基于个体化治疗思想的中药群体药代动力学刍议

姜俊杰[1]　王建农[2]　谢雁鸣[1]

（1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京，100700；2 中国中医科学院西苑医院，北京，100091）

摘要　目前，临床中，医生常不考虑患者的生理、病理等多种因素，而采用固定的治疗剂量对患者进行治疗，常造成疗效不佳、不良反应增多等情况。因此，开展可体现个体化治疗思想的群体药代动力学尤为重要。本文针对个体化治疗的必要性、中医理论中的个体化治疗及其局限性、开展中药群体药代动力学的意义、研究对象及关键问题进行详细阐述。

关键词　中药群体药代动力学；个体化治疗；关键问题

Chinese Medicine Group Pharmacokinetic based on Individualized Treatment

Jiang Junjie[1], Wang Jiannong[2], Xie Yanming[1]

(1 *Institute of Basic Research in Clinical Medicine*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100700, *China*;
2 *Institute of Basic Research in Clinical Medicine*, *Xiyuan hospital*, *Beijing* 100091, *China*)

Abstract　Nowadays doctors do not often take into account physiological and pathological factors of patients, instead fixed drug dosage are applied to all patients, resulting in poor efficacy and adverse reactions. The author think individualized treatment using drug group pharmacokinetics is particularly important. The paper deals with the need for individualized treatment of traditional Chinese medicine, the limitations, significance of Chinese medicine group pharmacokinetics, and key issues in details.

Key Words　Chinese medicine group pharmacokinetics; Individualized treatment; Critical issues

中图分类号：R969.1　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2014.09.002

近年来，新药日益涌现，研发成本不断增加，研发周期不断延长[1]。但临床中，药物治疗与患者的生理、病理等多种因素相关，治疗方案常因未考虑上述因素而存在未达到预期疗效、安全性不佳等诸多问题。因此，必须寻求一种可以根据患者自身病情的特点而优化治疗方案的个体化治疗方法。群体药代动力学应运而生，它可以根据患者的年龄、性别、体重、疾病状态、遗传、食物等具体情况，制定个体化的给药方案，而将群体药代动力学（Population Pharmacokinetics，PPK）方法引入中医中药领域亦非常必要。

1　个体化治疗的必要性

随着现代医学的发展和医疗模式的转变，个体化治疗逐渐被人们所重视。长期以来，对于同一种疾病的治疗，临床用药总是采用相同的剂量。但因个体间存在着或多或少的差异，故同一用药剂量不可能适合于所有患者，以至于具有相当比例的人群用药后出现不良反应，或者疗效较差。

个体差异，具体表现为生物学差异，如年龄、性别、身高、体重、基因遗传特征等，和个性、心理、价值观差异[2]。个体差异导致临床中应用同一种药物、同一个剂量，而出现不同的药物代谢过程和疗效。有的患者有效，有的患者无效，有的患者甚至发生过敏等不良反应。

所以，在临床上，医生首先应该对患者的具体情况进行分析，然后制定出最佳治疗方案和用药剂量。这样不仅能够提高药效，而且减少药物毒性反应。个体化治疗将为临床更安全、有效、经济地合理使用药物提供重要的途径，充分体现以人为本的医疗理念。世界卫生组织（WHO）指出 21 世纪的医学将从疾病医学向健康医学发展，从群体治疗向个体治疗发展。个体化医疗的模式，反映了医疗卫生领域学科发展的前沿，在未来医学发展中具有举足轻重的作用。

2　中医理论中的个体化治疗思想及其局限性

事实上，中医两千多年来的临床实践是最典型的个体化治疗。整体观念和辨证论治是中医思想的精髓所在。中医天人相应的整体观，不仅考虑人自身的因素，比如先天禀赋、饮食、七情等对健康及疾病的影响，而且，社会环境、自然环境、地理气候等亦受到同样的重视。辨证论治是中医诊疗中最具特色、最能体现个体化治疗的思想。同一种病，由于致病因素、机体反

基金项目：中国中医科学院客座研究员联合创新项目（编号：ZZ070834）；中国中医科学院科技创新团队建设项目（编号：PY1303）；国家“重大新药创制”科技重大专项（编号：2009ZX09502－030）

作者简介：姜俊杰，博士，助理研究员，研究方向为中药上市后临床再评价，Tel：（010）64014411－2802，E－mail：studentjiangjunjie@163.com

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：datamining5288@163.com

应、气候环境等不同,而表现为不同的证。根据证型来处方用药,充分体现出个体化治疗的特点。中医治疗疾病时亦重视用药剂量,比如,《伤寒论》中的小承气汤治疗实热阻滞、热结旁流证,组成为大黄四两、枳实三枚、厚朴二两。厚朴三物汤的药物组成与小承气汤相同,但剂量不一,大黄四两、厚朴八两、枳实五枚,其功效行气破结。另外,仲景亦根据患者的体质而酌情用药,在四逆汤中提到:"用附子一枚,生用,去皮,破八片;强人可大附子一枚。"在十枣汤中,有"强人服一钱匕,羸人服半钱"之说。

虽然中医理论中处处体现个体化治疗思想,但具有明显的经验型特征。因此,后世医家较难把握其本质规律,这就使中医临床用药造成相当的盲目性。古人云:"中医不传之秘在于量",特别是过去的老中医"传药不传量,传子不传女"的现象,更是给中药用量蒙上了一层神秘色彩[3]。个体化治疗的理念虽然在中医学辨证论治思想中得以体现,但仍得不到国际认可。因此,既要继承和发扬中医学个体化用药的优势,保证疗效,又要将传统中医学与现代医学理论及高新技术手段相结合,进一步阐明中医个体化治疗的科学内涵。

3 开展中药 PPK 的意义

开展中药 PPK 研究不仅为中医个体化治疗提供客观依据,解决中成药应用的现状,同时还可为现代医学在个体化治疗方面的研究和发展提供新的模式和思路。PPK 是药代动力学领域中近几十年来发展起来的一门新分支,它是将经典的药代动力学基本原理与统计学模型相结合,可定量描述生理、病理、合并用药等多种因素对药物代谢的影响,分析药物代谢动力学特性中存在的变异性,考察患者群体中药物浓度的决定因素,从而指导用药方案的调整,增强药物的安全性及有效性[4]。PPK 的研究思想与中医学的整体观念、辨证论治等思想高度一致,它的应用和发展可为中医临床用药提供有力的技术支撑,可以说,PPK 是传统医学与现代科学在药物应用领域相结合的纽带。

4 中药 PPK 的研究对象

中药 PPK 的研究重点和意义之一,在于其研究结果可以降低中药不良反应事件。因此应针对中药不良反应的现状及其产生原因,如药物因素、机体因素、用药因素大力开展中药 PPK 研究。目前,中药 PPK 主要研究对象是治疗窗窄的有毒中药、不良反应较多的中药注射剂。

4.1 治疗窗窄的有毒中药 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(治疗窗窄),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 PPK 研究结果具有根据个体因素,合理指导调整给药方案的独特优势,因此为避免有毒中药中毒,使有毒中药安全有效的应用于临床,采用 PPK 的方法,对有毒中药进行深入探讨,对这类中药的合理应用具有十分重要的意义。

4.2 不良反应较多的中药注射剂 中药注射剂在临床上广泛应用,特别在治疗心脑血管疾病、急性感染性疾病、恶性肿瘤等疾病中发挥着不可替代的重要作用。随着中药注射剂临床应用范围的扩大,相关不良事件的报道也日趋增多。因此,采用 PPK 方法研究中药注射剂应用剂量,为减少不良反应的发生尤为重要。

5 中药 PPK 研究的关键问题

随着检测仪器的日新月异以及计算机技术的迅猛发展,各种灵敏精准的分析仪器和方便快捷的应用软件应运而生,为中药 PPK 研究提供了便利的技术条件,带来了良好的契机。然而,中药与化学药物不同的是,中药并非单体,它具有多成分、多靶点、多效应的作用特点,这又为中药 PPK 研究带来了困难及挑战。因此,如何应用现代科学技术手段开展有中医特色的 PPK 研究,使其既反应中医用药特色,又与现代科学接轨,被国际所承认,是现阶段中药 PPK 研究面临的核心问题,而解决这一核心问题的关键在于多成分中药药时曲线的拟合[5]。目前的药代动力学数学模型大多建立在单个成分的基础上,这与中药复方所体现的整体效应相违背,因此,建立中药复方成分总量的药代动力学参数体系是解决问题的基本思路。

中药多组分整合药代动力学可整合中药多成分的药代动力学参数,以表征复方总体代谢特征。它通过综合评价中药所含成分的药代动力学特征,选择具有确切药效和适宜药代动力学特征的几种成分作为标志性成分。在获得各成分的药时曲线后,根据各成分对整体药代和药效的权重贡献,选择合适的建模方法,对各成分药时数据进行模型整合,获得能够最大程度表征中药整体动力学特征的参数[6]。以血塞通注射液和脉络宁注射液为模型药物,采用多组分整合药代动力学方法开展了两种注射液的 PK、PK/PD、PPK/PPD 等研究,证明了该方法的合理性和可行性[7-9]。

另外,总量统计矩方法是另外一种可体现中药整体特征的曲线拟合方法。总量统计矩分析方法能克服线性模型的局限,整合复方各单一成分动力学参数,能较客观地描述中药复方整体量变行为,达到中药复方微观各成分参数与宏观总量动力学参数的统一。既能采用基础药代动力学方法进行研究,又与中医整体观

念相契合。目前,已利用总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的药代动力学特征[10],拟合补阳还五汤中有效成分黄芪甲苷、芍药苷与苦杏仁苷三种成分的药代动力学参数[11],拟合当归补血汤指纹图谱成分等[12]。表明本法能反映中药复方及制剂应用的实际情况,证实了其理论、计算方法、运算过程的正确性。

6　小结

中药 PPK 充分体现个体化治疗的思想,且具有较高的科学性。但对于中药及复方这样复杂的多成分体系,如何整合多成分药代动力学参数是解决中药药代动力学研究的关键和核心问题。目前,关于中药复方的药代动力学研究尚处于探索阶段,研究方法尚未达成共识。因此,针对中药 PPK 研究的重点和难点,调整思路,充分利用新技术新方法,不断地深入研究,中药 PPK 必将取得更大的发展。

参考文献

[1]Dimasi JA. Risks in new drug development:approval success rates for investigational drugs[J]. Clin Pharmacol Ther,2001,69(5):297 - 307.

[2]刘建平. 循证医学与个体化治疗[J]. 中西医结合学报,2009,7(6):505 - 508.

[3]姜俊杰,谢雁鸣. 基于人体群体药代动力学的中药上市后用法用量再评价[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):2811 - 2812.

[4]张弨. 群体药代动力学概述[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(8):563 - 565.

[5]姜俊杰,王建农,魏戌,等. 中药人体群体药代动力学研究关键问题的探讨[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(2):229 - 231.

[6]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 - 1184.

[7]Wang Wei,WANG Guangji,HAO Haiping,et al. Pharmacokinetics and excretion of phenolic acids from mailuoning injection in rats[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008,13(7):776 - 781.

[8]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.

[9]贺福元,罗杰英,邓凯文. 中药复方动力学数学模型——总量统计矩法的研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2006,8(6):13 - 18.

[10]严云良,戴晓燕. 总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的药代动力学特征[J]. 中国中药杂志,2014,39(3):520 - 525.

[11]邓俊林,邓凯文,刘文龙,等. 中药多成分体系谱动学数学模型的实验验证研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3367 - 3373.

[12]杨岩涛,吴春英,刘文龙,等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1431 - 1435.

(2014 - 08 - 06 收稿　责任编辑:洪志强)

(上接第 1116 页)

[7]姜宠华. 中药注射剂的合理应用[J]. 中原医刊,2004,31(16):46 - 47.

[8]俞素珍,王晓珉. 中药注射剂不良反应现状及原因[J]. 中国药物应用与监测,2004,1(1):48 - 50.

[9]张力,杨晓晖,曹立亚,等. 关于我国中药不良反应监测工作现状和发展的思考[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(7):581 - 584.

[10]董丽丽. 国外天然药物发展概况及其对我国中药现代化的借鉴意义[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2005.

[11]王永炎,谢雁鸣,王志飞. 大数据时代中药上市后数据的整合与应用[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):2917 - 2918.

[12]常艳鹏,萧伟,杨伟,等. 热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析[J]. 中医杂志,2014,55(9):791 - 794.

[13]杨靖,赵若琪,谢雁鸣,等. 基于 HIS 真实世界的参附注射液临床实效研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2730 - 2734.

[14]王志飞,谢雁鸣. 基于真实世界的喜炎平注射液 HIS 临床剂量应用分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2727 - 2729.

[15]杨薇,程豪,谢雁鸣,等. 基于 HIS 灯盏细辛注射液"真实世界"临床用药特点分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2718 - 2722.

[16]王志飞,霍剑,谢雁鸣. 喜炎平注射液联用维生素 C 注射液治疗上呼吸道感染的实效分析[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3161 - 3165.

[17]杨薇,程豪,谢雁鸣,等. 灯盏细辛注射液疑似类过敏反应病例相关影响因素分析——巢式病例对照研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3024 - 3027.

[18]王志飞,霍剑,姜俊杰,等. 疏血通注射液不同剂量对肝功能影响的真实世界研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3068 - 3075.

[19]姜俊杰,唐浩,谢雁鸣,等. 基于医院信息系统的参麦注射液不同使用剂量对肾功能作用分析[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3060 - 3067.

[20]王连心,程豪,谢雁鸣,等. 基于倾向性评分的不同疗程使用参麦注射液肝肾功能变化分析[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3053 - 3059.

[21]王志飞,向永洋,谢雁鸣. 基于自发呈报系统的喜炎平注射液不良反应风险预警研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(18):3008 - 3012.

[22]王志飞,谢雁鸣. 喜炎平注射液文献不良事件个案报道[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2792 - 2795.

[23]LIAO Xing,Nicola Robinson. Methodological Approaches to Developing and Establishing the Body of Evidence on Post - marketing Chinese Medicine Safety[J]. Chin J Integr Med,2013,19(7):494 - 497.

(2014 - 08 - 06 收稿　责任编辑:洪志强)