



中药上市后人体群体药代动力学试验设计要点

王建农¹, 姜俊杰², 谢雁鸣^{2*}

(1. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091;

2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 中药人体群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)是定量考察患者群体中药物浓度决定因素的一门学科。进行合理的中药 PPK 试验设计可为临床用药提供真实客观的数据,进而促进临床个体化用药方案的制订。该文参考历年文献,并结合实际工作经验,针对中药人体 PPK 试验设计的要点进行总结,主要包括研究对象的选择、指标的选取、样本采集方案设计、血液样本分析方案设计、数据分析方案设计。

[关键词] 中药人体群体药代动力学;试验设计

中药人体群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)试验的成功与否与试验设计密切相关,所以,优化中药人体群体药代动力学试验方案对保证提供令人信服的客观证据起到至关重要的作用。中药人体群体药物代谢动力学研究的试验设计要点,主要包括研究对象的选择、指标的选取、样本采集方案设计、血液样本分析方案设计、数据分析方案设计。

1 研究对象的选择

1.1 治疗窗窄的有毒中药

有毒中药是指有一定毒性、副作用大、应用不当容易产生中毒症状,甚至危及生命的一类中药。临床应用的有毒中药品种繁多,《中国药典》将有毒中药分为大毒、中毒、小毒3种,约60余种,而实际临床应用的有毒中药可多达上百种。由于有毒中药或其有效成分的有效量、极量、致死量等均比较接近,而且其毒性成分绝大部分为有效成分,具有较好的治疗作用,虽然临床应用极不安全,难以控制剂量,但仍广泛应用于临床。由于人体群体药代动力学研究具有根据个体因素合理指导调整给药方案的独特优势,因此对有毒中药开展人体群体药代动力学研究具有十分重要的意义。

1.2 血药浓度与效应有较好相关性的中药

有些中药血药浓度与效应有较好的相关性,在此情况下,当临床用药已达最大剂量但尚未见应有的疗效时,应对这些中药开展中药群体药代动力学研究,研究结果将成为制

定这些药物临床合理给药方案的有力手段。

1.3 目标人群极不均一的中药

某些中药的目标人群极不均一,如包含儿童、孕妇等特殊人群。由于儿童和孕妇对中药的代谢不同于其他人群,故有必要通过中药群体药代动力学研究制定特殊人群的给药方案。

2 指标的选取

2.1 以单一有效成分作为指标

适用于I类中药新药。I类中药新药有效成分含量要求达到90%以上,其有效成分的药效,基本上能够代表全部中药的药效。对这类药物进行群体药代动力学研究,其测定指标就是其代表药效的成分。这与化学药品的测定指标的选择完全一致。

2.2 以多个有效成分作为指标

中药具有多组分、多途径、多靶点效应的特殊性,其复杂的化学成分及体内过程成为PPK研究的难点。以单一成分的体内药代动力学特征来表征中药整体作用趋势显然过于片面。因此,必须建立能够较全面地反应多组分中药在机体内的整体药代动力学特征的模型。近年来,国内学者对多成分中药药代动力学进行了有益的探索。李晓宇等^[1]采用多组分整合药代动力学方法研究血塞通注射液。在检测各标志性有效成分的基础上,根据各成分对药代的权重贡献,选择合适的建模方法,整合各成分的药时曲线,最终得出整合的药代动力学模型。另外,贺福元^[2]采用多组分总量统计矩分析法整合补阳还五汤各有效成分的药时曲线,既能体现围观各成分药动学行为,又表征了宏观药动学趋势。

3 样本采集方案设计

3.1 数据收集

确保数据的准确性非常重要,如患者的用药剂量、给药间隔、采血时间、血药浓度、合并用药等,必须有明确的记录和准确的执行过程,否则不予采用。在前瞻性分析中,为减

[稿件编号] 20110806031

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);中国中医科学院自主选题研究项目(Z0133)

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@ yahoo.com.cn

[作者简介] 王建农,研究员,硕士生导师,主要从事中药化学研究, Tel: (010)62835620, E-mail: wangjianong2008@sina.com



少人为误差,常采用切实有效的试验设计和数据收集方法。

收集每一患者的详细资料,除常规的生理、病理指标外,必须记录所有的临床检验结果。特别是能表征影响药物体内处置的固定效应,如性别、年龄、体重、身高、体表面积;主要器官如肝、肾、心、胃肠道等的功能;遗传因素如种族、个体遗传变异特性(药物代谢酶基因型,药物效应受体基因型等);生活习惯如饮食、饮酒、吸烟等;合并用药,包括合用药物的种类、剂量、剂型。若已知存在PK或PD相互作用,最好测定该合用药物的浓度,进一步考察合用药物的影响程度、环境因素、特殊患者,如烧伤、晚期肿瘤、多器官功能衰竭等等。数据中最重要部分是研究药物的试验记录,包括药物剂型、剂量、给药途径、给药间隔和用药次数是否已达到稳态及采样时间、血药浓度等。

3.2 采集样本

3.2.1 入选标准 选择中药的目标人群;保证各亚组人数分布均衡。

3.2.2 样本量 样本量即研究的总病例数,应不少于100例。一般认为不少于50例时可进行初步分析^[3]。样本数与考察的固定效应及个体的取样点多少有关,固定效应参数越多,要求样本数越大,而个体的取样点少,总样本数则要求相应增加。

3.2.3 取样点数 一般的原则为每名患者取样2~4点^[3]。实际研究中可结合临床环境、患者意愿、具体药物的研究需要,适当增加或减少采血次数。其决定因素为PK或PD的模型和参数;稳态和非稳态。非稳态时,房室模型和所估算的参数个数对信息量采集要求不同,如二室模型取3点以上,而一室模型则可取2点以上。稳态时,采集不同给药剂量下稳态的平均浓度、峰浓度或谷浓度,仅有1个取样点也可加入计算。

3.2.4 取样时间 非稳态时,总体的取样点应相对均匀地分布在药物体内过程的各个阶段,不必固定统一的时间。稳态时,可分为稳态谷浓度、峰浓度、平均稳态浓度3种方式,具体取样时间也应根据药物治疗给药方案设计的特点而定。

3.2.5 注意事项 区分稳态和非稳态,因为2种状态建立的模型不同,算法不同,所得结果的应用范围也不同。增加样本数可以显著改进参数的估算值,即使只增加一个取样点的个体。增加取样点数也可优化估算结果,但不如增加样本量效果显著。取样时间的设计比较重要,对最终估算结果有着显著的影响;时间点要按PK和PD特点尽量合理分布。

4 样本分析方案的设计

由于特异性强和灵敏度高等优点,通常首先选择液相色谱-质谱联用技术(LC-MS/MS)作为血浆样品中目标化合物浓度测定方法。血液样本分析试验方案设计主要应围绕LC-MS/MS的特殊性,从以下5个方面重点把握:①柱前衍生化

LC-MS技术;②多种待测物同时测定时定量因素的兼顾;③基质效应;④专属性结果的可靠性;⑤残留效应。

随着仪器及其配套智能化软件的不断改进,LC-MS在药学等领域中的应用已愈益广泛,建立一种生物样品中药物、代谢物或其他物质的测定方法逐渐变得简便起来。但是基于LC-MS的体内物质分析方法的成功建立不仅依赖于仪器本身的性能,也取决于科研人员的专业素质,尤其是与其实践经验密不可分。LC-MS仅为方法的建立和评价过程提供了基本的硬件平台,在实际工作中,往往需要针对不同待测物的性质及其在体内代谢的实际情况进行具体分析,并且不断总结实际工作中遇到的问题和获得的经验,对LC-MS技术的仪器、配套软件、色谱-质谱条件选择以及方法学考察方式等方面持续进行改进,才能够使该技术为体内药物分析以及相关领域的研究工作提供更有力的支持。

5 数据分析方案的设计

NONMEM(nonlinear mixed effect model)法的数据分析是应用最为广泛的PPK数据分析方法,NONMEM法对多种因素进行综合考虑,采用扩展的最小二乘法,用可靠的假设检验手段来判断各因素是否对药动学过程有显著性影响,并定量研究这些固定效应参数。建立模型一般分为5步,即数据检查、建立结构模型、建立统计学模型、优化模型以及参数验证。根据验证数据来源的不同,模型的有效性可为外部有效性(验证数据未用于建模)和内部有效性(验证数据来自建模数据)。一般来说,一个模型只有内部有效后才能尝试外推。最终估算出群体药动学参数,并且在已有模型的基础上,应用贝叶斯反馈法计算个体药动学参数,指导临床用药。

6 小结

由于中药具有多成分多靶点的整体作用特点,所以,用化学药物PPK的方法研究中药显然难以适用,探索出能反映中药整体作用趋势的PPK研究方法是药代动力学领域的关键问题。目前,国内的中药PPK研究尚处于起步阶段,已报道的仅有血塞通注射液。所以,对中药人体PPK试验设计进行规范将有助于中药PPK研究的发展,从而为上市后中药临床用药方案的调整提供有力的数据支撑。

[参考文献]

- [1] Li Xiaoyu, Wang Guangji, Xiong Yuqing, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of Xuesaitong injection, a typical multiple constituent tradition Chinese medicine in patients with cerebral ischemia[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2007, 12(10): 1183.
- [2] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [3] 芮建中, 张震. 群体药代动力学/群体药效动力学原理及研究方法[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(3): 246.



Key elements of design about PPK of Chinese medicine after marketing

WANG Jiannong¹, JIANG Junjie², XIE Yanming^{2*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[**Abstract**] PPK is a discipline that quantitative investigates the determinants of drug concentration in patient groups. Developing reasonable PPK design of experiment can provides the real objective data for clinical medication and then promotes the formulating of clinical individualized medication regimens. This paper referenced over all years literatures, and combined with practical work experience. Summarizes of the main points of PPK design of experiment focused on traditional Chinese medicine. The content mainly included choosing research objects, selecting items, designing sample collection steps, blood sample analysis experiments and data analysis schemes.

[**Key words**] population pharmacokinetics of Chinese medicine; design of experiment

doi:10.4268/cjcm20112030

[责任编辑 马超一]

书 讯

由高文远教授编写的《现代中药质量控制及技术》已在科学出版社出版发行,该书从中药质量控制的重要性和必要性出发,叙述了中药质量控制的发展历史、发展趋势;详细介绍了中药的来源鉴别、性状鉴别、显微鉴别、理化鉴别和新技术在中药鉴别中的应用;高效液相色谱、超高压液相色谱、高效毛细管电泳、色谱-质谱联用技术等色谱技术在中药质量控制中的应用;还包括中药指纹图谱质量控制技术及生物效价、代谢组学、分子生物学等现代质量控制技术。此外,还专辟章节介绍了含不同类型活性成分中药及不同剂型中药,中药材、中药饮片和中成药,以及中药保健食品的质量控制。既可以供中药和药学相关领域的科研、教学人员使用,也可以作为中药和药学相关领域的研究生、本科生参考。

当当网、卓越网、新华书店及医学专业书店有销售。定价 120 元。免邮寄挂号费用,联系人:温晓萍;电话:010-64034601 64015165;地址:北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社(100717);联系人:温晓萍;请在汇款附言注明购书的书名、册数、联系电话、发票等。