

进一步说明 IL-15 对于维持记忆性 CD8 T 细胞的自身稳定是必不可少的。记忆性 CD8 T 细胞对 IL-15 的依赖性可通过过表达 IL-7 来克服,这些发现强有力地支持合用 IL-7 和 IL-15 等细胞因子对接种疫苗有益,可通过记忆池细胞的增殖而增强疫苗的免疫潜力。

5 初次-加强的接种策略

迄今为止,预防接种仍以单一或重复应用一种疫苗为主。近来发现,一种包括初次接种和用不同免疫原加强接种的新型方法,可产生高水平的细胞介导的免疫反应(CMI)。对一些新的介质释放系统,如质粒 DNA,重组修饰的 Ankara 病毒(MVA)或表达相同抗原的复制不完全的腺病毒(Ad5)诱导免疫反应的能力进行比较,结果显示,虽然这些介质能够诱导很强的 CMI 和高水平的抗体反应,但它们对于致病性强的病原微生物的侵袭不能产生足够的保护性作用。与接种相同介质的非联合免疫方案相比,连续接种 DNA 疫苗和编码相似异种抗原的减毒痘病毒,可诱导出很强的免疫反应。对小鼠初次接种表达疟原虫环孢子蛋白的复制缺陷腺病毒,再用表达相同抗原的重组减毒牛痘病毒进行加强,可获得对疟疾长期、持续的保护效应。该保护效应与

CD4 和 CD8 T 细胞的数量增加有关。而在表达多种免疫缺陷蛋白的 DNA 和 MVA 的试验模型中,首次接种 DNA,其后用重组 MVA 加强可预防致病性强的免疫缺陷病毒对恒河猴的感染。这种异种的初次-加强免疫可产生高效的病毒特异性 T 细胞,并在加强 7 个月后有控制病毒的直肠内侵袭。在比较表达 SIV-gag 蛋白的重组介质的研究中,大部分有效的反应是由 Ad5 诱导的,该介质可单独使用或在 DNA 初次接种后作为加强剂。值得一提的是,初次-加强接种策略要求首次以 DNA 接种,其后用减毒病毒加强,如免疫顺序相反,则接种效果大为减弱。目前,基于该策略的临床试验已经开始。

6 结语

近 10 年来,关于微生物与免疫系统相互作用的研究,以及基因测序和分子生物学新技术的发展取得了令人瞩目的成就,从而为迅速开发疫苗以预防感染性疾病奠定了基础。更重要的是,现正在进入疫苗学的新时期,在许多医学领域中将能够合理地诱导和控制免疫反应。但这些新技术何时得以应用尚难预料。相信未来几年里,用于治疗癌症、过敏性反应、哮喘及其他自身免疫性疾病的疫苗新家族将出现。

药代动力学和药效学结合模型的研究进展

吴芳¹, 张源²综述 张志荣²审校

(1. 西南交通大学生物工程系, 四川 成都 610031; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要: 药代动力学-药效学结合模型是将药代动力学和药效学结合起来研究的模型,能描述和预测一定剂量方案下药物的效应-时间过程,还能解释造成这种效应-时间过程的原因。这种结合模型可应用于药物开发的临床前和临床试验的各个阶段。在临床前试验阶段可用于评价药物的体内效应和固有活性、剂型和给药方案的选择及优化等;在临床试验阶段则可用于估算给药剂量-浓度-效应或毒性之间的关系,以及年龄、性别等对药效的影响等,从而满足新药开发和临床试验的要求。本文综述了近年来的药代动力学-药效学结合模型及其在药物研究开发领域中的应用。

关键词: 药代动力学; 药效学; 模型

中图分类号: R969.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)02-0103-06

长期以来,反映药物在体液中的时间-浓度关系的药代动力学(pharmacokinetics, PK)和反映效应部

位的药物浓度和效应关系的药效学(pharmacodynamics, PD)被认为是两门分离的学科。PK 解释的是“机体对药物处置”的问题,而 PD 解释的是“药物对机体的作用”的问题。然而,将两者分开考虑获得的

收稿日期:2003-07-02

基金项目:国家杰出青年科学基金项目(39925039)

信息并不全面,只有当了解了被测浓度和药效或副作用之间的关系时,PK研究才有意义;同样,PD研究也只考虑了浓度效应关系,未考虑效应室中药物浓度随时间变化的过程。而PK-PD结合模型(integrated PK-PD model 或 combined PK-PD model)是将两者结合起来研究的模型,因此,能描述和预测一定剂量方案下药物的效应-时间过程^[1]。传统的结合模型认为药物效应取决于中央室或外周室,即直接与血药浓度有关,但在实际用药中人们观察到药效峰值的出现时间往往滞后于血药浓度峰值,即药效与血药浓度之间存在逆时针滞后环,说明药理作用强度与中央室浓度是不同步的,有时血药浓度很小时仍然存在显著的药效。研究表明,血液通常不是药物的直接作用部位,药物作用的直接靶标是效应部位(effect site),通常指受体、酶和细胞膜等特异性超微结构,所以大多数药物效应的变化滞后于血药浓度的变化^[2]。因此,有必要建立PK-PD结合模型,对包括这种滞后效应在内的剂量-浓度-效应关系进行估算,以满足新药开发和临床试验的要求,这无疑会改进新药的研发过程,并发展更为个体化的给药方案。此外,在临床试验中,治疗药物监测(TDM)也已开始向临床PK-PD结合的研究方向迈进。本文综述了近年来的PK-PD结合模型及其在药物研究开发领域中的应用。

1 效应室理论和PK及PD模型方程

1979年,Sheiner等根据药效滞后于血药浓度的现象提出了效应室理论。效应室理论认为,滞后环的出现是由于中央室和药物作用部位之间存在着平衡过程,效应室是以一级动力学与中央室连接的假想室,而且从中央室转运到效应室的药量与实际给药量相比极小,在血药浓度-时间曲线的数学方程中不计入其指数。而估算PD参数需要定时测定血药浓度和药物效应,将血药浓度-时间数据用PK模型(如一室、二室模型)拟合以后,测得PK参数,再将模型化的效应室浓度方程代入PD模型方程,用非线性拟合方法将效应-时间(E-t)数据经PD模型方程拟合,可估算此方程中的未知PK参数,包括: E_{max} , r , EC_{50} 及 K_{e0} 等。现在常用的软件程序有:NONMEM程序(美国California大学)、Scientist(MicroMath,美国Utah大学)和WinNonlin非线性最小二乘法回归程序(Scientific Consulting公司,Apex,美国)等^[3-5]。

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,常用室模型来拟合,如一室、二室、三室模型等。

常用的PD模型有线性、对数线性、S型最大效应模型(Sigmoid- E_{max})和最大效应模型(E_{max} 模型),其方程式分别如下^[1]:

$$E = bC_e$$

$$E = b \lg C_e$$

$$E = \frac{E_{max} C_e}{C_e + EC_{50}}$$

$$E = \frac{E_{max} C_e}{C_e + EC_{50}}$$

其中, E_{max} 为最大效应; b 为常数; C_e 为效应室浓度; EC_{50} 为引起最大效应一半时的效应室药物浓度,反映了器官或组织对药物的敏感度; r 反映了曲线的斜率,可由受体理论推导出来,即与一个受体反应的药物分子的数目,实际用途只是用来得到更好的拟合方程。当 $r = 1$ 时,Sigmoid- E_{max} 即为 E_{max} 。根据文献分析,Sigmoid- E_{max} 是国内外最常用的PK-PD模型。选用何种类型的模型进行模拟是由多种因素决定的,包括使用药物的类型、浓度效应曲线的线性程度及可能达到的最大效应的程度等^[1]。

2 PK-PD结合模型

2.1 直接联系模型和非直接联系模型

直接联系模型(direct link model)是假设中央室(血液室)和效应室中的药物浓度可迅速达到平衡,因此可用所测得的血药浓度直接作为PD模型中的输入值 C_e ,将血药浓度和效应室直接联系起来。在这种情况下,浓度和效应最大值将同时出现,效应浓度曲线不会出现滞后现象。如Auler等^[6]用Sigmoid- E_{max} 模型将双氯酚酸的止痛作用和血药浓度直接联系起来,结果发现血浆中双氯酚酸的蛋白质结合程度将直接影响其所产生的止痛作用,血浆中游离双氯酚酸的浓度越高,以 E_{max} 表示的最大止痛作用越大。

相反,如果药物从中央室(血液室)向效应室中的分布需要一定时间,则药效峰值的出现时间往往滞后于血药浓度峰值,这时需要应用非直接联系模型(indirect link model),将模型化的一个外周室(相当于效应室)药物浓度曲线方程作为PD模型中的输入值 C_e 。

2.2 直接响应模型和非直接响应模型

当效应的变化与效应室浓度的变化一致而无时

滞出现时,适用直接响应模型(direct response model)。但是,当给药后还要有内源性物质生成才能起效时,因合成或降解内源性物质需要时间,效应的出现将滞后于效应室中药物浓度的变化,这时出现的时滞和非直接联系模型中出现的时滞所引起的原因不同,后者是由于药物从中央室向效应室中的分布需要一定时间所造成的。此时适用非直接响应模型(indirect response model)。如 Lin 等^[7]用非直接响应模型模拟了胰岛素的降血糖作用,结果比用效应室联系模型的拟合效果更佳,其原因可能是:根据单通路假说,胰岛素的作用机制是在给药后首先与肌肉和脂肪组织膜上的受体结合,造成胰岛素依赖型葡萄糖转运体的翻译和激活,血糖被转运至细胞后即作为能源或糖原储存起来;更重要的是,在此过程中立即产生一种信号并传递至肝脏,从而抑制肝葡萄糖的输出。因此,胰岛素控制肝葡萄糖的输出是一种非直接响应效果,故更适合用非直接响应模型来模拟降血糖作用。这种模型还适用于受体或基因介导的作用。

2.3 软联系模型和硬联系模型

若不考虑作用机制,只运用效应室来解释浓度效应关系中的滞后现象,通常使用的 PK-PD 结合模型就属于软联系模型(soft link model)。而硬联系模型(hard link model)则除了浓度和效应数据外,还可利用其他的数据如受体结合亲和性、抗生素的最小抑菌浓度或其他与作用机制有关的变量。因此,硬联系模型显然具有预测性,而且只需要新化合物的 PK 数据及体外测试就能预见其 PK 活性。如有人证实和游离留体浓度有关的 EC_{50} 值和体外受体结合研究中得到的相关 IC_{50} 值,由于所有的皮质甾醇类药物均通过同样的受体起作用,因此,无需任何临床试验数据即可估计这类药物的临床效价^[8]。

2.4 时间-不变式模型和时间-可变量模型

大多数药物都适用时间-不变式模型(time-invariant model),其效应的变化只与效应室浓度的变化有关,PD 模型参数保持不变。但也有一些药物的 PD 参数如 E_{max} 和 EC_{50} 值呈时间依赖性变化,虽然效应室的药物浓度没有变化,而效应强度却改变了,这时的模型即为时间-可变量模型(time-variant model)。对刺激的灵敏性的降低和增加分别表现为耐受性和敏感性。耐受性是由于受体数量或对受体的亲和力降低引起的,这两种情况都会产生浓度效应关系中的顺时针滞后环现象;而敏感性会造成逆时

针滞后环现象。总之,产生滞后环的原因可能是时间-可变量 PK,也可能是配置延迟或非直接响应机制引起的。

3 PK-PD 模型的应用

3.1 在临床前药物评价中的作用

3.1.1 建立给药剂量、血药浓度和药效或毒性间的定量关系 Gupta 等^[9]建立了劳拉西泮(氯羟安定)的 Sigmoid- E_{max} 模型,对比了中枢神经系统(CNS)在精神活动和认知能力方面的损伤程度随时间的变化,并将这些变化与劳拉西泮血药浓度相关联。单剂量给药的研究数据表明,其血药浓度-时间曲线具有一级吸收的二室模型特征,劳拉西泮的药效(CNS 损伤程度)-血药浓度曲线成逆时针滞后环状,即药效的变化滞后于血药浓度的变化,说明起效部位与血浆室还有一段距离。这是由于劳拉西泮的起效部位在脑部,而劳拉西泮的亲脂性较弱,穿越血脑屏障还需要一段时间。因此采用效应室理论,以 Sigmoid- E_{max} 模型进行数据处理,拟合得其 PD 参数 E_{max} 为 418, k_{e0} (效应室的消除速率常数)为 0.664 h^{-1} , $t_{1/2 k_{e0}}$ (效应室药浓和血浆药浓的平衡半衰期)为 0.43 h, EC_{50} 为 $35.8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, Hill 系数 r 为 6.29。

Furuya 等^[10]采用了 PK-PD 结合模型分析了 TS-943(一种血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂)在犬体内的 PK 和 PD 的情况。TS-943 的 PK 情况可用具有一级消除的两室开放模型拟合,而血小板聚集的 PD 情况可用抑制型 Sigmoid- E_{max} 模型拟合,得出 E_0 , E_{max} , IC_{50} 和 Hill 系数 r 分别为 66.3%, 64.3%, $104 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 1.37。用一种指数模型检查了 TS-943 血浆浓度和出血时间延长作用之间的相关性,结果表明,用犬作为实验对象,使出血时间延长 2 倍的 TS-943 血浆浓度(C2-BTE)应为 $209 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 其 C2-BTE 与 IC_{50} 的比值大约是用人作受试者的 2 倍。因此,犬可以作为筛选 TS-943 在人体内药效和安全性的有用模型动物。

Lobo 等^[11]分析了抗肿瘤药甲氨蝶呤(methotrexate)在小鼠腹腔内给药后的 PK 和产生毒性的情况,甲氨蝶呤分别以 $2.5 \sim 1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量一次给药或以输注的方式连续给药 24, 72 和 168 h,将小鼠体重减轻作为甲氨蝶呤引起毒性的指标。结果发现,甲氨蝶呤的 PK 情况与给药剂量($3 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和给药方式无关,而所诱导产生的毒性却与给药方案密切相关,例如一次给药的最大耐受剂量(相

当于造成体重丧失 10% 的剂量)是连续输注 72 h 给药的最大耐受剂量的 200 倍。用时间解离型(time-dissociated) PK-PD 模型可很好地模拟这种甲氨蝶呤引起的毒性与其血药浓度-时间过程之间的关系(预测误差为 3.9%)。

建立血药浓度和药效或毒性间的定量关系,推算 PK-PD 参数在药物开发过程中非常重要,这有助于开发者确定哪一种化合物具有更好的治疗作用和安全性,值得进一步开发。

3.1.2 评价剂型和优化给药方案 PK-PD 结合模型也可用于评价剂型和给药系统。Sun 等^[12]用 PK-PD 非直接响应结合模型研究比较了以不同剂型给予恒河猴人重组生长激素(rhGH)后的 PK 及其诱导产生胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 的药效情况。结果表明,rhGH 生物降解微球缓释制剂或 rhGH 渗透泵给药系统能够提供 rhGH 的零级释药并能较长时间地维持血清中生长激素浓度超过 EC_{50} 值,与皮下注射普通溶液剂相比,能够更有效地诱导产生 IGF-I,为以后在激素缺乏儿童中进行临床试验提供了剂量指导。

3.1.3 估算生物利用度及药物间相互作用 Miyazaki 等^[13]定量研究了口服丙吡胺(disopyramide)的药理效应与血药浓度之间的关系,并估算了其口服生物利用度及该药与一种 CYP3A4 抑制剂咪唑唑之间的相互作用。用 PK-PD 结合模型描述了大鼠静脉输注丙吡胺 15 min 的药理数据变化与血清浓度之间的关系。该模型很好地解释了药理数据的变化。为验证该模型,另外进行了单独试验,将静脉输液得到的药理数据用该模型推算其给药剂量(不考虑输液速率),推算结果与实际剂量是一致的。结果表明,模型恰当且药理效应与给药速率无关。利用此 PK-PD 模型由药理效应估算出的生物利用度与观察值吻合良好。此外,在丙吡胺静脉输液前 1 h 口服咪唑唑,发现比单独使用时血药浓度更高,这可用合并用药后的非线性清除率解释,PK-PD 结合模型分析结果表明,合并用药的药效增强只是由 PK 变化所造成的。

3.1.4 评价长期用药是否产生耐药性 Cleton 等^[14]通过一种优化的 PK-PD 结合模型定量评价了对小鼠以一种 GABA 吸收抑制剂噻加宾(tiagabine)进行长期(14 d)治疗的 PD。在一项实验组中对 Wistar 大鼠进行了为期 14 d 的治疗,治疗期间保持药物浓度达稳态,以脑电图(EEG)的 β 活性的增加

指示药效终点;另一组则以单剂量静脉注射给药。结果发现噻加宾浓度与 EEG 效应为非线性相关,可用 Sigmoid- E_{max} 方程加以描述。而且长期治疗不会影响该药的 PK 学参数,治疗组之间也未发现 PD 参数的差异。结果表明,用噻加宾进行长期治疗不会引起机体对噻加宾响应的自身调节反应。

3.2 在药物开发临床试验中的作用

3.2.1 评价药效与代谢物的关系 Webb 等^[15]利用 PK-PD 结合模型评价了给予双氢可待因(dihydrocodeine)后,其止痛作用主要由双氢可待因产生,而不是由其代谢物双氢吗啡(dihydromorphine)产生。采用随机双盲对照研究方法,给药后测定其血药浓度和药效数据,用 PK-PD 模型分别描述了双氢可待因、双氢吗啡与镇痛效应之间的关系。当假定双氢可待因血药浓度与镇痛效应之间为简单的线性关系进行拟合时,比认为双氢吗啡也是活性物质时所得到的模型更佳(AIC 即 Akaike's information criterion 值分别为 4.431 和 4.668),更复杂的模型并没有得到更好的拟合效果。因此认为,镇痛效应主要由原药双氢可待因而不是由其活性代谢物双氢吗啡产生。

3.2.2 评价年龄和疾病等对药效的影响 Mould 等^[16]在一种糖蛋白 II b/III a 抑制剂洛曲非班(loptrafiban)的 II 期临床试验中,按 4 种剂量每日给予心血管病人洛曲非班或安慰剂 2 次,给药 12 周,同时每日给予阿司匹林 300~325 mg,用具有一级吸收和一级消除的二室模型来描述洛曲非班的 PK,用直接效应抑制 S 模型来描述血小板聚集的药效数据,用 log 回归描述出血严重性(副作用)和所预测的稳态药物曲线下面积(AUC)之间的关系。结果发现,随着年龄增加和肌酐清除率的降低,病人的 AUC 增加。当药物浓度超过 $20 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,血小板聚集几乎可被全部抑制。log 回归表明,当 AUC 超过 $835 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,出血副作用明显增加。因此,建议推荐使用剂量应当减小使 0~24 h 的 AUC 超过该值的可能性。对于老年人和肾功能差的病人应降低使用剂量。

Haidar 等^[17]将服用不同剂量后的一种口服降血糖药物瑞格列奈(repaglinide)浓度、血糖浓度和人口数据分为两组,即训练组(70%)和测试组(30%)后,利用人工神经网络(ANN)软件 NeuroShell Predictor™建立了含群体变量的 PK 和 PK-PD 的预测模型,并评价不同的变量在影响疗效方面的相对程度,模拟这些变量对瑞格列奈的 PK 和 PD 性质的影响。计算训练组和测试组之间的标准偏差和平均偏差,

以评价该模型的预测性能,并将这些值与从数据的原始平均值(NA)和因变量中的随机获取值(RN)所得值相比较。结果发现,剂量、性别、种族、年龄和体重对瑞格列奈的PK参数均有显著影响;剂量、性别和体重对降血糖效果有影响,但这些影响在临床上是不显著的。因此,通过比较可以认为ANN比NA和RN在PK-PD研究方面更为精确,其偏差与后两者相比是可接受的。通过基于ANN的PK-PD结合模型可以更快更简便进行预测,确认显著影响变量,得到药物治疗设计方案。

3.2.3 预测药物产生的副作用 研究人员都希望吸入的皮质甾醇类药物全部达到肺部靶区产生长效治疗作用,并且通过吸收药物的快速消除及低的口服生物利用度,减小其全身副作用。利用PK-PD模型即可通过给药剂量预测药物作用,例如,吸入皮质甾醇类药物的主要副作用之一为累积抑制内源性皮质醇的释放(CCS)。Derendorf等^[18]用 E_{\max} 模型预测了其副作用,为了评定该模型的预测性能,将临床使用的各种药物如氟尼缩松(flunisolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、布地奈德(布德松,budesonide)等所得的CCS实际数据与预测数据进行比较。上述药物均为不同剂量,并且使用不同的吸入装置。结果表明,该模型是预测CCS的有效手段。通过深入了解其潜在机制,将有助于进一步提高其治疗效果。

4 结语

总之,无论是临床前的药物开发还是临床合理用药,PK-PD结合模型的研究都非常有意义。在临床前,可利用PK-PD研究评价药物的体内活性,以及选择、优化剂型和给药方案。在临床试验阶段,药物的PK-PD研究可建立剂量-浓度-效应或毒性的关系,评价食物、年龄、性别的影响及药物间相互作用等。另外,建立PK-PD模型还可预测临床试验结果。因此,PK-PD研究有助于筛选出有前景的新药、从有限的实验数据中获取尽量多的信息及更有的放矢地进行临床试验,而且FDA也在药物审批过程中增加了对PK-PD数据的要求^[19]。因此,由PK-PD引导的药物开发方案显然比传统的药物开发策略更具有优越性。然而,由于受到模型结构过于固定化,以及由于缺乏科研工作者、临床医生及管理者的合作,造成PK-PD结合模型的实际应用受限。而且,目前文献所报道的许多PK-PD结合模型并没有

真正考虑药物的生理作用,这也局限了其预测作用。最近,已有学者根据受体原理研究出基于作用机制的抑制型或刺激型非直接响应PK-PD结合模型,将药物与受体结合,以及受体被激活后能抑制或刺激效应产生的情况考虑在内^[20]。因此,随着问题的逐步解决,PK-PD结合模型将会越来越完善,在未来的药物开发中PK-PD结合研究必将更充分地发挥其重要作用并加速药物开发的进程。

参考文献

- [1] Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(2):176-185.
- [2] Derendorf H, Lesko LJ, Chaikin P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development[J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(12 Pt 2):1399-1418.
- [3] Visser SA, Wolters FL, Gubbens-Stibbe JM, et al. Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABA_A receptor modulators: *in vitro-in vivo* correlations[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304(1):88-101.
- [4] Nagaraja NV, Pechstein B, Erb K, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of luteinizing hormone(LH) suppression and LH surge delay by cetrorelix after single and multiple doses in healthy premenopausal women[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(3):243-251.
- [5] Parasrampur DA, de Boer P, Desai-Krieger D, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of RWJ 67657, a specific p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor: a first-in-human study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(4):406-413.
- [6] Auler JO Jr, Espada EB, Crivelli E, et al. Diclofenac plasma protein binding: PK-PD modeling in cardiac patients submitted to cardiopulmonary bypass[J]. *Braz J Med Biol Res*, 1997, 30(3):369-374.
- [7] Lin S, Chien YW. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of insulin: comparison of indirect pharmacodynamic response with effect-compartment link models[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(6):791-800.
- [8] Nix DE, Wilton JH, Hyatt J, et al. Pharmacodynamic modeling of the *in vivo* interaction between cefotaxime and ofloxacin by using serum ultrafiltrate inhibitory titers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(5):1108-1114.
- [9] Gupta SK, Ellinwood EH, Nikaido AM, et al. Simultaneous modeling of the pharmacokinetic and pharmacodynamic

- properties of benzodiazepines [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1990, 18(2):89-102.
- [10] Furuya A, Nozawa M, Gotoh J, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of TS-943, a selective non-peptide platelet glycoprotein- II b/III a (GP II b/III a) receptor antagonist, using a nonlinear mixed effect model in dogs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(7):921-927.
- [11] Lobo ED, Balthasar JP. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of methotrexate-induced toxicity in mice [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(8):1654-1664.
- [12] Sun YN, Lee HJ, Almon RR, *et al.* A pharmacokinetic/pharmacodynamic model for recombinant human growth hormone effects on induction of insulin-like growth factor I in monkeys [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(3):1523-1532.
- [13] Miyazaki M, Maekawa C, Iwanaga K, *et al.* Bioavailability assessment of disopyramide using pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling in the rat [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(11):1363-1369.
- [14] Cleton A, Altorf BA, Voskuyl RA, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tiagabine CNS effects upon chronic treatment in rats; lack of change in concentration-EEG effect relationship [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 12(2):141-150.
- [15] Webb JA, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, *et al.* Contribution of dihydrocodeine and dihydromorphine to analgesia following dihydrocodeine administration in man: a PK-PD modelling analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(1):35-43.
- [16] Mould D, Chapelsky M, Aluri J, *et al.* A population pharmacokinetic-pharmacodynamic and logistic regression analysis of lotrafiban in patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(4):210-222.
- [17] Haidar SH, Johnson SB, Fossler MJ, *et al.* Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a unique oral hypoglycemic agent using neural networks [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(1):87-91.
- [18] Derendorf H, Hochhaus G, Krishnaswami S, *et al.* Optimized therapeutic ratio of inhaled corticosteroids using retrometabolism [J]. *Pharmazie*, 2000, 55(3):223-227.
- [19] Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(1):18-31.
- [20] Visser SA, Smulders CJ, Reijers BP, *et al.* Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of concentration-dependent hysteresis and biphasic electroencephalogram effects of alphaxalone in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(3):1158-1167.

肠道 P-糖蛋白和细胞色素 P450 3A 对口服药物吸收的联合作用

鲁小笋综述 李 燕审校

(中国医学科学院/中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要: 药物在肠道的 I 相代谢和主动转运是决定口服药物生物利用度的关键因素。细胞色素 P450 (CYP) 3A 和 P-糖蛋白在胃肠道的吸收细胞中高表达, 肠道 P-糖蛋白和(或)CYP 3A 的抑制剂可以增加口服药物的生物利用度。本文综述了肠道 P-糖蛋白和 CYP 3A 对口服药物吸收的联合作用、可能的机制及其在药学中的应用。

关键词: 细胞色素 P450 3A; P-糖蛋白; 药物吸收; 生物利用度

中图分类号: Q559⁺.9; Q513⁺.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)02-0108-04

按照传统观点, 口服药物的生物利用度主要是由两方面因素决定: (1) 药物本身理化性质, 如溶解度、肠粘膜对药物分子扩散的阻碍作用等; (2) 药物在肝脏的首过效应。近年来, 基于细胞、动物和人体的研究表明, 除上述因素之外, 肠道中药物代谢酶和转运蛋白的联合作用, 对多种药物的生物利用度也

产生重要影响。

细胞色素 P450 (CYP) 3A 是人体内主要的药物代谢酶。已知肝中 CYP 3A 占 CYP 含量的 30%, 而在肠吸收细胞中可达 70%, 提示 CYP 3A 在肠吸收细胞中高表达^[1,2]。尽管小肠绒毛的血流量低于肝脏, 但由于吸收细胞上的绒毛拥有比肝脏更大的表面积, 因而有利于 CYP 3A 对吸收的药物进行代谢。P-糖蛋白则主要位于空肠绒毛的吸收细胞中, 属于