

# 药代动力学在新药成药性转换医学研究中的作用

刘昌孝

天津药物研究院新药评价研究中心释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

**摘要** 全新分子实体作为新药的研发是一个长期的创新研究, 是一个涉及多学科的系统工程。转换研究可以将新候选药物分子的基础实验室研究、临床前研究、临床评价和临床应用广泛联系在一起, 建立新的开发模式, 进而缩短研发周期和加快向临床推广速度。在全新研发过程和临床试验中, 药物代谢和药物处置的属性特征(吸收、分布、代谢、排泄)是用以评价候选药物成药可能性的重要标准。因此, 在整个全新的研发模式里, 药代动力学研究对于全新分子实体在转换研究过程中的评估起着至关重要的作用。从实验室到临床, 从临床到市场的转换研究方式对于提高效率是一种非常重要的策略, 其中每一步都涉及大量的药代动力学研究; 某一种化学实体成药可能性、早期失败、早期出局等问题可以在第一时间发现。因此, 药代动力学评估在药物发现、设计、研发过程中对提高效率、控制成本并进一步获得安全有效的药物有重要价值。

**关键词** 创新药物; 成药性; 转换研究; 关键路径计划; 药代动力学

**中图分类号** R91

**文献标识码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.05.010

## Role of Pharmacokinetics in Translation Research for Research and Development of New Drugs

LIU Changxiao

State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Research Center for New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract** The research and development of New Molecular Entities (NMEs) as new drugs is a long-term, systematic project involving multiple disciplines. The translation research recently proposed is able to build connection among basic laboratory research, preclinical studies, clinical evaluation and clinical application of new drug candidates to establish a novel development model, therefore, the R&D cycle can be shortened and the approval of new drugs for marketing will be promoted. Both in innovative research and clinical trials, pharmacokinetics and drug disposition (absorption, distribution, metabolism, excretion) properties are important criteria for assessing drug-likeness of candidates. Thus, pharmacokinetic study plays an important role in the translational research for the evaluation of NMEs throughout entire innovative drug R&D process. The pathways from bench to bedside and from bedside to the market in the course of the translational research are important strategy to improve efficiency, in which each step of R&D is associated with PK studies. Possibility of druggability of a certain chemical entity, early failure and early-out issues or success can be spotted at first place. Therefore, pharmacokinetics evaluation in drug discovery, drug design, research and development is valuable to improve the success rate and maintain low costs, and further access to safe, effective drugs for human beings.

**Keywords** innovative drugs; druggability; translational research; critical path research; pharmacokinetics

### 0 引言

近 10 年来, 基因组、蛋白质组等分子生物学技术的不断

创新和生物信息学在生命科学中的广泛应用, 为生命科学研究带来了前所未有的深度和广度, 但同时也使基础和临床研

收稿日期: 2011-11-18; 修回日期: 2012-01-15

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2010CB735602, 2012CB72400-2); 国家重大新药创制项目(2011ZX09102-009-002, 2012ZX09304-002)

作者简介: 刘昌孝(中国科协所属全国学会个人会员登记号: M11114079L), 教授, 研究方向为新药研究开发和新药药代动力学, 电子信箱: liuchangxiao@163.com

究的距离加大。生命科学研究的许多成果都还没有及时应用到临床。在这种生物科学的快速发展的大背景下,转换医学(Translational Medicine)应运而生,成为国际医学健康领域的新概念。科学·转换医学(*Science Translational Medicine*)杂志于2009年创刊。就药物创新研究而言,转换医学研究的目的是打破基础医学与药物研发和临床医学之间的屏障,缩短实验室到临床的过程,最终使患者更快地受益于生命科学的研究成果<sup>[1-3]</sup>。创新药物研究开发目前面临重大挑战,因此充分利用国际生物科学的最新发展成果开展创新药物的基础和应用基础研究,建立高水平的创新药物研究体系并提高药物创新能力,是中国面临的一项十分迫切的国家需求。

全新分子实体(NME)作为新药的研发是一项长期的创新研究,是涉及多学科的系统工程。转换研究可以将新候选药物分子的基础实验室研究、临床前研究、临床评价和临床应用广泛联系在一起,建立新的开发模式,进而缩短研发周期并加快向临床推广的速度。在“关键路径研究”中,实施转换研究不但影响医药新产品研发过程,也会对研发机制产生深远的影响。特别是转换研究与新药研发三要素(医学临床有效性、安全性和产业化的有用性)的关系,对提高研发效率十分重要。评价路径需要科学的支持系统,包括技术标准、研究工具、注册政策和注册的科学标准等均可推进发明的实现。药物淘汰的原因,可以认为是转换研究的链式突出问题,即将现有的动物疾病模型和安全性评价研究方法所获得的资料运用到人及疾病治疗还有相当距离。

在全新研发过程和临床试验中,药物代谢和药物处置的属性特征(吸收、分布、代谢、排泄)是用以评价候选药物成药可能的重要标准。在整个全新的研发模式里,药代动力学研究对于全新分子实体在转换研究过程中的评估起着至关重要的作用。从实验室到临床、从临床到市场的转换研究方式对于提高效率是一种非常重要的策略,其中每一步都涉及大量的药代动力学研究。在成药可能性研究中,药代动力学评估能提供早失败、早淘汰的重要决策,对于提高效率、控制成本、最终为获得安全有效的药物是有着重要价值的。

## 1 转换医学研究的国内外发展

转换医学研究是将科学发现所引起的实验室、临床、人群研究应用到临床应用<sup>[4]</sup>。它不仅为开发新药品及研究新的治疗方法开辟了一条新途径,而且有助于探索新的治疗方法,缩短新的治疗方法从实验到临床阶段的时间,提升重大疑难疾病的诊治水平(图1),如通过转换研究以减少癌症发病率和死亡率等。科学家提供基本医疗的新工具用于病人和评估其影响,提出具有新的临床研究人员的意见的疾病刺激基础研究。转换研究已被证明是一个强有力的进程,推动了临床研究引擎<sup>[5]</sup>。

美国国立卫生研究院(NIH)已确定加大对转换研究的支持力度,重点在增强临床和转换医学学科建设。NIH计划从2005年起专门设立了国家临床转换研究中心(CTSA)基金项

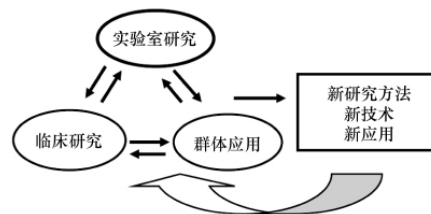


图1 转换研究:实验室-临床-临床应用的研究模式

Fig. 1 Translational research pattern from laboratory to clinical application

目,第一批资助了12家综合性医学和临床研究机构,2007年又批准了12家,美国计划到2012年在全国范围内资助60家这样的转换型研究机构。转换研究也是欧盟重点发展和关注的科研领域,2007年1月欧盟开始正式实施第七个框架研究计划。2005年5月,苏格兰卫生部宣布苏格兰与全球最大制药公司之一的惠氏制药公司合作,共同在苏格兰启动世界上第一个转换医学合作研究中心<sup>[6]</sup>。目前,多家跨国制药公司正在转换医学方面投入更多的人力和资金,以期用转换研究的新概念指导新药的发现、研究和开发。

药物产业在中国经历了从无到有、从小到大的发展过程。中国医药工业经过近60年的发展,化学原料药在满足国内需要的基础上,也成为世界医药市场的重要组成部分;但多为仿制品种,极少研发出具有独立知识产权的创新药物,制约了中国创新药物的世界地位。实现中国药物研发以仿制为主到创新为主的转变,已成为当务之急。近年来国际上新药前期基础性研究进展很快,人类基因组等研究对新药研究产生了深刻的影响,一些新兴学科越来越多地渗入到新药的发现和前期基础研究,带来革命性变化。当前正在迅速兴起的创新药物研究的理论方法、关键技术和平台建设,可以提高中国药物创新的实力和水平,同时为初步建立起中国药物研究的自主创新体系和实现中国药物研究的历史性转变和跨越式发展奠定基础。使中国在药物研究的若干领域进入国际前沿,接近或达到发达国家创新药物基础研究的整体水平,创制具有中国自主知识产权的新药。

## 2 创新药物发展和转换研究的挑战

中国创新药物研究的理论、方法和技术正在进一步的发展与深化。在新药筛选中,应用高通量、高内涵的药物筛选的概念、原理、方法和步骤,能大大提高筛选速度和成药性;在优化设计中,应用与药物体内过程和药物的三相(药剂相、药代相和药效相)的概念、原理和方法,能获得具有适宜物理化学性质、最佳的药效和药代特性的候选药物。

基础研究薄弱,缺乏创新性发现,是中国当前药物研究依赖于仿制、受制于人的根本原因,加之新药产品研发及审批过程中存在的问题,主要体现在研发成本高、产出低的态势。因此,充分利用国际生物科学的最新发展,特别是功能基因组研究的最新成果,开展创新药物的基础和应用基础研究,建立高水平的创新药物研究体系,是中国目前面临的迫

切任务。面临着重大挑战的领域有:(1) 重大疾病诊治药物的关键技术和共性技术研究;(2) 药物筛选新方法、新技术应用;(3) 临床前研究与临床研究转换;(4) 产业化生产相关技术研究,如多种给药系统(DDS)的研究和药用辅料研究滞后等。在创新药物研究开发的过程中,针对这些挑战,提高基础和应用基础研究的实力和水平是关键。

转换研究是一种研究模式,其发展可以上溯到 1978 年 Abernathy 和 Utterback<sup>[7]</sup>提出的转换研究概念。他们认为从产品创新的主导设计到工艺创新可分为 3 个阶段:(1) 探索研究阶段,广泛的试验与产品设计;(2) 转换研究阶段,从工艺创新到产品创新;(3) 特定评价阶段,产品和工艺创新重点是降低成本。在转换研究阶段,开展药物代谢和药物动力学研究具有重要意义,但在特定评价阶段,体内药物代谢和药代动力学研究过程可能使产品和工艺创新过程的速度放慢。

转换医学研究打破了基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障,建立起彼此的直接关联,缩短了从实验室到临床应用的过程。转换医学在具有重要生物活性的复杂产物的生物合成、结构-活性关系及作用机制研究及重要生物大分子有选择性的小分子调节剂的设计、合成、模拟及活性研究方面均有实用意义。如抗癌药物的化学、生物学和转换研究等。在临床上,转换医学研究不仅为开发新药品及研究新的治疗方法开辟了一条新途径,而且有助于探索新的治疗方法,缩短新的治疗方法从实验研究到临床应用阶段之间转换的时间,提升重大疾病的诊治水平。

信息系统是转换研究的纽带,在转换研究阶段的内在联系中起着重要作用。其研究需要建立一个反馈回路,加快转换数据转化为生物信息。转换研究决定着一个新高度的业务管理能力和跨越研究以及生物处置(biorepositories)和实验室的能力。转换研究需要信息、数据流、研究开发机构、医学临床研究医院及其参与者的有组织、有条理地运行,需要研究的基础设施和实验室,需要共享数据域,需要综合和整体的方法处理 IT 系统的信息。

### 3 新药研发的三要素:“安全”、“有效”和“产业化”

用转换研究思维分析淘汰药物的原因时,发现的突出问题是,将现有的动物疾病模型和安全性评价研究方法所获得的资料运用到人体和人类的疾病治疗还有相当的距离。这些问题表现在:(1) 动物疾病模型与人类疾病的生物标示物存在不一致性,不具备预见临床的有效性;(2) 动物安全性评价结果不能有效地用以预测药物的安全性;(3) 临床试验受试者的结果不具备显著的代表性;(4) 新医药产品(基因、纳米、生物技术药物)尚无可靠的临床前和临床评价的工具和标准。将动物实验的资料过渡到人类疾病治疗的技术工具时出现的问题反映了提高成药性的难度<sup>[8]</sup>。在广泛征询社会各界意见的基础上,美国食品药品监督管理局(FDA)自 2004 年 3 月以来发表了名为《创新/停滞:新医疗产品的关键路径上的挑战

与机遇》(Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products)等 4 本白皮书<sup>[9-12]</sup>,分析了目前新药产品研发及审批过程中存在的问题,探讨了产生这些问题的原因并提出了相应的解决方案<sup>[13]</sup>。

在 FDA 的白皮书中,列举了在新医疗产品研发过程中面临的困难和最终结果的不可预测性,及改进的研发过程中使用的科学工具、新方法、和新技术。“关键路径研究”(Critical Path Research)是 FDA 为加快新医疗产品研发进度推出的研究方法,应用转换研究模式实施关键路径研究不但会对医药企业的新产品研发过程产生影响,也会对研发机制产生深远的影响。转换研究将药物创新的基础研究与评价途径研究的临床前和 I—IV 期临床研究直至新药上市的过程连接成一个系统工程,使药物评价研究符合规范的药品开发研究程序,以“安全”、“有效”、“产业化”三要素建立和改善适用于自身的新药研究及评价程序(图 2),特别是如何把握转换研究与新药研发三要素的关系,对提高研发效率十分重要。

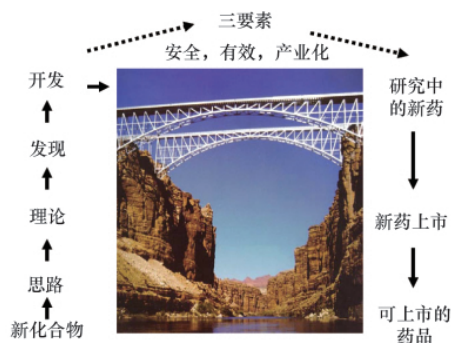


图 2 新药研究开发的三要素  
Fig. 2 Three elements for new drug R&D

创新药物研究的理论、方法和关键技术的发展,使中国创新药物研究获得了前所未有的机遇,同时也面临着重大挑战。评价路径需要科学的支持系统以推进发明的实现,这些科学的支持系统,包括技术标准、研究工具、注册政策和注册的科学标准。因此,可以认为转换研究是值得重视的关键研究模式,它为提高新药研究开发效率提供了机遇和挑战。在新药发现、研究开发、临床前和临床评价研究的各个阶段,应用转换研究模式,科学地利用获得的有用信息,把握转换研究与新药研发三要素,定能降低研发成本和缩短研究时间,提高研发效率和速度。

### 4 药代动力学与新药研究开发转换研究

从药物发现到新药上市的过程模式已经沿用了近 50 年,这是一个必须经过发现、临床前有效性、安全性和药代动力学、临床 I、II、III 和 IV 期临床试验的漫长过程<sup>[14]</sup>。50 年的历史证明新药研究开发是一个“长周期、高投入、高风险”的过程。应用转换研究的顺转换研究模式/逆转换研究模式(图 3),可将基础研究的成果向临床研究和应用转换或者将在临床应用中发现的问题返回到基础研究之中去解决其中出现

的问题,以便获得更大范围的临床应用。

在成药研究中,不论是顺转换还是逆转换,均可以认为药物代谢、药代动力学和毒代动力学贯穿在整个新药研究开发过程中,是认识药物有效性和安全性必不可少的内容(图4)。

以顺转换研究为例,其可以将复杂的转换研究过程简化为3期转换研究(图5)。第一期转换研究是根据临床前基础

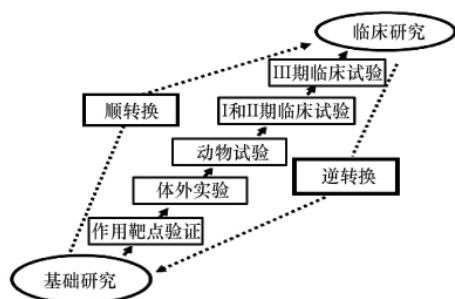


图3 新药研究开发的顺转换与逆转换

Fig. 3 Forward translation and reverse translation for new drug R&D

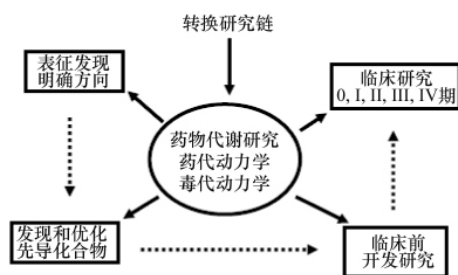


图4 动力学在新药转换研究中的作用

Fig. 4 Role of kinetics in the translational research for new drug R&D

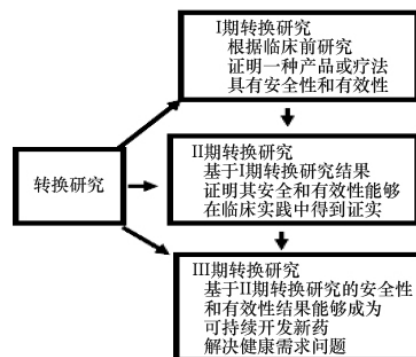


图5 新药研究开发的三期转换研究

Fig. 5 Three phases in translational research for new drug R&D

药物的体内过程是一个通过多种转运变化的药物进入体内不同部位(组织、器官、靶点)发挥其作用的必须过程。因此适宜的体内过程特征——吸收、分布、代谢和消除(ADME)与产生药效作用(E)和毒性(T)密切相关。

第一期转换研究(早期的药物研究)中,高通量筛选大多注意与E/T相关的指标为特征的研究方法,较大程度上忽视了药物ADME的作用。因此,如何应用分子动力学利用药物分子的物理化学性质进行动力学预测,发现新分子的代谢稳定性、代谢酶P450代谢转化的作用类型、转运蛋白与新分子的转运特征以及其吸收、分布、消除和通过不同屏障,如血脑屏障(BBB)系统的能力,应与以下4方面结合考虑。(1)高通量筛选:在分子和细胞水平上进行活性评价,发现特定靶点的激动剂或抑制剂;(2)高内涵筛选:在结构和功能方面发现化合物对细胞形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢途径和信号传导等环节的作用,确定化合物的活性和潜在的毒性;(3)更关注吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADME/T)筛选在药物发现的早期介入作用,建立双高的ADME/T筛选模型;(4)在应用计算机辅助设计中,除需要建立虚拟筛选系统外,更为重要的是建立ADME/E/T的虚拟评价系统,通过上述研究证明所获得的先导化合物或新分子是否具有一定的可开发性。

近年来发展的高内涵筛选系统的建立,联系了ADME/E/T的内在关系,对提高发现创新药物的效率,提高成药性具有一定意义。从动力学意义来看,可以认为动力学是贯穿药物发现—开发研究—产业化全过程的基础和应用研究的学科。针对药代(PK)、药效(PD)、毒代(TK)动力学问题而淘汰药物的原因及动物药效模型与人类疾病的差异,克服现有转换研究路径的缺陷,形成从化合物到新药的有效转换研究链。

研究证明一种治疗方法/技术/新药是具有开发前景的研究,即能获得可开发性的结果;第二期转换研究是基于前期的有效性和安全性,证明新药具有成药性的基本要素,并认为新药能够过渡到临床I、II、III期之中的研究;第三期转换研究是基于IV期临床研究,如果新药确实具有临床应用价值,可以使之成为可持续发展的新药,解决临床治疗需求的研究。

作者认为:在新药研究开发链的转换研究中,建立以动力学,包括分子动力学、药代动力学(PK)、药效动力学(PD)和毒代动力学(TK)为主线的研究体系,结合国内外新药研发现状和工作基础,如何攻克制约中国新药研究开发的成药性的技术瓶颈是面临的重要问题。

在第二期转换研究中,需要结合体外、体内试验开展药代动力学研究,认识动力学特征与药效的关系和与毒性的关系,发现这些关系在正常动物和实验动物及疾病模型动物的差异;研究药代动力学与药效动力学、毒代动力学的关系,发现药物分子的靶向分布与作用靶点和毒性靶点的关系。并在此基础上,开展0期或I期临床研究,提供新药安全性和有效性的资料,分析成药性的可能性,获得活性化合物的成药评价结论,为决策性的建议获得科学的实验依据。

第三期转换研究基于II、III、IV期临床研究,考察新药确实具有临床应用有效性和安全性,与已有药物比较其优势,并进一步考察药物产业化中的问题和质量可控问题,使之成为可以上市的新药。更需要考察新药上市后的再评价,特别是大范围临床应用的有效性和安全性评价,使之真正成为可持续发展的新药,成为能解决临床治疗需求的上市药物。

## 5 新药临床评价的转换研究

自从20世纪60年代确定新药临床试验的I、II、III期划分研究新药的安全性和有效性以来,已经走过了近50年的固定模式研究<sup>[14]</sup>。转换医学研究打破了基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障,建立起直接关联,缩短了新药从实验室到临床应用的过程。Murgu, Doroshow等<sup>[15-16]</sup>认为,0期临床试验又可以在临床研究的早期提供有价值的信息,从而

大大加快临床研究的进程和提高临床评价的效率。在抗癌药物的 0 期临床研究中, Kummara 等<sup>[17]</sup>提出的 0 期临床研究的路线图(图 6)很值得试验设计时参考, 以临床前研究为基础调整发展决策目标或评估是成功评价的依据。它要求开发和验证的药代动力学和药效动力学的分析与预期目标之间的关联性, 用临床前模型中的药物和抗肿瘤活性与血浆水平相关的三种可能性来确定是否进入 0 期临床试验, 提供科学评价依据。

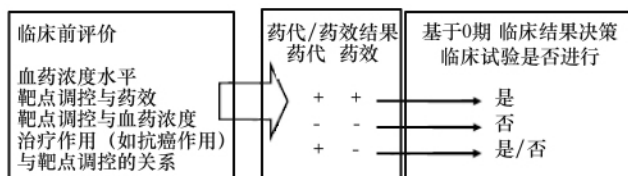


图 6 基于临床前 PK 和 PD 研究确定进入 0 期临床评估价  
Fig. 6 Clinical evaluation based on preclinical PK and PD

抗癌药物的化学、生物学的转换研究中, 有选择性的小分子调节剂的设计、合成、模拟及活性研究具有实用意义<sup>[18]</sup>。在临床上, 转换医学研究不仅为开发新药品及研究新的治疗方法开辟了一条新途径, 而且有助于探索新的治疗方法, 缩短新的治疗方法从实验到临床阶段的时间, 从而提升重大疑难疾病的诊治水平<sup>[19-20]</sup>。

转换研究的成功取决于科学研究者能否形成基础与临床研究领域的基本科学发现和由此形成的团队, 转换医学在新药研究中一般需要考虑的 3 个阶段转换研究: 第 1 阶段的转换研究是开发潜在的治疗方法, 在基础实验研究过程中探索其需要性, 并测试其安全性和有效性, 主要是随机临床试验; 第 2 阶段的转换研究探讨如何从临床研究的结果, 证明可第 1 阶段的转换研究是有效和安全的治疗方法, 确定药物的临床效果, 并在实践中应用; 第 3 阶段的转换研究是在第 2 阶段研究基础上, 增加了必要的信息转换治疗和预防策略, 证明其是有效的, 可节约医学治疗的成本, 以确定有效性转换可产生持久的效果<sup>[21-23]</sup>。

### 参考文献 (References)

- [1] Lehmann C U, Ahuwaijri M M, Li Y C, et al. Translational research in medical informatics or from theory to practice[J]. *Methods in Med*, 2008, 47(1): 1-3.
- [2] Honey K. Translating medical science around the world[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2737.
- [3] Foon K. Translational research: Advancing medical science by stimulating interdisciplinary research translational research editorial[J]. *Exp Bid Med*, 2007, 232(6): 713-714.
- [4] The Translational Research Working Group TRWG-definition-and-TR-continuum [EB/OL]. [2012-01-17]. <http://www.cancer.gov/trwg/TRWG-definition-and-TR-continuum>
- [5] Clinical Research NIH. Translational Research[EB/OL]. [2012-01-17].

- <http://nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/overview-translational.asp>
- [6] Guan J, Chen J. Translational medical science: The medical science beneficial to patients[J]. *Basic Clin Med*, 2008, 28(8): 785-788.
- [7] Abernathy W J, Utterback J M. Patterns of industrial innovation[J]. *Technol Rev*, 1978, 80(7): 40-47.
- [8] 刘昌孝. 转换研究与新药的发现研究开发 [J]. 重庆医学, 2010, 39(1): 1-3.  
Liu Changxiao. *Chongqing Medicine*, 2010, 39(1): 1-3.
- [9] FDA challenge and opportunity on the critical path to new medicinal products [EB/OL]. [2012-01-17]. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>.
- [10] FDA critical path opportunities report [EB/OL]. [2012-01-17]. [http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp\\_report.pdf](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_report.pdf).
- [11] FDA critical path opportunities list [EB/OL]. [2012-01-17]. [http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp\\_list.pdf](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_list.pdf).
- [12] FDA critical path opportunities for generic drugs [EB/OL]. [2012-01-17]. [http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp\\_generic\\_drugs.pdf](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_generic_drugs.pdf).
- [13] Liu Y T, Liu C X. Introducing FDA's white paper: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products [J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2007, 7(4): 302-314.
- [14] Hafkenschiel J H. Government regulations and the use of drugs[J]. *Calif Med*, 1967, 107(2): 159-163.
- [15] Murgo A J, Kummar S, Rubinstein L, et al. Designing phase 0 cancer clinical trials [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(12): 3675-3682.
- [16] Doroshow J H, Parchment R E. Oncologic phase 0 trials incorporating clinical pharmacodynamics: From concept to patient [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(12): 3658-3663.
- [17] Kummara S, Doroshow J H, Joseph E, et al. Phase 0 Clinical Trials: Recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(5): 741-746.
- [18] 刘昌孝. 转换医学在新药研究开发中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 1-6.  
Liu Changxiao. *Drugs and Clinic*, 2010, 25(5): 1-6.
- [19] Liu C X. Translational research in drug discovery, research and development [J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2010, 10(4): 247-260.
- [20] Zhang J, Cai Y M, Zhang Z P, et al. Phase 0 clinical trials: An efficient way to development of new drugs [J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2010, 10(4): 261-270.
- [21] Lean M E J, Mann J I, Hoek J A, et al. Translational Research: From evidence-based medicine to sustainable solutions for public health problems[J]. *Brit Med J*, 2008, 337: a863.
- [22] Hiss R G. Fundamental issues in translational research. Translational research—two phases of a continuum[M]/Office of Behavioral and Social Sciences Research, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Public Health Practice Program Office, Centers for Disease Control and Prevention. From Clinical Trials to Community: The Science of Translating Diabetes and Obesity Research. NIH Publication, no. 04-5540, Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2004.
- [23] Petticrew M, Roberts H. Evidence, hierarchies, and typologies: Horses for courses[J]. *J Epidemiol Commun Health*, 2003, 57(7): 527-529.

(责任编辑 陈瑞芳, 马骁骁)