·生命科学与新药探索·

生理药动学模型在抗精神病药物研究中的应用进展

陈涛[1,2]，王文慧[1,2]，陈右君[1,2]，王玉珠[3*]，谢海棠[1**]

（1．皖南医学院弋矶山医院 安徽省药物临床评价中心，安徽 芜湖，241001；2. 皖南医学院研究生学院，安徽 芜湖，241002；3. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

[摘要] 抗精神病药物包括氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平和阿立哌唑等，在临床上广泛用于治疗精神分裂症，同时也可用于治疗其他精神类疾病。抗精神病药一般按照固定剂量口服，但对于肝肾功能不全、高龄、儿童、孕妇和联合用药等特殊人群，其体内药物代谢可能会发生变化，导致抗精神病药血药浓度增加或减少，进而导致药效和毒性差异。因此，抗精神病药的体内药动学在个体化用药中具有重要意义。生理药物代谢动力学模型（physiologically based pharmacokinetic model，PBPK）可调节人体的量化生理参数，以此预测抗精神病药物在复杂临床用药情况下的药动学特征，对于调整特殊人群临床安全有效的治疗方案至关重要。通过对常见抗精神病药在特殊人群中的生理药动学模型研究进行详细综述，希望为抗精神病药物研发及临床合理应用提供参考。

[关键词] 抗精神病药物；生理药物代谢动力学模型；药物相互作用；特殊人群

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2025）05-0533-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250046

Advances in the Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling in Antipsychotic Drugs Research

CHEN Tao[1,2], WANG Wenhui[1,2], CHEN Youjun[1,2], WANG Yuzhu[3], XIE Haitang[1]

(1. Anhui Provincial Center for Drug Clinical Evaluation, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China; 2. Graduat School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China; 3. National Medical Products Administration Center for Drug Evaluation, Beijing 100076, China)

[Abstract] Antipsychotics, including clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine and aripiprazole, are widely used in clinical practice for the treatment of schizophrenia, and also for the treatment of other psychiatric disorders. Antipsychotics are usually taken orally at a fixed dose. However, for special populations like those with hepatic and renal insufficiency, advanced age, children, pregnancy and co-administration of medications, changes in drug metabolism in the body may occur, leading to an increase or decrease in antipsychotic blood concentration, which in turn leads to differences in drug efficacy and toxicity. Therefore, the *in vivo* pharmacokinetics of antipsychotics is important for individualized medication. Physiologically-based pharmacokinetic modeling can predict the pharmacokinetic characteristics of antipsychotics in various complex clinical situations by adjusting quantitative physiological parameters, which is crucial for adjusting clinically safe and effective therapeutic regimens for special populations. This paper reviews the studies of physiologically-based pharmacokinetic modeling of common antipsychotics in special populations, aiming to provide some reference for antipsychotic drug development and rational clinical application.

[Key words] antipsychotic drug; physiologically-based pharmacokinetic modeling; drug interaction; special population

抗精神病药物是主要用于治疗精神分裂症和伴有精神病性症状的其他精神障碍的一类药物[1]。在我国，已有多种经批准上市的抗精神病药物，包括以氯丙嗪为代表的典型抗精神病药和氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平和齐拉西酮等非典型抗精神病药[2]。抗精神病药在临床应用中，通常根据患者的具体病情，从较小剂量起步，逐渐调整至治疗剂量或最低有效剂量，以实现精准用药[3]。因此，关于抗精神病药的定量药理学研究较为常见，如通过建模和模拟的方法来预测药物在体内变化的生理药物代谢动力学（physiologically based pharmacokinetic model，PBPK）模型[4-7]。

PBPK 模型基于解剖学、生理学和药物的理化

接受日期：2024-05-21

基金项目：科技创新团队—“攀峰”计划资助项目（No. KPF2019016）

* 通信作者：王玉珠，研究员

研究方向：药理学，定量药理学

E-mail：wangyzh@cde.org.cn

** 通信作者：谢海棠，教授

研究方向：药理学，定量药理学

E-mail：xiehaitang@sina.com

性质等信息，通过模拟机体循环系统的血液流动，连接机体各组织或器官，并遵循质量平衡原理，以预测药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程[8]。该模型概念最早是由 Theorell 于 1937 年提出，并在 20 世纪 60 年代后逐步发展[9]。PBPK 模型基于计算机模拟，能够提供药物及其代谢产物在血浆和特定组织器官中的药物浓度-时间曲线，进而预测药物在儿童（0～18 岁）、老年人（60 岁以上）、孕妇及肝肾功能损害等特殊人群中的系统暴露情况，以及药物的吸收、分布、代谢和排泄过程（见图 1），为此类人群提供了精确的用药指导，并有助于减少药物引起的肝肾毒性及其他不良反应的发生风险，PBPK 模型还能为药物剂型的设计提供科学依据[10–15]。因此，本综述旨在通过分析 PBPK 模型在抗精神病药物中的应用及最新研究进展，为抗精神病药的临床合理应用提供新的策略。

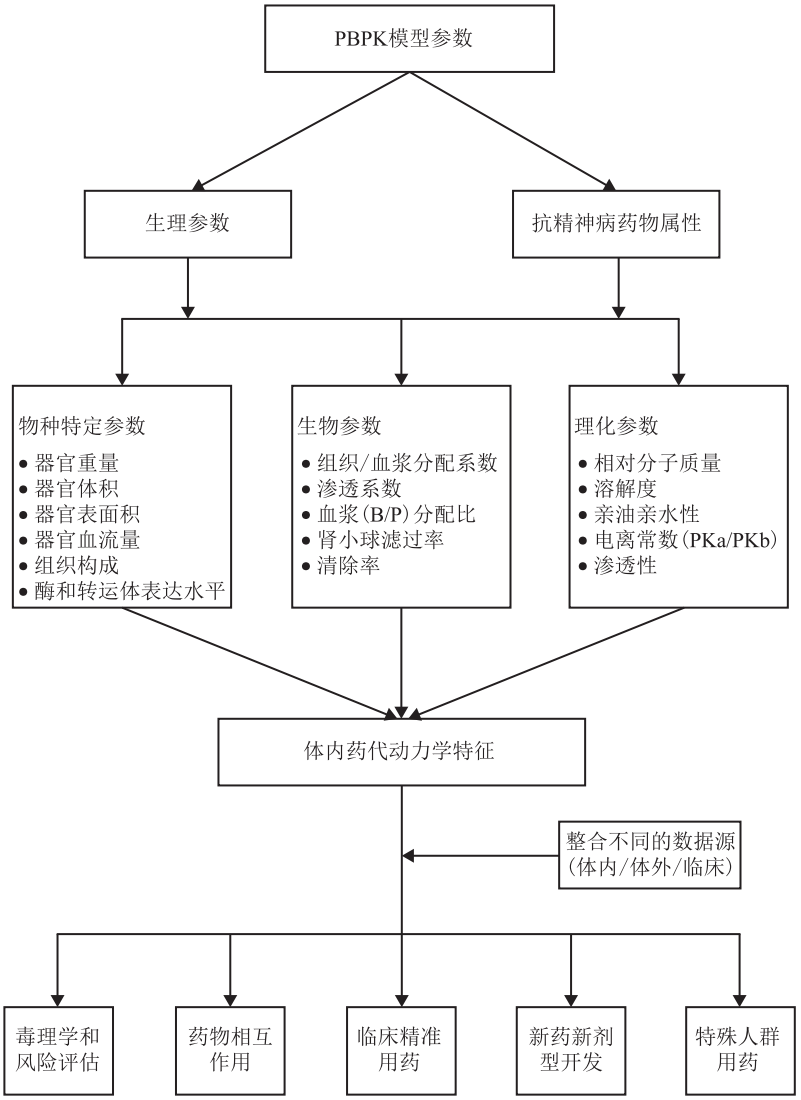


图 1 PBPK 模型在抗精神病药物中的应用流程

Figure 1 PBPK modeling in antipsychotics

1 模型指导的药物新剂型研发

抗精神病药长期治疗的依从性较差，纳米技术为改善剂型提供了新方向。例如，奥氮平具有首过效应显著，生物利用度低等问题，Ammar 等[16] 利用 PBPK 模型评估其纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carrier，NLC）的体内释放过程，并将预测的介

孔-NLC 药代动力学参数与临床研究报告的结果进行了比较。结果显示，峰浓度（peak concentration，C_{max}）比报告值高 2.4 倍，药时曲线下面积（area under the curve，AUC）比报告数据高出 1.5 倍，而达峰时间（time to maximum concentration，T_{max}）降低了约 45%。这些结果表明，奥氮平在体内的释放具有持续性。所有这些结果都与先前的体内试验结果一致，即将奥氮平载入介孔纳米颗粒可以有效提高其生物利用度。同时将体外释放曲线的高级溶解、吸收和代谢（advanced dissolution, absorption and metabolism，ADAM）模型应用于 PBPK 模型中，模拟了奥氮平 NLC 的药代动力学曲线，结果成功地再现了与报告数据相符的药代动力学参数，进一步避免了在患者身上进行奥氮平临床试验。

2 模型指导的人体首次剂量研究

包括 PBPK 建模在内的大多数监管提交主要集中在药物间相互作用和儿科建模方面。然而，近期关于 PBPK 模型应用的行业观点强调了其在药物发现和开发中的多种用途，包括从临床前预测到不同临床人群变异性的模拟，显示了监管应用扩展的潜力 [17]。在 2014 年美国食品药品监督管理局主办的 PBPK 建模会议上，用于人体首次（first-in-human，FIH）剂量预测的 PBPK 模型被认为对药物开发人员尤为有用 [18]。随着 PBPK 模型在药品监管中的应用日益增多，它已被欧洲药品管理局认定为评估健康志愿者适当起始剂量的有效工具，从而推算出用于临床试验的安全有效剂量并估计药物暴露水平 [19]。

3 模型在药物-药物相互作用研究中的应用

抗精神病药多需联合用药，增加了药物-药物相互作用（drug-drug interaction，DDI）的发生率。DDI 的发生不仅会降低药物的疗效或安全性，还可能导致罕见但致命的不良反应，甚至是药物退出市场的主要原因 [20]。为此，基于 PBPK 模型的体外 DDI 研究正在逐渐增多。

抗精神病药奥氮平与阿片受体拮抗剂沙米多芬的联合应用旨在发挥奥氮平的抗精神病疗效，同时减轻奥氮平相关的体质量的增加。Sun 等 [21] 建立了奥氮平/沙米多芬的 PBPK 模型，以研究在细胞色素 P450 3A4/1A2 酶（cytochrome P450 3A4/1A2 enzyme，CYP3A4/CYP1A2）抑制剂/诱导剂作用下，奥氮平和沙米多芬的药物代谢动力学（pharmacokinetic，PK）变化及剂量调整。最终模型结果显示，在强 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑和中度 CYP3A4 抑制剂氟康唑存在下，沙米多芬的 AUC 分别增加 60% 和 39%，而奥氮平的 AUC 几乎不变；在中度 CYP3A4 诱导剂依非韦伦作用下，奥氮平 AUC 降低 14%，沙米多芬 AUC 降低 41%。

喹硫平属于第 2 代非典型抗精神病药物，其主要代谢酶为 CYP3A4。Sampson 等 [22] 利用现有的临床数据建立并验证了喹硫平在健康人群中的 PBPK 模型，并基于该模型分别预测了喹硫平与酮康唑和利托那韦的药物相互作用。模型最终结果表明，与利托那韦联合给药时，喹硫平平均 AUC 为 6.2，90% 置信区间（confidence interval，CI）为 4.9~7.8，分析预测喹硫平与利托那韦合用时，喹硫平的 AUC 会增加 9 倍，而加入酮康唑则不会进一步增加喹硫平的 AUC。

氟哌啶醇是一种典型的第 1 代抗精神病药物，主要用于治疗心理障碍，特别是精神分裂症，且在肝中广泛代谢。Alasmari 等 [23] 开发了氟哌啶醇 PBPK 模型，并引入利福平作为联合用药，以预测二者间的 DDI。该模型精确预测了作为 CYP3A4 酶诱导剂的利福平对氟哌啶醇血浆浓度的影响，与单独服用氟哌啶醇（对照组）相比，接受利福平治疗的患者氟哌啶醇的 AUC 和半衰期减少了约 50%，同时对照组和利福平组的预测 AUC 和半衰期的相应比率分别为 0.6 和 0.4，表明氟哌啶醇与利福平的相互作用导致氟哌啶醇的药物暴露量减少约 50%，此外，通过增加 75% 的氟哌啶醇剂量，可以使联合使用利福平的患者的药物暴露量与单独使用氟哌啶醇的对照组相当。

4 模型指导特殊人群用药

大多数已上市的抗精神病药物在一些患者群体中仍未得到充分研究，例如肝肾功能损害人群、老年人、儿童和孕妇。因此，目前使用的给药方案可

能无法确保这些患者的最佳疗效或最小毒性[24]。针对该类人群开发合适的给药方案所需的临床试验面临诸多挑战，并且在所有特殊患者群体中开展试验的成本非常高[25]。PBPK 模型通过分析多个个体的药理学数据，并在人群水平上表征药物药代动力学和/或药效学，能够量化个体间的变异性，研究人群中观察到药物暴露或暴露-反应关系的差异，从而为个体化药物治疗提供理论基础[26–27]。不仅应对了特殊受试者群体数据匮乏的挑战，更为其虚拟药物评估体系的开发提供了量化建模支撑（见表 1）。

表 1 有关抗精神病药的 PBPK 模型

Table 1 PBPK models for antipsychotics

模型应用	药物	模型建立目的	造模软件
剂型改进	奥氮平	介孔二氧化硅用于提高 NLCs 掺入奥氮平的生物利用度	Simcyp®
相互作用	奥氮平/沙米多芬	研究 CYP3A4 抑制剂对奥氮平/沙米多芬组合药动学的影响	Simcyp®
	喹硫平	研究利托那韦/酮康唑和喹硫平的药物相互作用	PK-Sim®
	氟哌啶醇	建立氟哌啶醇 PBPK 模型，以利福平为例，探究该模型用于药物相互作用研究的适用性	PK-Sim®
肝肾功能受损人群	奥氮平/沙米多芬	研究奥氮平/沙米多芬在肝功能不全人群中的药动学	Simcyp®
	氯氮平	研究氯氮平在肝、肾功能不全人群中的药动学	Simcyp®
老年人群	利培酮	研究年龄对利培酮药动学的影响	PK-Sim®/MoBi®
儿童人群	喹硫平	研究喹硫平缓释制剂在儿童中的药动学	Simcyp®
	奥氮平	研究奥氮平在不同年龄段儿科人群中的药动学	PK-Sim®
孕妇	利培酮	预测利培酮在妊娠 0～40 周个体体内参数的变化	PK-Sim®
	齐拉西酮	研究齐拉西酮在不同孕期孕妇中的药动学	Simcyp®
	喹硫平/阿立哌唑	研究喹硫平/阿立哌唑在不同孕期孕妇中的药动学	PK-Sim®

NLC：纳米结构脂质载体；PBPK：生理药物代谢动力学模型；CYP3A4：细胞色素 P450 3A4 酶

4.1 肝肾功能受损人群

若研究药物和/或活性代谢产物主要经肾排泄，在肾功能不全不同分级的患者中需进行独立 PK 研究，主要变化考量为肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR），因此在进行建模时，需要在健康成人模型的基础上对 GFR 参数进行相应的修改，对应的公式为公式 1：

$$f_{GFR}=\frac{CL_{r,\,obs}}{f_u \times GFR} \qquad （公式 1）$$

其中，$CL_{r,obs}$ 是肾脏清除率的观测值，f_u 是血浆蛋白未结合分数，GFR 是肾小球滤过率，f_{GFR} 是用于被动肾脏消除的肾小球滤过率分数。

如果肝代谢和/或排泄的量占原型药物或活性代谢产物清除量的相当大部分（大于所吸收药物的 20%）建议进行肝损害患者的 PK 研究，主要变化考量为清除率（clearance，CL），因此在进行建模时，需要在健康成人模型的基础上对 CL 参数进行相应的修改，对应的公式为公式 2：

$$CL_{specific}=\frac{CL_{int}}{V \times f_{cell}(liver)} \qquad （公式 2）$$

其中 $CL_{specific}$ 定义为特殊人群的清除率，CL_{int} 定义为内在清除率，V 定义为肝脏体积，f_{cell} 定义为肝中的细胞内分数。

Sun 等[28]利用药物的理化性质和已发表的临床数据开发了奥氮平和沙米多芬在健康成人中的 PBPK 模型，并基于该模型预测了奥氮平与沙米多芬联合用药在肝功能损害受试者中的系统暴露。研究结果显示，与肝功能正常的受试者相比，轻度肝功能损害受试者的奥氮平和沙米多芬的 C_{max} 分别增加了 1.2 倍和 1.5 倍，AUC 则分别增加了 1.1 倍和 1.2 倍；对于中度肝功能损害受试者，给药后奥氮平和沙米多芬的 C_{max} 分别增加了 1.5 倍和 1.8 倍，AUC 分别增加了 1.5 倍和 1.9 倍；而在重度肝功能损害受试者中，奥氮平和沙米多芬的 C_{max} 分别增加了 1.6 倍和 2.1 倍，AUC 分别增加了 1.6 倍和 2.3 倍。基于这一模型，研究者调整了药物在肝损害人群中的

用药剂量，指导临床合理用药。

Ghoneim 等[29]应用 PBPK 模型预测氯氮平在肝肾功能受损的年轻和老年人群中的药动学特征。研究显示，与健康人群相比，轻度肝损害年轻人群的 CL 降低了 38%，导致 C_{max} 增加了 1.4 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ 增加了 1.5 倍；而在老年人群中，CL 降低了 48%，但只导致 C_{max} 增加了 1.1 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ 增加了 1.6 倍；对于中度肝损害患者，年轻和老年人群的 CL 降低了 65%。C_{max} 分别增加了 2.1 倍和 1.6 倍，AUC 分别增加了 2.4 倍和 2.5 倍。严重肝功能损害患者的氯氮平全身暴露量明显增加，在年轻和老年人群中 CL 降低了 70%，C_{max} 分别增加了 2.5 倍和 1.8 倍，$AUC_{0\text{-}t}$ 分别增加了 3.0 倍和 2.9 倍。在肾损害人群中，中度和重度肾损害年轻患者 CL 降低了 35%，C_{max} 分别高出 1.4 倍和 2.0 倍，AUC 分别提高了 1.5 倍和 1.7 倍。同时，在中度和重度肾损害老年人群中，CL 分别降低了 48% 和 45%，C_{max} 分别高出 1.2 倍和 1.1 倍，基本未发生变化，而 AUC 分别增加了 1.7 倍和 1.6 倍。因此，建议中、重度肝肾功能损害患者采用氯氮平减量方案。

4.2 老年人

在缺乏针对老年人群体（60 岁以上）的精心设计的临床试验的情况下，PBPK 模型可作为一种替代方法。对于老年人，假定随着年龄的增长，活性肾小管分泌过程与 GFR 成比例地减少，通过分析年龄相关的器官参数、血浆蛋白结合率及血细胞比容变化，可揭示药代/药效动力学的个体差异机制，为老年患者的剂量调整提供科学依据。

为研究利培酮及其代谢物在老年人群中的药代动力学变化，Kneller 等[30]基于先前发表的临床数据验证开发了利培酮和 9-羟基利培酮 PBPK 模型，以此来模拟年轻人群与老年人群的药动学情况，并将老年人群细分为年轻老年人（65～74 岁）、中老年人（75～84 岁）和最老年（85～100 岁）。研究结果显示，C_{max} 会随着年龄的增长而增加，将年轻人群与最老年人群进行比较，利培酮在稳态时的 C_{max} 增加了 24%～44%，活性代谢物的 C_{max} 增加了 35%～37%。与年轻人群相比，老年人群的预测 AUC 变化最大，利培酮最多相差 1.52 倍，活性代谢物则最多相差 1.39 倍。与 C_{max} 和 AUC 相反，PK 参数 T_{max} 并未随年龄增长而发生变化，利培酮及其活性代谢物均表现出这一趋势。因此，基于当前研究结果，在 65 岁以上的老年患者中，应考虑减少每日剂量，每日口服剂量通常需要降低 50% 以上。

4.3 儿童

使用 PBPK 方法实现从成人到儿童群体的外推，需要重点考虑几个方面因素的变化：解剖生理学参数、血浆蛋白结合、药物代谢酶、药物肾脏排泄[31]，基于此开发合适的剂量方案，降低儿童用药风险。在进行 PBPK 模型建模时，对于种间缩放使用的公式一般为公式 3 和公式 4：

$$f_{u,child}=\frac{1}{1+\frac{P_{child}}{P_{adult}}\times\frac{1-f_{u,adult}}{f_{u,adult}}} \quad （公式 3）$$

其中，P_{child} 为儿童血浆白蛋白浓度，P_{adult} 为成人血浆白蛋白浓度，$f_{u,child}$ 为儿童血浆蛋白未结合分数，$f_{u,adult}$ 为成人血浆蛋白未结合分数。

$$CL_{GFR,child}=\frac{GFR_{child}}{GFR_{adult}}\times\frac{f_{u,child}}{f_{u,adult}}\times CL_{GFR,adult} \quad （公式 4）$$

其中，$CL_{GFR,adult}$ 和 $CL_{GFR,child}$ 分别对应成人和儿童的药物肾小球滤过清除率，GFR_{adult} 和 GFR_{child} 分别为成人和儿童的肾小球滤过率，$f_{u,child}$ 为儿童血浆蛋白未结合分数，$f_{u,adult}$ 为成人血浆蛋白未结合分数。

Johnso 等[32]基于成人喹硫平的临床 PK 数据和儿童喹硫平速释制剂的临床 PK 数据开发了 PBPK 模型，并应用于儿童喹硫平缓释制剂的预测。最终模型结果显示：对于喹硫平缓释制剂剂量方案，10～12 岁儿童的 AUC 为 4 227 $ng\cdot mL^{-1}\cdot h^{-1}$，高出成人 AUC 1.6 倍，其 C_{max} 为 523 $g\cdot L^{-1}$，高出成人 2.1 倍。但 13～17 岁年龄段的 AUC 与成人相当，仅高出 1.2 倍，C_{max} 则高出 1.4 倍。结合先前发表的群体药动学研究数据，成人、13～17 岁儿童和 10～12 岁儿童服用缓释制剂后的相对暴露量与速释制剂相当，各年龄段的 AUC 和 C_{max} 比值为 0.98～1.14。

郑亮等[33]建立了奥氮平健康人群 PBPK 模型并外推至儿童人群。研究结果显示，奥氮平给药方案

呈现显著年龄依赖性特征。成人患者（18 岁以上）采用 10 mg（qd）给药时，稳态血药浓度中位数可稳定维持在治疗窗内。针对发育阶段差异，青少年（12~18 岁）需减量至每日 7.5 mg，儿童（6~12 岁）剂量应调整至每日 5 mg 方可达成等效暴露量。特别值得注意的是，学龄前儿童组（2~5 岁）的剂量需实施 50%~75% 的阶梯式减量策略。

4.4 孕妇

孕妇合理用药是医师和药师必须认真对待的临床问题，超说明书用药现象在孕妇中十分普遍，但出于伦理的考虑，能用于指导剂量调整的完整的药动学和药效学评价在孕妇中难以开展 [34]。PBPK 建模可以有效弥补招募受试者的困难，将孕龄相关的解剖生理学参数变化引入模型，并考虑 f_u 和代谢系统的变化。孕妇的 f_u 可在考虑了孕龄相关的血浆蛋白浓度变化后通过普通成人群体的值计算而得，见公式 5：

$$f_u = \frac{C_u}{C_u + C_u \times K_A \times [P]} = \frac{1}{1 + K_A \times P} \quad （公式 5）$$

其中，K_A 为血浆蛋白和药物的结合常数，C_u 为游离药物浓度，$[P]$ 为能提供结合位点的血浆蛋白浓度，在正常情况下，$[P]$ 与血浆蛋白浓度 P 基本相等。

Mahdy 等 [35] 建立了利培酮的孕妇 PBPK 模型，精确预测了利培酮在妊娠 0~40 周个体体内参数的变化。相比于 0 周的个体，40 周个体的口服生物利用度由 0.52 下降到 0.26，下降 50%，总药物 CL 从 27.1 上升至 43.8 $L \cdot h^{-1}$，升高 1.6 倍。同时，模型结果还表明在妊娠期间，利培酮及其代谢物潘帕立酮的药物血清浓度均降低，代谢物潘帕立酮的 C_{max} 由 7.05 下降至 5.03 $mg \cdot L^{-1}$，利培酮的 C_{max} 未发生改变。这些结果表明，在妊娠期内，常规利培酮的使用剂量可能不足以确保有效浓度，需根据具体情况调整其使用剂量。

Biesdorf 等 [36] 开发了齐拉西酮的 PBPK 模型，并将其应用于孕妇群体。模拟涵盖了妊娠的第 6、20 和 34 周，分别对应孕早期、孕中期和孕晚期的情况，模拟剂量为每日两次 40 mg 的齐拉西酮。模拟结果显示，与未受孕人群相比，齐拉西酮在妊娠期的前 3 个月、后 3 个月以及孕晚期的未结合率分别增加了 3%、12% 和 28%，同时内在清除率分别下降了 6%、11% 和 20%。此外，与未受孕人群相比，孕中期和孕晚期个体的分布容积分别增加了 12% 和 24%。从孕晚期开始，C_{max} 值相应下降了 10%。

Zheng 等 [37] 首先开发了喹硫平、阿立哌唑和活性阿立哌唑代谢物脱氢阿立哌唑在成人体内的 PBPK 模型，并基于此模型外推至孕妇群体。结果显示，模型预测喹硫平在第 1、2 和 3 孕期的 AUC 分别下降了 8.7%、35.0% 和 49.1%，阿立哌唑活性分子的 AUC 分别下降了 12.6%、38.8% 和 60.9%。在大部分时间间隔内，喹硫平的第 3 孕期血浆浓度低于治疗范围的下限，而阿立哌唑则完全无法达到其有效浓度。基于 PBPK 模型的预测，建议在后两个孕期增加药物剂量。

5 结语与展望

在抗精神病药的早期研究中，通过简单的房室模型可以快速估算药物的消除半衰期等基本参数，从而初步了解药物在体内的停留时间。但传统方法对药物在体内复杂的生理过程的描述过于简化，没有充分考虑个体间生理差异对药物药动学的影响 [38]。并且传统方法在预测抗精神病药物在特殊人群中的药动学行为时准确性也较差。相较于传统方法，PBPK 模型可以根据个体的生理参数进行个性化的模拟 [39]。通过 PBPK 模型模拟不同给药方案下药物的体内过程，可以优化给药方案，提高治疗效果并减少不良反应，对于抗精神病药，这意味着可以更准确地预测不同个体患者药物的药动学行为。在精神疾病治疗中，患者常常同时服用多种药物，PBPK 模型能够考虑 DDI 的复杂机制，模拟不同药物在体内的相互影响，预测联合用药时药物浓度的变化，而传统方法在这方面的预测能力较弱。

作为系统药理学领域的前沿建模范式，PBPK 技术通过整合药物分子特性与生物系统参数构建多尺度仿真平台，在人工智能与云计算技术的驱动下，可精准模拟化合物在人体内的时空分布特征。该技术已成功应用于新型递药系统开发、多病理状态下的剂量优化、复杂 DDI 网络解析和儿科 / 妊娠等特殊人群暴露量外推等方面。但随着模型的复杂化、

缺乏可靠的临床数据以及药物的更新迭代，如何进一步拓展 PBPK 模型的应用依然存在挑战，需要研究人员通过跨学科协作构建高质量临床数据库，开发模型动态更新机制，建立基于真实世界证据的验证体系，并融合人工智能技术提升模型的预测精度和适用范围。

[参考文献]

[1] Hamina A, Taipale H, Lieslehto J, *et al*. Comparative effectiveness of antipsychotics in patients with schizophrenia spectrum disorder[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(10): e2438358[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11465102/. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.38358.

[2] 潘飞, 贾菲, 李思瑶, 等. 抗精神病药的药物剂型发展概述[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(9): 6-10.

[3] Leucht S, Priller J, Davis J M. Antipsychotic drugs: a concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application[J]. *Am J Psychiatry*, 2024, 181(10): 865-878.

[4] Han L, Gu J Q, Mao J H, *et al*. Insights into the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine: a systematic review[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2024, 17(1): 57-72.

[5] Funguetto-Ribeiro A C, Maciel T R, Lunardi A G, *et al*. Clozapine-loaded nanocapsules improve antipsychotic activity in rats: building a sequential PopPK/PD model to discriminate nanocarriers in the preformulation step[J]. *Pharm Res*, 2023, 40(7): 1751-1763.

[6] Huang S Q, Li L, Wang Z Z, *et al*. Modeling and simulation for individualized therapy of amisulpride in Chinese patients with schizophrenia: focus on interindividual variability, therapeutic reference range and the laboratory alert level[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3903-3913[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8449641/. DOI: 10.2147/DDDT.S327506.

[7] Mostafa S, Rafizadeh R, Polasek T M, *et al*. Virtual twins for model-informed precision dosing of clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 13(3): 424-436.

[8] Lin W, Chen Y, Unadkat J D, *et al*. Applications, challenges, and outlook for pbpk modeling and simulation: a regulatory, industrial and academic perspective[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(8): 1701-1731.

[9] Espié P, Tytgat D, Sargentini-Maier M L, *et al*. Physiologically based pharmacokinetics (PBPK)[J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(3): 391-407.

[10] Alasmari M S, Albusaysi S, Elhefnawy M, *et al*. Model-informed drug discovery and development approaches to inform clinical trial design and regulatory decisions: a primer for the MENA region[J/OL]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(12): 102207[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11653594/. DOI:10.1016/j.jsps.2024.102207.

[11] Shen C Z, Shao W X, Wang W H, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling of levetiracetam to predict the exposure in hepatic and renal impairment and elderly populations[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(7): 1001-1015.

[12] Cho C K, Kang P, Jang C G, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to predict the pharmacokinetics of irbesartan in different CYP2C9 genotypes[J]. *Arch of Pharl Res*, 2023, 46(11/12): 939-953.

[13] Allegaert K, Abbasi M Y, Annaert P, *et al*. Current and future physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches to optimize pharmacotherapy in preterm neonates[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2022, 18(5): 301-312.

[14] Allegaert K, Quinney S K, Dallmann A. Physiologically based pharmacokinetic modeling in pregnancy, during lactation and in neonates: achievements, challenges and future directions[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(4): 500[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11053422/. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040500.

[15] Chu X Y, Prasad B, Neuhoff S, *et al*. Clinical implications of altered drug transporter abundance/function and PBPK modeling in specific populations: an ITC perspective[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(3): 501-526.

[16] Ammar H O, Ghorab M M, Saleh M S, *et al*. Olanzapine mesoporous nanostructured lipid carrier: optimization, characterization, *in vivo*

assessment, and physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. *IEEE Trans Nanobioscience*, 2021, 20(2): 166–174.

[17] Gill J, Moullet M, Martinsson A, *et al*. Comparing the applications of machine learning, PBPK, and population pharmacokinetic models in pharmacokinetic drug–drug interaction prediction[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11(12): 1560–1568.

[18] Naga D, Parrott N, Ecker G F, *et al*. Evaluation of the success of high-throughput physiologically based pharmacokinetic (HT-PBPK) modeling predictions to inform early drug discovery[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(7): 2203–2216.

[19] Yau E, Gertz M, Ogungbenro K, *et al*. A "middle-out approach" for the prediction of human drug disposition from preclinical data using simplified physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(3): 346–359.

[20] Dagnew E M, Ergena A E, Wondm S A, *et al*. Potential drug-drug interactions and associated factors among admitted patients with psychiatric disorders at selected hospitals in Northwest Ethiopia[J/OL]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 88[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9710177/. DOI: 10.1186/s40360-022-00630-1.

[21] Sun L, Moltke L, Rowland Yeo K. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for predicting drug interactions of a combination of olanzapine and samidorphan[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2020, 9(2): 106–114.

[22] Sampson M R, Cao K Y, Gish P L, *et al*. Dosing recommendations for quetiapine when coadministered with HIV protease inhibitors[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(4): 500–509.

[23] Alasmari M S, Alasmari F, Alasmari A F, *et al*. Development and evaluation of a physiologically based pharmacokinetic model for predicting haloperidol exposure in healthy and disease populations[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1795[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9506126/. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091795.

[24] Gerhart J G, Balevic S, Sinha J, *et al*. Characterizing pharmacokinetics in children with obesity-physiological, drug, patient, and methodological considerations[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 818726[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8960278/. DOI: 10.3389/fphar.2022.818726.

[25] Palmer A K, Jensen M D. Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022,132(16): e158451[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9374375/. DOI: 10.1172/JCI158451.

[26] Groen B D, Allegaert K, Tibboel D, *et al*. Innovative approaches and recent advances in the study of ontogeny of drug metabolism and transport[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(10): 4285–4296.

[27] Hirsch E, Weil-Dubuc P L. Ethical issues in clinical trials involving older subjects: the right to participate in clinical trials and have access to care; the protection of vulnerable subjects and the issue of informed consent[J]. *Clin Trials Older Adults*, 2015,10(2): 45–59.

[28] Sun L, Barter Z, von Moltke L, *et al*. Using physiologically-based pharmacokinetic modeling for predicting the effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of olanzapine and samidorphan given as a combination tablet[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10(9): 1071–1080.

[29] Ghoneim A M, Mansour S M. The effect of liver and kidney disease on the pharmacokinetics of clozapine and sildenafil: a physiologically based pharmacokinetic modeling[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1469–1479[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7166056/. DOI: 10.2147/DDDT.S246229.

[30] Kneller L A, Hempel G. Modelling age-related changes in the pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in different CYP2D6 phenotypes using a physiologically based pharmacokinetic approach[J/OL]. *Pharm Res*, 2020, 37(6): 110[2025-01-25]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7261739/. DOI: 10.1007/s11095-020-02843-7.

[31] Zhang M, Yu Z H, Liu H, *et al*. Model-informed drug development: the mechanistic HSK3486 physiologically based pharmacokinetic model informing dose decisions in clinical trials of specific populations[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2023, 44(3): 259–273.

[32] Johnson T N, Zhou D, Bui K H. Development of physiologically based pharmacokinetic model to evaluate the relative systemic exposure to quetiapine after administration of IR and XR formulations to adults, children and adolescents[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(6): 341–352.

[33] 郑亮 . 基于生理药动学模拟的奥氮平、喹硫平和阿立哌唑在儿童和妊娠群体的给药方案研究 [D]. 成都：四川大学 , 2021.

[34] Abrams E M, Shaker M S, Chan E S, *et al*. Prevention of food allergy in infancy: the role of maternal interventions and exposures during pregnancy and lactation[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(5): 358-366.

[35] Mahdy W Y B, Yamamoto K, Ito T, *et al*. Physiologically-based pharmacokinetic model to investigate the effect of pregnancy on risperidone and paliperidone pharmacokinetics: application to a pregnant woman and her neonate[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(4): 618-630.

[36] Biesdorf C, Martins F S, Sy S K B, *et al*. Physiologically-based pharmacokinetics of ziprasidone in pregnant women[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(5): 914-923.

[37] Zheng L, Tang S W, Tang R, *et al*. Dose adjustment of quetiapine and aripiprazole for pregnant women using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(5): 623-635.

[38] 桑澜 , 徐胜 , 何华 , 等 . 脑组织生理药代动力学模型研究进展 [J]. 药学进展, 2020, 44(12): 942-953.

[39] Heimbach T, Chen Y, Chen J, *et al*. Physiologically-based pharmacokinetic modeling in renal and hepatic impairment populations: a pharmaceutical industry perspective[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2): 297-310.



[专家介绍] 王玉珠：国家药品监督管理局药品审评中心研究员，国家药审中心统计与临床药理学部的临床药理学专业主审，药理学博士。主要负责实体瘤、血液等系统的创新药和仿制药审评，在一致性评价工作中承担多专业综合工作。近两年主持完成 7 个创新药临床药理指南和 7 个仿制药指南，此外还主持制定了群体 PK、肿瘤药扩展队列研究、单 / 多次给药剂量递增、肾功能不全患者 PK、生物类似药临床药理学研究等指南。



[专家介绍] 谢海棠：皖南医学院第一附属医院研究员，博士，教授，硕士生导师。皖南医学院弋矶山医院药物评价中心主任。《中国临床药理学与治疗学》执行主编，华东地区优秀主编。中国药理学会定量药理学专业委员会副主任委员，全国优秀科技工作者，国家药品监督管理局药品审评中心首批外聘专家，国家药品监督管理局药品审核查验中心检查员，国家药品监督管理局高级研修学院授课教师。以第一和通信作者发表期刊论文 80 余篇。获省级科学技术进步奖 5 项，软件著作权 2 项，发明专利 3 项，主编参编专著 10 余部。多次主办“定量药理与新药评价”国际学术会议及国家级继续教育项目，多次应邀作国内外学术报告。