要求研究和优化对象不是混合物;不仅如此,就是在一个化合物分子上,也要按照母体结构和衍生结构,将分子中的理化性质彻底“展开”,这样就需要衍生出大量的单体化合物。筛选的实质就是将研究对象的这些性质与模型中的因素,包括单因素和体系因素一一对应起来,了解其因果关系(Lipinski and Hopkins, 2004)。通常在药物化学中,这种研究被称为药物的“结构与活性关系”(SAR)或“定量结构与活性关系”(QSAR)研究(Balaz, 2009)。当然,因为多种原因,如可用模型有限、可用的化合物多样性不足、适宜的检测技术方法缺乏等,体外筛选仍然难免出现“漏筛”现象。如前所述,在整体实验(主要出现在动物实验或临床人体试验)中,受整体模型使用的阶段、通量和成本等限制,使得整体模型通常适用于评价功能的目的,不担当因素发现和筛选功能。当含有筛选因素的体外模型不足或与评价体系的整体模型间出现因素不一致或不匹配时,药物研发的潜在失败率和风险性就会倍增(Sams-Dodd, 2006)。因此,在发现阶段尽可能揭示和筛选出影响药物属性的决定因素,尽早优化和修正,并在整体动物实验或临床试验中加以验证,这是新药研发最理想的模式。

显然,新药研发三大阶段中某阶段的缺失,或者三阶段的衔接出现裂痕(如实验体系间的逻辑缺陷和关键因素上的不匹配),在研药物的缺陷就会在临床试验或临床应用阶段充分地显现出来(Veniant and LeBel, 2003)。实验体系间的逻辑缺陷和关键因素上的不匹配是最常见问题,最典型的例子就是在临床前评价阶段中,动物实验的引入已形成常规,但由于种属差异的问题,动物整体的决定因素和人体决定因素往往并不匹配(Everitt, 2014),常会导致动物实验与发现阶段人源性ADME评价发现的关键因素并不一致,同时其与人体的关键因素也不一致的现象(Pellegatti, 2014)。更为严重的是,动物实验评价过程中引进的动物体系因素往往在发现阶段从未涉及过,更不是研发者主观设定的,而这些因素改变了新药研发的导向和目标。因此,在三大阶段衔接的过程中,不同实验体系中关键决定因素的对比性研究显得尤为重要。

综上所述,新药研发三大阶段的设置非常重要,三阶段的研究内涵更重要。但在实际操作中,因研发理念、评价技术与实验体系的选择、属性表征手段的不同,不同阶段对三大表现属性的评价和数据的衔接存在较大裂痕,新药研发还面临以下瓶颈性问题及挑战。

- 1) 发现阶段(可试错阶段)对系统因素的评价和研究不足。
- 2) 动物源性因素或评价体系与人源性体系的匹配性。
- 3) 体外单因素和体内系统因素间的相关性和因果关系。

- 4) 高通量和高内涵评价间的兼容性。
- 5) 有效性、安全性和药代属性间的同步性。
- 6) 前期发现阶段与后期开发阶段的衔接。
- 7) 前期“探索性”研究与行政监管下的标准化“既定性”研究间的匹配性。

第二节 药物体内暴露及其决定因素

药物有三大表观属性：有效性、安全性和良好的药代动力学属性。通常人们不太关注药代动力学属性，比较关注有效性和安全性。事实上，有效性和安全性主要涉及药物与靶点亲和性的选择程度（Sutherland et al., 2013; Hu and Bajorath, 2013; Kaur and Salunke, 2015）。药代动力学研究旨在揭示药物在体内的暴露规律和运行轨迹，药代属性就是指药物被机体反作用后在体内发生的暴露及运行轨迹行为，与靶点亲和性是不同类型的属性（Swinney and Anthony, 2011）。由于许多药物的有效性和安全性不良可以因药物体内暴露属性及运行轨迹属性的改变和不良所致，而不良的药物暴露属性又由机体的反作用所产生（Park et al., 2001），如果人们不关注药代属性的变化及其机制，就不可能找到这类有效性和安全性不良的原因。换言之，靶点亲和性或选择性与药物体内暴露属性及运行轨迹属性（也可简称为 ADME 属性）共同决定了三大表观属性：有效性、安全性和药代动力学属性。

在揭示药物在体内的暴露规律和运行轨迹属性时，必须首先明确运行轨迹的潜在驱动力和阻力因素。这些因素不仅仅存在于药物自身，更来源于与药物相互作用的机体。机体的解剖结构、生理和生化属性决定了机体对药物的反作用属性，是药物暴露规律及暴露部位的时空决定因素。药物在体内暴露及运行的过程是一个药物从局部、高密度、小体积的大剂量给药到全身多组织、低密度小剂量的动力学扩散过程，该过程不仅有药物“量”的变化过程，还有药物“质”的变化过程，因此涉及药物与机体内众多生物物理和生物化学因素间的相互作用。

药物在整体水平上表现出的表观药代及效应行为取决于两大类基础因素：药物自身属性（drug-specific property, DSP）及生物系统特征属性（biological system-specific property, BSSP）（Danhof et al., 2008）。DSP 为药物专属性参数，特指药物在特定体系下的理化性质 [如分子质量、溶解度、 $\log P$ （亲脂性）等]，以及其与特定组织或蛋白质的亲和力或相互作用参数等属性（Lipinski and Hopkins, 2004）。与药物自身属性相比，生物系统的特征属性因素更为复杂，其涵盖一系列具有明确解剖、生理意义的生物物理因素和具有生物转化功能的生物化学因素。因给药方式的不同，药物面对的生物物理和生物化学因素的组合或者时空关系亦有很大差异，继而会产生完全不同的组织暴露和表观药代行为。为揭示药代行为的影响因素和机制，药代动力学研究需要将复杂的生物体系逐级分解为一系列可量化的解剖学、生理学和生物化学等生物物理和生物化学参数。

目前，研究药物的体内暴露及运行这样繁杂的过程有三种方法论。①整体论(holism) (Alon, 2007)：传统药代动力学研究主要以整体水平下药物原型和（或）代谢产物在组织中的暴露（多为血浆暴露）及其经时变化来表征，其主要通过采集体液样本（多为血

样),通过质量守恒、“物料平衡”原理,检测体内药物的经时变化,利用描述性数学模型,获得药物在血液和组织中的消除半衰期($t_{1/2}$)、消除速率(CL)、药时曲线下面积(area under the curve, AUC)等表观参数。其主要理念是,机体是不可拆分的,只能作为一个整体,否则整体的表观动力学行为就会产生改变,即强调整体性和不可拆分性。

②还原论(reductionism):药代的表观整体行为是由深藏于表观药代行为下的深层次机制、解剖结构、生理生化因素所决定的,这些因素是可拆分或可还原的(Van Regensmortel, 2004)。整体论已无法满足当前新药研发和临床应用的需求,研发者迫切地需要了解隐藏于整体之下、位于分子层面上的决定因素,通过探知药物与机体内这些分子层面“决定因素”的相互作用,了解表观药代行为变化的机制。“还原论”需要实用的“方法论”和大量的实验模型,本质上,它强调系统是可拆分和还原的,是有决定因素的,它因此与整体论形成哲学和方法论层面的对立(Ulanowicz, 2009)。

③系统论(systemism):系统是由可还原的、可拆分的“基元因素”按照一定的时空关系组成;承认系统需要“整体”,整体不等于被拆分的“基元因素”的简单加减乘除,系统可拆分,也可返回重建;重建中,基元因素和系统因素(如时空关系)都非常重要。一旦系统得以重建,系统本身有学习能力,所产生的整体行为可能超出基元因素的简单组合能力或出现简单组合完全难以预料的“整体行为和能力”。其核心是系统可拆分也可重建,系统始于基元因素,但超出基元因素,系统和基元因素完全是不同的概念。系统论是药代研究中的最高境界,它是建立在还原论基础上的,以机体的解剖、生理、生化等因素的时空关系为理论逻辑假设,重新构建复杂体系,模拟其药代动力学变化过程;进而借助整体论研发方法表征整体水平上的表观药代行为并对重建体系加以验证,最终将基元因素与表观药物暴露属性和行为有机地联系起来,破除了整体论与还原论间的对立(Xavier et al., 2014)。

第三节 系统药代动力学

系统药代动力学(systems pharmacokinetics)是以“自上而下”(top-down)和“自下而上”(bottom-up)两种策略,将整体论、还原论和系统论这三种方法论有机联系、整合为一个逻辑整体(Xavier et al., 2014)。系统药代动力学的核心就是以体外、早期和人源性 ADME 决定因素作为研究基础,结合基于生理的药代动力学(physiologically-based pharmacokinetics, PBPK)的系统重建和整体药代动力学的实试验证,研究药物的药代动力学特性及规律(Läer and Meibohm, 2011)。

(一)“自上而下”策略

按照从繁到简的顺序,药代研究模型可以被逐级拆分为整体、脏器、组织、细胞、亚细胞、靶蛋白等不同层次的模型,这种将研究对象从繁到简逐级拆分的方法可以称为“自上而下”策略(Läer and Meibohm, 2011)。“自上而下”策略可以深入探讨并归属药物分子与机体大分子间的相互作用。显然,这是一种从“整体论”向“还原论”过渡的研究策略,或者更多地表现为“还原论”。自 1990 年以来,在药物发现阶段借助人源性的体外简化模型开展药物 ADME 属性的评价已逐步成为行业的共识,这种将整体复杂

因素拆分为单因素/多种单因素组合的简化模型的研究模式是典型的还原论策略。在从繁到简的“拆分”过程中，早期 ADME 属性评价应运而生，这可称得上是药代研究的一次革命，使得因 ADME 属性不良导致的新药研发失败率从高达 40% 降至 10% 左右(图 0-1)。这一革命不仅确立了早期 ADME 属性研究在新药研发中的地位，还证实了药代动力学的整体行为和表观属性是可拆分、可还原的，“自上而下”的研究策略是切实有效的。借助“自上而下”的研究策略，国内外近 20 余年的大量研究进一步发现，对于某个药物，只有清晰揭示其在体内运行过程中会与哪些生物大分子（如代谢酶、转运体、结合蛋白等）发挥作用，以及这些生物大分子在药物药代行为中的作用和贡献，方能预测药代属性的好坏。同时，利用关键大分子的基本结构信息、在机体各组织的分布和功能信息，可以揭示该药物的表观药代行为。

通常在整体水平上，药物的体内暴露和轨迹行为是由多种生物物理和生物化学因素与药物分子间的交互作用和复合叠加造就的一个连续且动态的过程。药代决定因素的组成及其在药物代谢和消除中的贡献也具有时空动态变化特征，因此“自上而下”的策略及其模型更适合决定因素“归属”方面的研究。如何在明晰决定因素的情况下重建系统体系，探索每个因素在重建体系下的贡献一直是药代领域最具挑战性的命题。

（二）“自下而上”策略

尽管“自上而下”研究策略在 ADME 属性决定因素的发现研究中取得了巨大的成功，但这并不是系统药代动力学研究的终极目标。与传统药代动力学的整体评价研究策略不同，系统药代动力学研究不仅要发现药代属性的关键决定因素及两大类因素间的相互作用规律和机制，还要在生理逻辑指导下，按照从简到繁的顺序，将被拆分的整体，按照生理和解剖逻辑，把一系列相对分散的因素（包括药物自身属性、生物结合、生物转运和生物催化参数，以及关键代谢酶、转运蛋白在特定生物体系中的分布和功能参数），从简单到复杂逐级重建并最终重返复杂的整体体系。这种策略被称为“自下而上”的药代研究策略（Gerard et al., 2014; Rasmussen et al., 2004）。

“自下而上”策略是一种典型逆向思维研究策略，在验证药代行为“成因”及前瞻性预测的驱动下，研究者利用已知的体外 ADME 属性信息，按照解剖、生理和生化逻辑，解释药物的暴露规律。该研究模式最大的优势是将原来相互独立甚至对立的还原论和整体论有机地整合在一起，重建一个关键因素明确、作用机制清晰且可前瞻性模拟的“透明”或“活”系统。整体论中的体系虽然也是整体体系，但与系统论的体系相比，该系统是个“黑箱”、“灰箱”或者“死”系统，预测能力差或者根本没有预测能力；还原论体系是个被拆分的体系，整体体系已经不复存在，因此没有体系模型的任何预测能力。所以，系统论的重建系统不仅可用于指导和验证新药研发，还可应用于临床用药，理论上还包括可以指导特殊人群（如老人、儿童、肝功能异常者等）的个体化用药（Tsamandouras et al., 2015）。显然，药代动力学研究更需要这种基于系统论的“透明”的“活”系统，它使传统策略和方法论有机衔接，使得还原论和整体论可以优势互补、相得益彰，同时弥补两者的不足。

系统药代动力学是以 PBPK 模型为终极表现形式的。PBPK 模型理念虽早在 20 世纪中叶就被提出（Läer and Meibohm, 2011），但近 10 余年来才逐渐变得具有可行性或可