生理药代动力学模型在EGFR-TKI精准治疗中的应用进展Δ

杨莹莹[1,2*]，邵佳琪[1,2]，向秋林[1]，李国兴[1]，余　娴[1#]（1.重庆医科大学附属第二医院Ⅰ期临床试验中心，重庆 400060；2.重庆医科大学药学院，重庆　400016）

中图分类号　R969.1；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）08-1013-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.22

摘　要　表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）是一类小分子肿瘤靶向治疗药物，是*EGFR*突变晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗药物，代表药物有吉非替尼、达可替尼、奥希替尼等。临床治疗中，肿瘤患者若存在药物联用、肝肾损伤等特殊情况，可能需调整EGFR-TKI的剂量。生理药代动力学（PBPK）模型可以预测药物在人体内的药代动力学（PK）过程，是临床剂量调整的重要工具。本文梳理了PBPK模型的建模方法、流程以及常用建模软件，总结了截至2024年6月30日PBPK模型在EGFR-TKI精准用药中的应用现状，发现PBPK模型的建模方法常用“自下而上”法和中间法，流程包括收集参数、房室选择、模型验证、模型应用4个步骤，常用软件有Simcyp、GastroPlus及开源软件PK-Sim等。PBPK模型可用于预测EGFR-TKI与代谢酶诱导剂或抑制剂、抑酸药、中西药联用时的药物-药物相互作用，结合基因组学调整药物剂量，预测特殊人群（肝肾功能不全患者、儿童患者）PK过程，评价药物的疗效和安全性，以及从动物模型外推预测人体PK等。

关键词　生理药代动力学模型；EGFR-TKI；精准治疗；药物相互作用；非小细胞肺癌

Advances in the application of physiologically-based pharmacokinetic model in EGFR-TKI precision therapy

YANG Yingying[1,2], SHAO Jiaqi[1,2], XIANG Qiulin[1], LI Guoxing[1], YU Xian[1] (1. Phase Ⅰ Clinical Trial Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400060, China; 2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT　Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) represent a class of small-molecule targeted therapeutics for oncology treatment, and serve as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR*-sensitive mutations, with representative agents including gefitinib, dacomitinib, and osimertinib. In clinical practice, dose adjustment of EGFR-TKI may be required for cancer patients under special circumstances such as drug combinations or hepatic/renal impairment. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model, capable of predicting pharmacokinetic (PK) processes in humans, has emerged as a vital tool for clinical dose optimization. This article sorts the modeling methodologies, workflows, and commonly used software tools for PBPK model, and summarizes the current applications of PBPK model in EGFR-TKI precision therapy as of June 30, 2024. Findings demonstrate that PBPK modeling methods commonly employ the “bottom-up” approach and the middle-out approach. The process typically involves four steps: parameter collection, compartment selection, model validation, and model application. Commonly used software for modeling includes Simcyp, GastroPlus, and open-source software such as PK-Sim. PBPK model can be utilized for predicting drug-drug interactions of EGFR-TKI co-administered with metabolic enzyme inducers or inhibitors, acid-suppressive drugs, or traditional Chinese and Western medicines. It can also adjust dosages in conjunction with genomics, predict PK processes in special populations (such as patients with liver or kidney dysfunction, pediatric patients), evaluate the efficacy and safety of drugs, and extrapolate PK predictions from animal models to humans.

KEYWORDS　physiologically-based pharmacokinetic model; EGFR-TKI; precision treatment; drug interaction; non-small cell lung cancer

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）基因突变是非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）常见的致癌驱动突变，*EGFR*突变会显著增强肿瘤细胞的生长和分裂能力，加速肿瘤发展[1]。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）是一类小分子肿瘤靶向治疗药物，通过与内源性配体竞争性结合EGFR受体，抑制酪氨酸激酶活化，从而阻断EGFR信号通路，抑制肿瘤细胞增殖和

Δ **基金项目**　重庆市自然科学基金面上项目（No.CSTB2022-NSCQ-MSX0987）；重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”项目

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：2022120930@stu.cqmu.edu.cn

通信作者　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：临床药学、药物早期临床研究。E-mail：303671@cqmu.edu.cn

转移，是*EGFR*突变晚期NSCLC患者的一线治疗用药[2]。目前，我国共有三代EGFR-TKI上市，包括：第一代的吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼，第二代的阿法替尼和达可替尼，第三代的奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼和贝福替尼。

生理药代动力学（physiologically-based pharmacokinetic，PBPK）模型通过调整量化的生理参数，预测药物在体内的药代动力学（pharmacokinetic，PK）过程，能够探讨种族、疾病状态等不同因素对PK的影响并预测各组织器官中的药物浓度，是新药研发、临床试验设计及个体化用药的重要工具和方法[3]。本文梳理了PBPK模型的建模方法、流程及常用建模软件，收集了截至2024年6月30日发表的PBPK模型在EGFR-TKI精准治疗中应用的相关文献，按照应用领域分类总结，旨在为EGFR-TKI的精准用药提供合理依据。

1　PBPK模型的建模方法、流程及常用建模软件

1.1　建模方法

一般的PK模型通过“自上而下”法建模。“自上而下”法是基于已有的临床数据，通过统计分析方法建立模型以预测药物的PK参数。然而，PBPK模型建模常用“自下而上”法[4]，该法从药物的基本特性出发，利用大量临床前的吸收、分布、代谢、排泄数据，使用药物特异性参数逐步体外建模，并利用数学方法准确描述药物的生理过程及作用机制，预测药物在体内的PK参数[5]。此外，PBPK模型建模还可采用中间法，该法结合了“自下而上”法和“自上而下”法，依赖临床前数据和质量守恒定律，借助计算机模拟预测药物的PK参数，可优化PBPK模型的预测性能，提高建模灵活性[6]。

1.2　建模流程

PBPK模型建模流程主要分为4个步骤：收集参数、房室选择、模型验证以及模型应用[7]。PBPK建模基本流程图见图1。

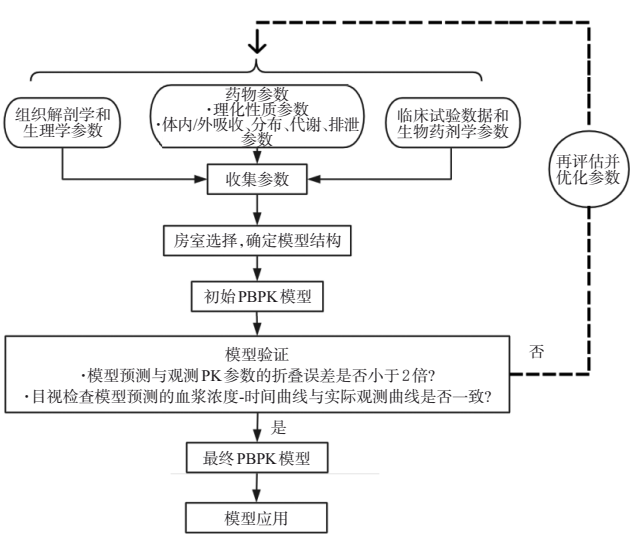


图1　PBPK模型建模基本流程图

1.3　常用建模软件

PBPK模型常用建模软件有Simcyp、GastroPlus及开源软件PK-Sim等。Simcyp整合多房室的胃肠道转运模型，可预测不同个体因药物反应差异而产生的不同效应，从而识别出可能对特定药物反应极度敏感或极度耐受的个体；其还可利用软件内置的小工具，运用逆行方法以药物的肝清除率计算代谢酶的内生清除率[8]。此外，Simcyp还内置大量经验证后的药物模型，这使得其在建立药物-药物相互作用（drug-drug interaction，DDI）模型时更加方便快捷。GastroPlus首创了高级隔室吸收与转运模型，使PBPK模型预测口服药物吸收的可靠性增加，是目前唯一能将PBPK模型与机制性模型结合，并解释吸入制剂的肺部沉积、溶解、渗透及吸收的软件[9]。PK-Sim使用十八隔室人体模型，建模过程由多个独立、可保存和重复使用的模块组成，模型结果可以通过Mobi软件进行修改并编辑模型的细节，实现模型的扩展[8]。

2　PBPK模型用于指导EGFR-TKI的合理应用

2.1　PBPK模型用于指导DDI研究

2.1.1　与代谢酶诱导剂或抑制剂的相互作用

当EGFR-TKI与其代谢酶的诱导剂或抑制剂联用时，EFGR-TKI的PK参数可能会发生变化，例如我国首个拥有自主知识产权的EGFR-TKI——埃克替尼，主要经细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）3A4酶代谢。Chen等[10]通过建立埃克替尼与利福平以及埃克替尼与酮康唑的DDI模型发现：与400 mg酮康唑合用，埃克替尼的浓度-时间曲线下面积（area under the concentration-time curve，AUC）增加了3.22倍；而与600 mg利福平合用，埃克替尼的AUC降低至单药使用的55%。然而，Zhou等[11]研究发现，埃克替尼与利福平以及埃克替尼与酮康唑的DDI可能并不具有显著临床意义，埃克替尼的临床推荐剂量不变。

奥希替尼是CYP3A4/5的底物，Pilla Reddy等[12]建立并验证了奥希替尼与利福平、伊曲康唑的DDI模型，Liang等[13]进一步将奥希替尼的PBPK模型与其EGFR占有率（EGFR occupancy，EO）模型结合建立了PBPK-EO模型。二者均建议奥希替尼与CYP3A4抑制剂氟伏沙明、伊曲康唑或氟康唑联用时不调整剂量，与CYP3A4强效诱导剂联用时剂量调整为160 mg，每日1次（qd）。此外，其还建议脑转移患者奥希替尼的治疗剂量为80 mg，qd；160 mg，qd；40 mg，每日2次（bid）；80 mg，bid。

有学者基于代谢酶机制建立了吉非替尼、厄洛替尼与抗逆转录病毒药物的DDI模型，并建议与达芦那韦/利托那韦联用时，厄洛替尼和吉非替尼的剂量分别调整为25 mg，qd和125 mg，qd；与依曲韦林联用时，厄洛替尼和吉非替尼的剂量分别调整为200 mg，qd和375 mg，qd；与依非韦仑联用时，即使将厄洛替尼和吉非替尼剂量加倍，二者的AUC仍分别下降了65%和52%[14]。

2.1.2　与抑酸药的相互作用

弱碱性药物的溶解度随pH升高而降低。当弱碱性药物与质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）、H_2受体拮抗剂（H_2 receptor antagonist，H_2RA）等抑酸药联用时，患者胃pH升高，可能导致药物溶解度降低，在胃中形成沉淀，从而减少药物吸收，降低药物疗效。因此有必要评估弱碱性药物与抑酸药联用时的DDI。

Hrgovcic等[15]研究了厄洛替尼与PPI、H_2RA的DDI，发现PPI使厄洛替尼的谷浓度、峰浓度（c_{max}）和$AUC_{0-24\,h}$均降低约50%，且在联用的情况下，厄洛替尼第7天的平均谷浓度低于抑制酪氨酸激酶活性所需的阈值；H_2RA对厄洛替尼影响较小，无须调整厄洛替尼剂量。随后，Dong等[16]建立的厄洛替尼与奥美拉唑的DDI模型也显示奥美拉唑能显著降低厄洛替尼的AUC和c_{max}（至少减少25%）。Liu等[17]建立了H_2RA和达可替尼的DDI模型，发现联用H_2RA后24 h内达可替尼的c_{max}和$AUC_{0-24\,h}$变化可忽略不计，无须调整剂量。由此可见，上述2种弱碱性EGFR-TKI与H_2RA联用均无须调整剂量，而与奥美拉唑联用存在阳性DDI效应。这可能与PPI和H_2RA的作用机制不同有关：PPI是通过不可逆地抑制胃黏膜壁细胞中的H^+/K^+-ATP酶活性来阻断胃酸分泌，其抑酸效果强效且持久；而H_2RA是通过竞争性抑制胃黏膜壁细胞上的H_2受体来抑制组胺刺激引起的胃酸分泌，其抑酸作用相对较弱且持续时间较短[18]。因此，患者在使用EGFR-TKI治疗期间，如果需要联用抑酸药，建议使用H_2RA而非PPI，以避免影响药效。此外，弱碱性药物与抑酸药联用时，胃pH的动态变化和胃排空延迟也会影响药物的吸收。因此在建立弱碱性EGFR-TKI的PBPK模型时为提高模型的预测精度，也应考虑以上因素。

2.1.3　与中西药的相互作用

中西药联用是国内外临床治疗的重要手段，正确认识中西药之间的相互作用可有效避免发生不良反应[19]。圣约翰草可用于缓解肿瘤患者的抑郁和焦虑症状，其中的贯叶草素是已知的CYP3A4诱导剂[20]。此外，葡萄柚汁中的佛手柑素和姜黄中的姜黄素也是已知的CYP3A4抑制剂[21]。Pilla Reddy等[22]模拟了奥希替尼与圣约翰草、葡萄柚汁、姜黄的DDI，发现葡萄柚汁和姜黄对奥希替尼暴露影响不显著（＜1.50倍），但圣约翰草可能对奥希替尼有中度到强度的诱导效应，诱导作用强度取决于给药剂量，例如与14 mg圣约翰草联用时，奥希替尼的AUC较单药使用时下降38%。EGFR-TKI的DDI模型研究内容及结果见表1。

2.2　PBPK模型应用于药物基因组学

药物代谢酶的基因多态性会导致同一药物在不同个体间的疗效和安全性不同。吉非替尼主要经肝脏CYP2D6和CYP3A4酶代谢。根据CYP2D6的高度基因多态性，可将人群分为4种表型：超快代谢者、正常代谢者、中间代谢者和慢代谢者。Chen等[23]建立了吉非替尼的PBPK模型，用以评估口服给药后吉非替尼在CYP2D6超快代谢者和正常代谢者体内的全身暴露量，模型预测结果显示，CYP2D6超快代谢者的吉非替尼AUC比正常代谢者降低39%。此研究结果为基于代谢表型调整吉非替尼剂量提供了科学依据，推动了吉非替尼的个体化用药。

2.3　PBPK模型用于指导特殊人群用药

对于特殊人群（如肝肾功能不全患者、儿童患者），由于其器官功能的变化，患者体内的药物代谢和排泄速率可能受到影响，从而导致药物疗效和安全性发生变化。Cheong等[24]利用PBPK模型研究了厄洛替尼作为促变药在癌症相关静脉血栓栓塞中对利伐沙班的影响，还预测了这2种药物在不同程度肾损伤患者中的暴露量，结果显示，利伐沙班20 mg与厄洛替尼联用时，轻度和中度肾损伤患者利伐沙班的AUC分别增加了1.84倍和2.08倍，出血率分别上升至6.81%和6.02%；将利伐沙班剂量减至15 mg（用于肾功能正常患者）和10 mg（用于轻度肾损伤患者）可将严重出血率降至4.5%以下，同时其AUC变化也在预定剂量-暴露范围内。

2.4　PBPK-药效学模型用于评价药物的疗效和安全性

药效学（pharmacodynamic，PD）描述并量化人体在生理、生化及分子水平对药物的应答，阐明药物与靶点的相互作用机制，并建立药物剂量与效应强度之间的量效关系。PBPK-PD模型可以反映不同组织和器官中的药物暴露-效应关系，降低药物不良反应发生率，提高疗效[7]。

表1　EGFR-TKI的DDI模型研究现状

药物名称	DDI作用机制类型	DDI研究内容	研究结果	参考文献
埃克替尼	代谢酶	与CYP3A4诱导剂、抑制剂的DDI	PK参数改变，但推荐剂量不变	[10]
奥希替尼	代谢酶	与CYP3A4诱导剂、抑制剂的DDI	与弱或中效诱导剂联用时不调整剂量，与强效诱导剂联用调整为160 mg，qd	[12]
奥希替尼	代谢酶	与CYP3A4诱导剂、抑制剂的DDI	①建议伴脑转移患者的治疗剂量为80 mg，qd；160 mg，qd；40 mg，bid；80 mg，bid ②与CYP3A4强效诱导剂联用时将奥希替尼剂量调整为160 mg，qd；与氟伏沙明、伊曲康唑或氟康唑联用时不调整剂量	[13]
吉非替尼、厄洛替尼	代谢酶	与抗逆转录病毒药物的DDI	①与达芦那韦/利托那韦联用时，吉非替尼与厄洛替尼的剂量分别调整为125 mg，qd与25 mg，qd ②与依曲韦林联用时，吉非替尼与厄洛替尼的剂量分别调整为375 mg，qd与200 mg，qd	[14]
厄洛替尼	抑酸药	与PPI、H_2RA的DDI	①PPI使厄洛替尼谷浓度、c_{max}和$AUC_{0-24\,h}$均降低约50% ②H_2RA对厄洛替尼影响较小	[15]
厄洛替尼	抑酸药	与奥美拉唑的DDI	奥美拉唑和厄洛替尼联用存在阳性DDI效应	[16]
达可替尼	抑酸药	与H_2RA的DDI	达可替尼与H_2RA联用不调整剂量	[17]
奥希替尼	中西药	与圣约翰草、葡萄柚汁、姜黄的DDI	葡萄柚汁和姜黄对奥希替尼暴露影响不显著，圣约翰草对奥希替尼有中度到强度的诱导效应	[22]

胶质母细胞瘤是一种异质性极强且侵袭性高的脑肿瘤，其生物异质性可能会影响药物的活性及PK过程。Sharma等[25]建立了吉非替尼的小鼠PBPK模型，并将未经治疗的肿瘤磷酸化细胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular signal-regulated kinase，pERK）值作为基线值，pERK抑制率作为PD指标，采用抑制性最大效应模型建立肿瘤内吉非替尼浓度与PD模型之间的量效关系。该PBPK-PD模型可以阐述吉非替尼在胶质母细胞瘤中药效的变化，解释肿瘤异质性对药物疗效的影响，并发现细胞外转运是胶质母细胞瘤瘤内PK变异的主要因素。

由于遗传多态性，同一药物在不同种族人群中的疗效和毒副作用表现可能不同。为预测不同种族人群中血浆谷浓度和肺部*EGFR*突变阳性（*EGFR*m$^+$）的抑制率，优化奥希替尼给药方案，Liang等[26]建立了奥希替尼在不同人种（白种人、中国人及日本人）体内的PBPK模型，分别模拟健康人和NSCLC患者的药物暴露情况。该研究采用＞80%肺部*EGFR*m$^+$抑制作为PD阈值，结果显示，3个种族人群的血浆谷浓度和肺部*EGFR*m$^+$抑制率的时间进程相似，其中白种人奥希替尼的暴露量更高。奥希替尼在80 mg，qd和160 mg，qd的给药方案下，3个种族人群的肺部*EGFR*m$^+$抑制率均超过80%，二者疗效差异不大；但160 mg，qd方案可能导致更多的不良事件发生。基于此，笔者推荐80 mg，qd作为患者的治疗方案。此外，该研究还发现CYP3A4变异、血浆游离药物分数（fraction of unbound drug in plasma，f_{up}）和白蛋白水平会显著影响奥希替尼的PK和PD结果。模型的敏感性分析进一步强调，f_{up}和白蛋白水平是最敏感的参数。该模型未纳入奥希替尼活性代谢物AZD9291和AZ5104，这可能导致对潜在*EGFR*m$^+$抑制效应的表征不够全面，影响模型的准确性。

Darré等[27]为比较吉非替尼、奥希替尼治疗*EGFR*突变肺腺癌的疗效，建立了这2种药物在小鼠和人中的PBPK模型，用于模拟药物口服后在原发肿瘤和转移灶的分布，并将模型与*EGFR*突变肺腺癌的疾病模型结合，预测药物治疗下肿瘤的进展情况。模型预测结果显示，以疾病进展时间作为疗效指标，奥希替尼的疗效（20个月）优于吉非替尼（11个月）。

2.5 其他应用

厄洛替尼等难溶弱碱性药物在胃中可以完全电离，但在pH较高的肠道中只能部分电离，可能形成沉淀。Jakubiak等[28]将体外实验与建模方法结合建立了厄洛替尼的PBPK模型，用于说明当药物同时发生沉淀和溶解时药物浓度的变化情况。模型预测结果显示，在临床剂量下，厄洛替尼会在肠道内形成沉淀；虽然增加药物剂量可提升药物总吸收量，但沉淀的比例也同时增加，最终导致吸收率下降。此外，该研究还发现当肠道溶液减少时，厄洛替尼的吸收分数进一步降低，沉淀的比例也随之增加。

有研究指出，PBPK模型在动物模型外推预测人体PK方面优于异速生长模型[29]。Bi等[30]建立了吉非替尼小鼠的全身PBPK模型，并外推至人体，成功建立吉非替尼健康人和肿瘤患者的PBPK模型以预测吉非替尼在人体中的PK过程。结果发现，吉非替尼在高灌注器官（肺、肝、肾）中分布广泛，在皮肤和脂肪中分布较少。

PET/CT成像技术可用于确定NSCLC中*EGFR*过表达和突变情况。有研究显示，^{11}C-厄洛替尼、^{18}F-阿法替尼和^{11}C-奥希替尼的图像质量（肿瘤与肺组织的对比度）存在显著差异[31－33]。Bartelink等[34]建立了这3种药物的PBPK模型，以预测药物全身分布情况以及3种示踪剂的图像质量。结果显示，奥希替尼和阿法替尼全身分布较广泛，而厄洛替尼在血药浓度高时全身分布较少；不同组织中示踪剂穿透性差异可能与药物理化性质（如脂溶性、碱性）有关。例如，脂溶性影响蛋白结合以及细胞膜中性脂质和磷脂转运，药物酸碱性影响质子化程度，进而影响药物在体内的渗透和分布。

治疗药物监测是个体化药物治疗的有效方法，但价格昂贵。因此Gruber等[35]构建了厄洛替尼的PBPK模型以评估血药浓度的变化并探讨血药浓度影响因素，结果发现餐后状态使厄洛替尼的$AUC_{0-24\,h}$增加12%；当体重从60 kg减少至45 kg时，厄洛替尼的c_{max}升高16%，表观分布容积降低25%；当体重从60 kg增加至85 kg时，厄洛替尼的c_{max}降低20%，表观分布容积升高42%；与抑酸药合用时，厄洛替尼的$AUC_{0-24\,h}$和c_{max}分别下降39%和49%；高肝清除率患者使用厄洛替尼后c_{max}和$AUC_{0-24\,h}$均下降，低肝清除率患者则均上升；若将厄洛替尼的f_{up}值从4.6%增加至10%，那么由于DDI及未结合药物比例增加，药物在脂肪和肝组织分布更多，厄洛替尼的c_{max}和$AUC_{0-24\,h}$分别下降33%和49%。

3 结语与展望

PBPK模型在EGFR-TKI中应用广泛，包括可预测代谢酶诱导剂和抑制剂对EGFR-TKI的DDI；可阐明抑酸药通过改变胃pH降低弱碱性EGFR-TKI吸收的机制，并建议弱碱性EGFR-TKI与抑酸药合用时选择H_2RA；可结合药物基因组学调整不同代谢表型患者的EGFR-TKI给药剂量；可预测EGFR-TKI在特殊人群中的PK过程并制定给药方案；可与PD模型结合探讨药物暴露-效应关系；还可从动物PBPK模型外推至人体以预测人体PK等，为EGFR-TKI的精准用药提供合理依据。但目前其应用仍存在一些不足，包括：（1）截至2024年6月30日，PBPK模型在EGFR-TKI中的应用主要集中于DDI研究，针对特殊人群仅有一项肾损伤患者的研究，儿童、妊

娠妇女以及肝损伤患者的PBPK研究极度匮乏。这可能是因为特殊人群生理结构复杂，生理参数数据相对较少且难获取，模型建立需从健康人群外推至目标特殊人群，建模难度较大。(2)模型研究主要集中在第一、二代药物，而对目前热门的第三代药物，仅奥希替尼建立了相应的模型，正在研究中的第四代药物尚未开展PBPK模型研究，这可能与第三、四代药物公开数据有限、缺乏可验证的PK数据有关。

抗肿瘤药物的特殊人群临床试验由于伦理限制、受试者招募难度大且健康状况复杂，进展困难且缓慢。当前主流的建模软件可基于健康人群修改某些特定生理参数如组织血流量、肝脏体积、肾小球滤过率等，形成虚拟目标特殊人群，甚至已内置整套特殊人群的生理参数，例如GastroPlus内置了儿童、肝肾损伤人群，PK-Sim内置了不同程度的肾损伤人群，Simcyp内置了肿瘤人群，这为预测特殊人群的PK过程并进行剂量推荐节约了大量时间和成本。PBPK模型还可推荐正在研究中的第四代药物的人体首次试验剂量，推动新药研发进展。但PBPK模型亦存在一些局限性：首先，模型预测的准确性与参数的完整度和准确度密切相关，然而对于特殊人群患者，某些生理和病理参数难以准确获取。其次，建模软件内置的参数大多为群体均值，如果个体间变异性较大，可能会导致模型对个体PK过程预测不准确。

综上所述，尽管PBPK模型在EGFR-TKI的应用中有不足，但总体来说应用广泛且进展较快，期待未来有更多可用的PBPK模型用于指导EGFR-TKI的新药研发并促进EGFR-TKI在临床中的合理用药，实现EGFR-TKI的精准用药。

参考文献

[1] FAVORITO V, RICCIOTTI I, DE GIGLIO A, et al. Non-small cell lung cancer: an update on emerging EGFR-targeted therapies[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2024, 29(2): 139-154.

[2] JOHNSON M, GARASSINO M C, MOK T, et al. Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors: focus on novel therapies[J]. Lung Cancer, 2022, 170: 41-51.

[3] KRSTEVSKA A, ĐURIŠ J, IBRIĆ S, et al. In-depth analysis of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling utilization in different application fields using text mining tools[J]. Pharmaceutics, 2022, 15(1): 107.

[4] ZHUANG X M, LU C. PBPK modeling and simulation in drug research and development[J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(5): 430-440.

[5] 孙琦，李晓冰，何晓静，等. 生理药动学模型的研究与应用进展[J]. 药物流行病学杂志，2020，29(4)：280-284.

[6] TSAMANDOURAS N, ROSTAMI-HODJEGAN A, AARONS L. Combining the 'bottom up' and 'top down' approaches in pharmacokinetic modelling: fitting PBPK models to observed clinical data[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(1): 48-55.

[7] 王乐，夏彬彬，陈世财. 生理药代动力学模型在临床合理用药中的应用[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(1)：127-130.

[8] 郑亮，曾金，刘鑫，等. 药动学研究常用软件介绍[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(23)：2484-2489.

[9] BÄCKMAN P, ARORA S, COUET W, et al. Advances in experimental and mechanistic computational models to understand pulmonary exposure to inhaled drugs[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 113: 41-52.

[10] CHEN J, LIU D Y, ZHENG X, et al. Relative contributions of the major human CYP450 to the metabolism of icotinib and its implication in prediction of drug-drug interaction between icotinib and CYP3A4 inhibitors/inducers using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(6): 857-868.

[11] ZHOU L, HE J, XIONG W, et al. Phase Ⅰ trial of icotinib combined with whole-brain radiation therapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol, 2014, 90(5): S38-S39.

[12] PILLA REDDY V, WALKER M, SHARMA P, et al. Development, verification, and prediction of osimertinib drug-drug interactions using PBPK modeling approach to inform drug label[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2018, 7(5): 321-330.

[13] LIANG F, ZHANG Y M, XUE Q, et al. Integrated PBPK-EO modeling of osimertinib to predict plasma concentrations and intracranial EGFR engagement in patients with brain metastases[J]. Sci Rep, 2024, 14: 12736.

[14] MOLTÓ J, RAJOLI R, BACK D, et al. Use of a physiologically based pharmacokinetic model to simulate drug-drug interactions between antineoplastic and antiretroviral drugs[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(3): 805-811.

[15] HRGOVCIC A S, GRUBER A, DITTRICH C, et al. P-168 Multiple dose pharmacokinetics of erlotinib when combined with gastric acid reducing agents: a comparison with a physiologically based pharmacokinetic model[J]. Ann Oncol, 2018, 29: v47.

[16] DONG Z Q, LI J, WU F, et al. Application of physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict gastric pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2020, 9(8): 456-465.

[17] LIU J, LIN S, HUYNH A, et al. Effects of H_2-receptor antagonists on the exposure of dacomitinib[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(1): 118.

[18] DELIWALA S S, HAMID K, GOYAL H, et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 56(3): 204-217.

[19] 张露丹, 左旭锐, 刘凡琪, 等. 应用定量药理学模型开展中西药相互作用的研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(6): 1799-1805.

[20] EL BIALI M, WÖLFL-DUCHEK M, JACKWERTH M, et al. St. John's wort extract with a high hyperforin content does not induce P-glycoprotein activity at the human blood-brain barrier[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(5): e13804.

[21] MASHAYEKHI-SARDOO H, MASHAYEKHI-SARDOO A, ROUFOGALIS B D, et al. Impact of curcumin on microsomal enzyme activities: drug interaction and chemopreventive studies[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(34): 7122-7140.

[22] PILLA REDDY V, JO H, NEUHOFF S. Food constituent- and herb-drug interactions in oncology: influence of quantitative modelling on drug labelling[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(10): 3988-4000.

[23] CHEN Y X, ZHOU D S, TANG W F, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling to evaluate the systemic exposure of gefitinib in CYP2D6 ultrarapid metabolizers and extensive metabolizers[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(4): 485-493.

[24] CHEONG E J Y, NG D Z W, CHIN S Y, et al. Application of a physiologically based pharmacokinetic model of rivaroxaban to prospective simulations of drug-drug-disease interactions with protein kinase inhibitors in cancer-associated venous thromboembolism[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(5): 2267-2283.

[25] SHARMA J, LV H, GALLO J M. Intratumoral modeling of gefitinib pharmacokinetics and pharmacodynamics in an orthotopic mouse model of glioblastoma[J]. Cancer Res, 2013, 73(16): 5242-5252.

[26] LIANG F, ZHANG Y M, XUE Q, et al. Exploring inter-ethnic and inter-patient variability and optimal dosing of osimertinib: a physiologically based pharmacokinetic modeling approach[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1363259.

[27] DARRÉ H, MASSON P, NATIVEL A, et al. Comparing the efficacy of two generations of EGFR-TKIs: an integrated drug-disease mechanistic model approach in EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. Biomedicines, 2024, 12(3): 704.

[28] JAKUBIAK P, WAGNER B, GRIMM H P, et al. Development of a unified dissolution and precipitation model and its use for the prediction of oral drug absorption[J]. Mol Pharm, 2016, 13(2): 586-598.

[29] NARITOMI Y, SANOH S, OHTA S. Utility of chimeric mice with humanized liver for predicting human pharmacokinetics in drug discovery: comparison with *in vitro-in vivo* extrapolation and allometric scaling[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(3): 327-336.

[30] BI Y W, DENG J X, MURRY D J, et al. A whole-body physiologically based pharmacokinetic model of gefitinib in mice and scale-up to humans[J]. AAPS J, 2016, 18(1): 228-238.

[31] VAN DE STADT E A, YAQUB M, LAMMERTSMA A A, et al. Identifying advanced stage NSCLC patients who benefit from afatinib therapy using ^{18}F-afatinib PET/CT imaging[J]. Lung Cancer, 2021, 155: 156-162.

[32] BAHCE I, YAQUB M, SMIT E F, et al. Personalizing NSCLC therapy by characterizing tumors using TKI-PET and immuno-PET[J]. Lung Cancer, 2017, 107: 1-13.

[33] YAQUB M, BAHCE I, VOORHOEVE C, et al. Quantitative and simplified analysis of ^{11}C-erlotinib studies[J]. J Nucl Med, 2016, 57(6): 861-866.

[34] BARTELINK I H, VAN DE STADT E A, LEEUWERIK A F, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to predict PET image quality of three generations EGFR TKI in advanced-stage NSCLC patients[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(7): 796.

[35] GRUBER A, CZEJKA M, BUCHNER P, et al. Monitoring of erlotinib in pancreatic cancer patients during long-time administration and comparison to a physiologically based pharmacokinetic model[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(4): 763-771.

（收稿日期：2024-10-28　修回日期：2025-03-28）

（编辑：李　劲）