·综述·

模型引导的药物研发在中药中的应用优势和进展Δ

黄慧辰*，钟　萍，张海燕#（江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，南昌　330004）

中图分类号　R914.2；R28　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）21-2658-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.21.16

摘　要　模型引导的药物研发（MIDD）是一种用于构建、验证和利用疾病模型、药物暴露反应模型和药学模型来促进药物开发的数学和统计方法。随着制药技术的发展，MIDD在中药领域应用广泛，具有较高的实用价值。本文总结了国内外相关文献，发现MIDD具有提高中药研发效率、快速明确中药的适用人群、预测药物的交互作用、优化给药剂量等优势，且在中药药效成分、组方定量设计、剂型和制剂工艺、中试放大、质量与安全性、监管决策与评价等研究方面均有应用。

关键词　模型引导的药物研发；中药；应用优势；应用进展

Advantage and progress of model-induced drug development in traditional Chinese medicine

HUANG Huichen, ZHONG Ping, ZHANG Haiyan (Key Laboratory of Modern Traditional Chinese Medicine Preparations Co-constructed by Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT　Model-induced drug development (MIDD) is a mathematical and statistical method for constructing, validating and utilizing disease model, drug exposure-response model and pharmaceutical model to promote drug development. With the development of pharmaceutical technology, MIDD is widely used in the field of traditional Chinese medicine and has high practical value. This article summarizes the relevant literature at home and abroad, and finds that MIDD has the advantages of improving the research and development efficiency of traditional Chinese medicine, quickly identifying the applicable population of traditional Chinese medicine, predicting the interaction of drugs, and optimizing the dosage. MIDD has been applied in the studies of effective components of traditional Chinese medicine, quantitative design of prescription, dosage form and preparation process, pilot scale-up, quality and safety, regulatory decision-making and evaluation, etc.

KEYWORDS　model-induced drug development; traditional Chinese medicine; application advantage; application advance

中药是我国的瑰宝，在现代医药行业中发挥着重要的作用，并已逐步走向世界。但中药具有化学成分复杂、药效成分不明、作用靶点不清的特点，导致其药物研发周期长、成本高、进程缓慢。当今社会发展迅速，中药必须顺应时代发展的潮流，开发中药新药研发新模式，才能更好地传承和发展中医药文化。随着近年“模型引导的药物研发（model-informed drug development，MIDD）”理念的提出[1]，以定量药理学为基础的模型与仿真技术在新药研发中的地位得到进一步提升。MIDD是一种用于构建、验证和利用疾病模型、药物暴露反应模型和药学模型来促进药物开发的数学和统计方法。在美国，MIDD在新药开发和监管决策中的应用较为普遍和成熟；而在我国创新药品的研发中，MIDD的普及率较低，尤其是在中药领域。2020年12月，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《模型引导的药物研发技术指导原则》[1]，接着中国药理学会定量药理学专业委员会组织撰写的《模型引导的精准用药：中国专家共识（2021版）》也于2021年11月发布[2]，这意味着MIDD以及定量药理学这一类重要工具的价值日益凸显。本文将结合国内外相关文献，总结MIDD在中药中的应用优势和进展情况，旨在为中药新药研发及相关人员提供借鉴，以加速药物的研发进程。

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.U21A20414）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药新剂型。E-mail：1940056606@qq.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师。研究方向：新药研发与脑部给药机制。电话：0791-87118658。E-mail：haiyansl@163.com

1　MIDD的概念、发展及关键过程

1.1　MIDD的概念

MIDD通过采用建模与模拟技术对生理学、药理学以及疾病过程等信息进行整合和定量研究，从而指导新

药研发和决策[1]。MIDD的核心是建模与模拟预测[建模是用过去和/或现在的信息(数据)进行模型的参数估算;模拟预测是通过模型参数推测未知结果],通过建模与模拟预测得到实验获取不到的信息,从而减少不确定性,降低实验失败率[3]。根据不同的分析技术和应用场景,MIDD常用的模型和分析方法包括但不限于:群体药动学(population pharmacokinetics,Pop PK)模型、群体药效学(population pharmacodynamics,Pop PD)模型、药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics,PK/PD)模型、剂量-暴露量-反应关系分析、基于生理的药动学(physiologically based pharmacokinetic,PBPK)模型、基于模型的荟萃分析(model based meta-analysis,MBMA)等。MIDD可以有效地挖掘隐藏在海量数据中的知识和信息,减少药品开发过程中的不确定性,从而为药品开发过程中的知识管理和决策提供一种新的手段。

1.2 MIDD的发展历程

MIDD在新药研发领域的应用已有一定的历史,在不同发展时期有着不同的名称或说法[1],如建模与模拟、定量药理学或系统药理学、模型辅助的药物研发、基于模型的药物研发、模型引导的药物研发、模型引导的药物发现与开发等。

国家药品监督管理局药品审评中心最早在2009年10月19日组织了基于模型的药物开发的学术交流,探讨定量药理学模型及其仿真手段在优化临床试验设计及药物研发策略、提高新药研发效率和降低风险等方面发挥的作用,从2017年起出台了一系列相关的指导文件(图1)。

1.3 MIDD的关键过程

MIDD的关键过程包括建模、模型的应用和新数据的生成[4]。首先,建模是基于假设,用数学关系来解释生成的多因素数据及其相互作用的过程。建模涉及模型的开发和评估,是为了得到当前最佳模型。其次,模型的应用,是利用得到的最佳模型对新数据进行预测和分析的过程。这个过程可以通过参数估计或模拟/预测来确定系统在其他条件下的情况。最后,根据当前最佳模型的推论进行设计,从优化的实验中生成新数据。这一过程有助于优化实验设计,提高数据的质量和可靠性。

2 MIDD在中药中的应用优势

2.1 提高中药研发效率

MIDD的核心在于整合临床前研究与临床研究资料,分析药物-疾病-人的相互关系,进而促进新药开发,提高重大决策的精确度,并对新药开发进程起到引导作用[1]。相比化学药,中药由于具有化学成分复杂、有效成分不明确、成分多、靶点多等特点,且产生的副作用也不明确,导致其开发效率较低。

在中药新药研发的关键阶段(如Ⅱ/Ⅲ期临床试验)采用1种或多种相关的模型分析方法,将模型分析结果和实验研究结果相结合,对模型进行循环更新,并对未来的研究进行模拟预测,可显著提高中药的研发效率。在中药有效成分研究、组方定量配伍及质量安全研究等方面,如果没有定量药理学的介入,仅根据不同组分进行复方的设计和筛选,不仅工作量大,而且操作起来也很麻烦。而采用MIDD等定量药理学方法将会大大缩短工作时间,提高研发效率。例如在开展临床试验时,可借助模型模拟工具(如Pop PK模型)优化采血方案,从而减少样本量,提高临床试验的可行性[5]。在剂量选择上,相较于逐步“爬坡”至有效剂量的方法,以MIDD来选择不同年龄段人群的临床试验剂量会更高效[6]。MBMA是通过对动物实验和临床试验的数据进行对比,以找到最符合临床效果的动物模型,从而提高转化研究的有效性[7];在此基础上,可建立以模型为导向的中药开发模式,并以此来提高中药研发的有效性。基于上述内容,应尽早让从事模型分析的专家加入到中药研发的进程中来,参与研究设计和数据分析,从而建立起一个以模型为导向的中药新药开发模式,进而提高研发效率[1]。例如针对免疫检查点抑制剂,在其研发上采用MIDD模

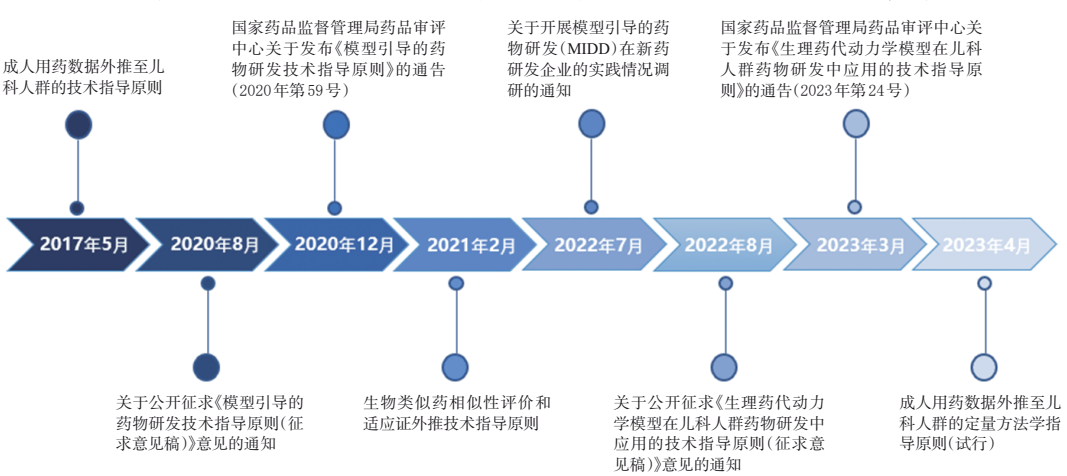


图1 MIDD相关指导文件出台历程

拟免疫反应的动态过程，预测该类抑制剂对肿瘤的治疗效果等获得了美国FDA的加速审批资格[8]，大大缩短了该类药物的开发周期。

2.2 快速明确中药的适用人群

药物在不同人群中的暴露量是不同的，不同年龄段人群的解剖和生理特征决定了药物不同的药动学特征。例如，儿童随着成长和系统器官的成熟，其生理功能的变化会导致整个儿童期药动学特征的改变。因此，中药需要明确适用人群，进而实现安全、有效用药。中药作用的差异不仅与患者年龄、性别、精神状态等因素有关，还与患者的体质有关。Pop PK模型可以通过考察中医辨证出的体征、症状来明确中药的适用群体。如Sun等[9]以中医鉴定为气虚、阴虚、血滞的3种体质人群为研究对象，考察了芪麝丸在这3种体质人群中的药动学行为，为中药适用证候人群的确定提供了方法指导。

此外，相同剂量的中药在不同受试者（具有不同的人种、年龄、体重、排泄和代谢功能、合并治疗等特征）中的疗效可能有所差异，而采用Pop PK模型能定量分析这些使剂量-浓度关系发生变化的可测定的病理生理因素，确定药物暴露量的变异程度，从而指导不同亚群体患者合理地调整剂量方案[10]。MBMA法可以根据已有的研究资料，通过研究特殊人群（老年人、儿童等）的药动学和药效学特征，从而对药物的剂量效应、时间效应和影响因素进行量化[7]，有利于给药方案的合理制定。

2.3 预测药物的交互作用

随着现代医药的发展和治疗需要，中药与化学药合用的情况越来越多。然而，由于中药成分和处方配伍的复杂性，中药与化学药合并使用后药效可能会增强，也可能会减弱，甚至产生毒性。Wang等[11]结合PK/PD模型，通过药动学参数监测中药与化学药的相互作用，发现丹参联合咪达唑仑给药延长了后者的催眠作用。此外，PBPK模型可通过整合药物信息和患者生理信息，同时考虑代谢酶及转运体的影响来推测药物交互效应。美国FDA的临床研究指南也提到了PBPK模型可以用来探讨一些前瞻性的药物交互作用[12]。可见，MIDD为研究中药与化学药联合使用的安全性提供了前瞻性的参考。

2.4 优化给药剂量

给药剂量既与药品安全性有关，又与药效密切相关，因此，选择合适的给药剂量是药物研发中非常重要的环节。中药大多根据经验给药，由于患者的生理、病理状态会影响到药物的代谢，因此对于不同的患者应该调整给药剂量。建模与模拟技术在新药开发中常用于优化给药方案（如剂量“爬坡”设计、给药间隔时间的优化等），为后续临床试验推荐剂量和说明书提供支持证据。PK/PD模型能为患者用药提供合适的剂量选择[13]，确定给药方案。PBPK和PD模型联用可以反映不同组织/器官中药物暴露与时间、效应的关系，进而优化给药剂量，降低药物不良反应发生率，提高疗效。MBMA法通过综合比较市场上药品的安全性和疗效，有助于患者合理用药[7]；该方法还可通过建立剂量-效应模型来分析各种剂量组的药物效应[14]，提高效应预测的精确度，从而优化给药剂量，使药物在治疗过程中获得最佳的疗效和安全性；或者通过描述药物效应、安慰剂效应和剂量-反应曲线性状等来比较和确定相对剂量-反应关系，预测不同剂量组的药物效应，从而帮助临床合理选择给药剂量[15]。

3 MIDD技术在中药中的应用进展情况

MIDD理念贯穿药物研发全过程，包含药物的药效成分、组方定量设计、剂型和制剂工艺、质量安全、监管评价等研究[10]。MIDD可以为阐明中药复方组方原理、提出安全用药策略及提高复方制剂的质量奠定理论基础。

3.1 药效成分的研究

无论是单一中药还是中药复方制剂，其化学组成都很复杂，且部分成分含量很低。中药理论上是以多成分、多靶点为特点发挥疗效，在确定其作用之前，通常需要先明确其主要有效成分，然后再根据这些成分的相互影响以及对应关系了解药物在人体内的作用[16]。同时，需注意中药活性成分有一个治疗的浓度范围，其只有达到一定的浓度才能起作用；但如果浓度超过了有效浓度范围，有可能就无作用甚至是产生毒副作用[17]。因此，进行中药的有效物质基础研究是必要的。目前，对中药复方药效物质的基础研究还很少，在没有定量药理学方法的介入下进行中药复方的设计和筛选，将会产生大量的工作，从而使实验方案的实施变得困难。MIDD可简化实验的复杂性，如PK/PD模型在中药单体成分[18]、有效部位[19]、单味中药[20]以及中药复方[21]中都有应用。从药动学角度，利用多种PK/PD模型，可在药效成分不明的情况下，对不同药物的PK/PD参数标准化，并依据药效指标的不同选择合适的组分进行分析，最终得到各药效指标的指征成分[22]。网络药理学通过在数据库中搜集中药中的相关成分和靶点来构建网络模型，从而分析、预测药物的有效成分。网络药理学和PK/PD模型结合，能够揭示药物的作用机制[23]；采用网络药理学-代谢组学-PK/PD模型逐步整合多系统，可筛选出与中药方剂治疗作用相关的质量标志物[24]。可见，模型的结合是推动中医药现代化发展的重要工具。

3.2 组方定量设计研究

中药的新药研发一般会涉及药材组方的筛选、剂量和配比的优化，以及药物与其他物质在血液中的相互作用对药物吸收的影响[17]。基于众多成分的中药复方设计，如果采用传统的研究方法，则工作负担繁重，实验过程复杂。基于网络药理学构建药材-成分-靶点网络模型阐述药材的配伍规律[25]，可减少工作量和人力物力。寇俊萍等[26]指出，同一药物的配比不同，其适应的证候也有差异，这表明中药配方对用量及配伍的要求较高。然而，由于研发成本和临床资源的制约，在大样本情况下，对不同患者应用不同的药物方案是非常困难的，而建立相关药动学模型来模拟预测药物的配比范围，可减少研发成本；然后应用模型外推方法，从动物外推到人体，可预测人体的药动学行为，为药物的临床安全、有效使用提供依据[27]。另外，PK/PD模型不仅可以用于中药复方成分的配伍，还可以模拟不同的给药剂量和给药间隔时间，从而确定药物的有效剂量、剂量递增幅度和最大剂量[28]。可见，采用MIDD进行模型的设计与分析，可以大大降低样本量，减少研发成本，提高实验效率。

3.3 剂型与制剂工艺研究

在筛选给药途径和剂型时，一般都需要经历一个复杂的考察过程，需综合考虑药物处方组成、药用物质的理化性质、不同剂型的载药量、临床用药剂量、患者的顺应性等因素。除此之外，还需要通过药动学研究以保证在所考察的给药途径与剂型下有较好且稳定的疗效。PK/PD模型是研究药物时间-浓度、浓度-效应、时间-效应关系的有力工具。田瑶[29]通过该模型预测了青藤碱经皮给药的药效时间长于口服给药。雒银珍等[30]利用分子模拟技术分析豨莶通栓，将其对应的来源中药在豨莶通栓丸剂和胶囊剂中的入药成分作对比，最终表明豨莶通栓胶囊更具有优势。这意味着相关模型能为中药的剂型选择提供理论依据。

制剂工艺的研究要确定关键控制点和控制目标，应参考药用物质的稳定性情况，以保证药品质量稳定。提取工艺对中药材有效成分有重要影响，尤其是分离纯化工艺会影响有效成分的活性。何宝峰等[31]采用优劣解距离法模型和BP（back propagation）神经网络模型对甘草糖类成分的提取工艺进行优化，最终优选的水提工艺稳定可行。马青玉[32]通过建立相关数学模型和算法产生虚拟数据，再与原始数据结合建立双频超声萃取的预测模型，从而获得了甘草中甘草苷、复方芍药甘草汤中甘草苷和芍药苷的最佳萃取工艺条件。戴胜云[33]通过构建中药直接压片片剂关键质量属性预测模型，基于相关统计模型建立中药压片处方智能设计方法，提高了辅料选择的效率与可靠性。王学成等[34]采用相关数学模型预测六味地黄丸的干燥脱水规律，以防止裂丸，为该药干燥方式及工艺参数的选择提供了依据。崔世博[35]通过对中药提取工艺不同的单元设备和实际的提取工艺建模，经验证发现该方法可信度较高，可进行实际应用。

3.4 中试放大研究

中药制剂的研发从小试工艺到工业化大生产，中试放大研究是必不可少的过程，是实验室成果产业化转移的“桥梁”。中药新药开发过程中存在着系统深入研究不足和设计不充分的问题，导致中试放大研究过程中经常出现各种问题，如提取时出膏率不稳定、成分不稳定，浓缩时起泡、爆沸，干燥时物料磨损、黏壁，制粒时结块，压片时裂片、黏片，包衣时有色斑、边缘破裂等。为了更有效地解决这一系列问题，需要对中试放大研究进行系统深入的研究及充分的设计。目前中试放大研究的方法主要有相似性放大法、统计模型放大法和基于理论计算的数值模拟放大法，这些都是采用相关数学、物理统计模型进行的模拟预测[36]，可快速完成中试放大工艺研究，促进成品上市。

3.5 质量与安全性研究

中药新药的研发离不开其质量研究，而MIDD在药物质量控制中也发挥着重要作用。通过建立相关模型，将药物的体内吸收和临床表现与药物关键质量参数、剂型优化情况以及体内外评价（如溶出性、粒径）结果相关联，有助于准确把控影响药物吸收和临床表现的因素、药物暴露量的变化来源以及药物关键质量参数的安全性[37]。

随着中药的广泛使用，关于其副作用的报道不断增加，业界对其安全性的关注也在日益增加。基于PK/PD模型阐明“量-时-毒-效”关系，解析毒性作用规律，为中药的减毒增效研究提供了新技术，是保障中药安全性的关键环节[38]。龚小红[39]利用WinNonlin软件，根据中草药的配伍原理，构建了一房室Sigmoid E_{max}模型，探索了配伍对大黄毒性的影响以及协同作用机制。其结果从吸收和消除两个方面证实了PK/PD模型能评估不同配伍组合对大黄毒性的影响，确定了能有效抑制大黄毒性和提高其药效的配伍组合，从而确保了大黄的用药安全。有研究结合PBPK模型和支持向量机分类方法对大黄素、苦参碱和雷公藤甲素等中药成分进行了肝毒性血药浓度和口服给药方案的预测，结果表明该方法预测的安全给药方案接近临床推荐的给药方案，同时也表明该模型是中药毒性研究的有效辅助工具[40]。

3.6 监管决策与评价研究

MIDD对药物研发决策的制定具有指导意义。2018年，美国FDA开展试点计划，鼓励药物开发者和美国

FDA审查员可以使用MIDD工具参与药物开发[41]。在不同的药物开发环节，MIDD有助于研发人员与评估人员更早地就剂量选择、临床试验模拟、机制化安全评估等决策达成共识[42]。相关文献对MIDD理念在药品审批决策中的应用主要表现在以下3个方面：(1)提供审批决策的方法，确定药物标签的内容，特别是指导不同患者人群的用药剂量；(2)对药物研发人员的实验设计提出建议；(3)定量药理学的相关研究与训练[43]。

4 结语与展望

MIDD在中药开发过程中发挥着重要作用。通过对数据建模，然后用模拟方法获取新的数据，可解决某些无法用实验方法获取的数据问题。建立以模型为基础的中药开发模式可以加速药物研发、优化设计方案、提高实验成功率、减少研发费用，从而使药物研发机构和患者获益。随着医药行业、学术界和药品监管机构对定量药理学认识的不断加深，世界范围内MIDD相关的成功案例不断增多，科技水平的不断提高，MIDD将成为我国中药新药研发的一个重要组成部分。

目前，由于我国中草药的生产地、采收时间和炮制工艺等不同，使得不同厂家或同一厂家生产出来的不同批次中成药的质量可能存在较大差异，这可能影响患者的用药安全。研究者可以引入MIDD模式，通过为原药材提取、浓缩等制备工艺建立相关模型来预测中药质量，为中药的质量均一性评价提供新思路。此外，MIDD结合代谢组学、网络药理学等现代先进技术对阐明中药多成分、多靶点的作用机制以及中药的二次开发具有重大意义。

综上所述，MIDD在中药新药研发过程（包括药物的药效成分、组方定量设计、剂型和制剂工艺、质量安全、监管评价等研究）中发挥了重要的作用，是解决中药开发难题的有效方法，可减少研发费用、缩短研发周期、提高研发效率。通过建立MIDD，可以加速中药新药的研发进程，促进中医药事业的发展，使患者受益。

参考文献

[1] 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)[2023-08-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Model-informed technical guidelines for drug development[EB/OL].(2020-10-31)[2023-08-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0.

[2] 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.
JIAO Z, LI X G, SHANG D W, et al. Model informed precision dosing: China expert consensus report: 2021 edition [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(11): 1215-1228.

[3] 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.
LIU D Y, WANG K, MA G L, et al. The value and general consideration of pharmacometric study in new drug development[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2018, 23(9): 961-973.

[4] EFPIA MID3 WORKGROUP E F P I A, MARSHALL S F, BURGHAUS R, et al. Good practices in model-informed drug discovery and development: practice, application, and documentation[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2016, 5(3): 93-122.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心.化学药物儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL].(2013-12-25)[2023-08-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/348abe615ecb413d4ed8a04cbd267bc0.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical guidelines for pharmacokinetic studies of chemical drugs in pediatric population[EB/OL]. (2013-12-25) [2023-08-04]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/348abe615ecb413d4ed8a04cbd267bc0.

[6] 韩鸿璨，王骏，李栋，等.模型引导的药物研发在儿科人群用药研究中的应用及策略[J].中国临床药理学杂志，2021，37(22)：3193-3198.
HAN H C, WANG J, LI D, et al. The application and strategies of model-informed drug development in pediatric drug studies[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(22): 3193-3198.

[7] 李禄金，丁俊杰，刘东阳，等.基于模型的荟萃分析一般考虑[J].中国临床药理学与治疗学，2020，25(11)：1250-1267.
LI L J, DING J J, LIU D Y, et al. General considerations of model-based meta-analysis[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2020, 25(11): 1250-1267.

[8] GILL J, CETNAR J P, PRASAD V. A timeline of immune checkpoint inhibitor approvals in small cell lung cancer [J]. Trends Cancer, 2020, 6(9): 736-738.

[9] 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(1): 64.

[10] 李健，杨进波，王玉珠.模型引导的药物开发在新药研发中的应用[J].中国临床药理学与治疗学，2020，25(1)：1-8.

LI J, YANG J B, WANG Y Z. Applications of model-informed drug development (MIDD) on new drug research and development[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2020,25(1):1-8.

[11] WANG X, LEE W Y W, ZHOU X L, et al. A pharmacodynamic-pharmacokinetic (PD-PK) study on the effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on midazolam, a model CYP3A probe substrate, in the rat[J]. Phytomedicine, 2010, 17(11): 876-883.

[12] FDA. Clinical drug interaction studies-study design, data analysis, and clinical implications guidance for industry, 2017[EB/OL].(2017-10-25)[2023-08-04]. https://www.fda.gov/drugs/resources/clinical-drug-interaction-studies.

[13] BUDHA N R, LEABMAN M, JIN J Y, et al. Modeling and simulation to support phase 2 dose selection for RG7652, a fully human monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. AAPS J, 2015, 17(4): 881-890.

[14] MANDEMA J W, SALINGER D H, BAUMGARTNER S W, et al. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(6): 828-835.

[15] CHAN P, PESKOV K, SONG X Y. Applications of model-based meta-analysis in drug development[J]. Pharm Res, 2022, 39(8): 1761-1777.

[16] 李雪, 王磊, 卜睿臻, 等. 基于模型引导的中药安全用药的研究策略: 中药定量毒理学[J]. 中草药, 2023, 54(2): 359-366.
LI X, WANG L, BU R Z, et al. Model-guided research strategies for safe use of traditional Chinese medicine: quantitative toxicology of traditional Chinese medicine[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(2): 359-366.

[17] 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.
ZHENG Q S, CHEN K X. Model-based Chinese medicine development[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol, 2018, 20(8): 1269-1278.

[18] CHENG D, LI W J, WANG L J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and PKPD modeling of curcumin in regulating antioxidant and epigenetic gene expression in healthy human volunteers[J]. Mol Pharm, 2019, 16(5): 1881-1889.

[19] 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.
ZHOU H F, HE Y, ZHANG Y Y, et al. Study on PK-PD combination of ligustrazine in cerebral ischemia reperfusion rats after ig administration of effective parts in compatibility of Chuanxiong Rhizoma and Astragali Radix[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(19): 3463-3468.

[20] 潘洁, 王昌权, 李奎, 等. 基于大鼠类风湿性关节炎模型建立黑骨藤的PK-PD模型[J]. 中草药, 2020, 51(20): 5194-5200.
PAN J, WANG C Q, LI K, et al. PK-PD model of *Periploca forrestii* based on rheumatiod arthritis rat model[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(20): 5194-5200.

[21] 谭兰芳, 陈超, 樊旭蕾, 等. 基于PK-PD模型评价脑脉通保护神经细胞的药效物质研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2588-2593.
TAN L F, CHEN C, FAN X L, et al. Study on pharmacodynamic material basis of Naomaitong to protect neuronal cells based on PK-PD model[J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(12): 2588-2593.

[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.
LIN L, LIU J X, ZHANG Y, et al. A PK/PD data processing study on Chinese formulation of Shuang-Shen-Tong-Guan prescription[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol, 2012, 14(3): 1583-1589.

[23] 肖建鹏. 基于网络药理学和PK-PD结合模型阐释酒女贞子抗骨质疏松增效机理[D]. 镇江: 江苏大学, 2022.
XIAO J P. Synergistic mechanism of wine-processed Fructus Ligustri Lucidi against osteoporosis integrated network pharmacology and PK-PD model[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2022.

[24] WANG T Y, LIN S, LI H, et al. A stepwise integrated multi-system to screen quality markers of Chinese classic prescription Qingzao jiufei decoction on the treatment of acute lung injury by combining 'network pharmacology-metabolomics-PK/PD modeling' [J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153313.

[25] 毕聪, 郑如文, 黄海涛, 等. 小柴胡颗粒基于网络药理学的组方配伍规律解析[J]. 药学研究, 2020, 39(9): 504-513.
BI C, ZHENG R W, HUANG H T, et al. Network pharmacology based analysis of the formula rules of Xiaochaihu granules[J]. J Pharm Res, 2020, 39(9): 504-513.

[26] 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.
KOU J P, YU Z L, GONG S Q, et al. The actions of Xiaochengqi decoction, Houpudahuang decoction and Houpusanwu decoction[J]. Chin Tradit Pat Med, 2004, 26(1): 57-59.

[27] 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.
LI X M, SU B D, HUANG Z W, et al. Predicting pharmacokinetic behavior of aconitine in humans based on physiological pharmacokinetic model[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(2): 425-433.

[28] 虞立. 养阴通脑颗粒主要有效部位配伍的药动学与药效学研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
YU L. Study on PK and PD of compatibility of YTG prescription effective parts[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2016.

[29] 田瑶. 青藤碱关节腔局部PK-PD结合模型研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
TIAN Y. Study on joint cavity local PK-PD modeling of sinomenine[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2012.

[30] 雒银珍, 赵博文, 陈茜, 等. 基于分子模拟技术的稀莶通栓制剂调脂作用机制及剂型选择研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1436-1441.
LUO Y Z, ZHAO B W, CHEN X, et al. Lipid regulation mechanism and dosage form selection of Xixian tongshuan preparation based on molecular simulation methods[J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(7): 1436-1441.

[31] 何宝峰, 马新换, 徐志伟, 等. 基于改进熵权法联合TOPSIS模型和BPNN建模优化甘草糖类成分提取工艺[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(8): 675-682.
HE B F, MA X H, XU Z W, et al. Optimization of *Glycyrrhiza* sugar process based on improved entropy weight method combined with TOPSIS model and BPNN model [J]. Chin Pharm J, 2023, 58(8): 675-682.

[32] 马青玉. 基于小样本的双频超声萃取工艺参数优化[D]. 北京: 北京化工大学, 2021.
MA Q Y. Process parameter optimization of dual-frequency ultrasound extraction based on small sample [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2021.

[33] 戴胜云. 中药直接压片处方智能设计方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
DAI S Y. Study on intelligent design method of direct compression prescription of traditional Chinese medicine [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.

[34] 王学成, 康超超, 伍振峰, 等. 基于Weibull函数的单颗六味地黄丸干燥过程模拟及其动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 133-139.
WANG X C, KANG C C, WU Z F, et al. Simulation of drying process of single Liuwei dihuangwan and analysis of its dynamics based on Weibull function[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(12): 133-139.

[35] 崔世博. 中药提取工艺仿真系统测试案例的研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2017.
CUI S B. Research on testing cases of Chinese medicine extraction process simulation system[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2017.

[36] 杨明. 中药制剂工程学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2018: 172-193.
YANG M. Chinese medicine preparation engineering[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2018: 172-193.

[37] 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 cardiotonic pills, a cardiovascular herbal medicine[J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(8): 1578-1586.

[38] 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.
HUANG L P, LIU S J, YAO Y Q, et al. Research methods of pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) model and its advantages and application in traditional Chinese medicines[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(2): 367-374.

[39] 龚小红. 基于整合药动学/药效学方法研究大黄附子配伍治疗阳虚便秘的增效减毒作用[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
GONG X H. Study on synergistic and attenuated of compatibility of Rhubarb and Aconite in Yang deficiency constipation model rats by methods of integrative pharmacokinetics/pharmacodynamics[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2017.

[40] LI S Z, YU Y Q, BIAN X L, et al. Prediction of oral hepatotoxic dose of natural products derived from traditional Chinese medicines based on SVM classifier and PBPK modeling[J]. Arch Toxicol, 2021, 95(5): 1683-1701.

[41] FDA. Model-informed drug development pilot program [EB/OL]. (2020-08-20)[2023-08-31]. https://www.fda.gov/newsevents/pressreleases/ucm294657.

[42] 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.

[43] 李认书, 朱永宏, 孙鹤. 定量药理学在美国FDA药品审批决策中的应用[J]. 中草药, 2010, 41(12): 2095-2098.
LI R S, ZHU Y H, SUN H. Application of pharmacometrics on drug approval decision in FDA of USA[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2010, 41(12): 2095-2098.

(收稿日期: 2023-04-03 修回日期: 2023-10-14)
(编辑: 胡晓霖)