

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.04.04

基于非线性混合效应模型分析兽药药代动力学研究进展

王建中^{1,3}, 苏富琴^{2*}, 曹兴元^{3*}

(1. 山西农业大学动物医学学院, 山西太谷 030801; 2. 中国兽医药品监察所, 北京 100081;

3. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193)

[收稿日期] 2021-10-28 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 04-0022-09 [中图分类号] S851.66

[摘要] 利用数学建模分析兽药药代动力学历来已久。在兽药药代动力学中应用数学建模和模拟分析可简化并加快兽药研发进程。非线性混合效应模型分析方法是兽药药代动力学建模和模拟的主要方法之一, 该方法对临床合理用药、新药研发及评价具有一定意义。本文综述了非线性混合效应模型在分析兽药药代动力学主要原理及应用进展。

[关键词] 非线性混合效应模型; 兽药; 药代动力学

Research Progress in Analysis of Veterinary Drugs Pharmacokinetics Based on Nonlinear Mixed Effects Models

WANG Jian-zhong^{1,3}, SU Fu-qin^{2*}, CAO Xing-yuan^{3*}

(1. College of Veterinary Medicine, Shanxi Agricultural University, Taigu, Shanxi 030801, China;

2. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China;

3. Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Corresponding author: SU Fu-qin, E-mail: qinqinsu123@163.com; CAO Xing-yuan, E-mail: cxy@cau.edu.cn

Abstract: Mathematical modeling has long been used to analyze pharmacokinetics of the veterinary drugs. Advances in mathematical modeling and simulation beyond pharmacokinetics have the potential to streamline and speed-up the veterinary drug research and development process. The non-linear mixed effects (NLME) analysis method is one of the main methods for veterinary drug pharmacokinetic modeling and simulation. The research method of NLME has guiding significance for clinical rational medication, and facilitating new veterinary drug development and regulatory decision-making. This article reviews the main principles and application

基金项目: 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20210012); 深圳市瑞鹏公益基金会与新瑞鹏宠物医疗集团有限公司共同资助瑞鹏公益基金会资助(RPJJ2020021); 山西省优秀博士来晋工作奖励(SXBYKY2021047)

作者简介: 王建中, 讲师, 从事兽医药理学与毒理学研究及新兽药安全评价工作。

通讯作者: 苏富琴, E-mail: qinqinsu123@163.com; 曹兴元, E-mail: cxy@cau.edu.cn

progress of NLME in the analysis of veterinary drug pharmacokinetics.

Key words: nonlinear mixed – effects models; veterinary drug; pharmacokinetics

兽药临床药代动力学常用数学模型分析药代动力学数据。随着分析化学技术和计算机数据分析科学快速发展,兽药药代动力学研究的复杂性也在逐渐演变^[1]。传统药代动力学(Pharmacokinetics, PK)仅关注基于药代动力学参数的生理学参数,或者仅限于经典房室/非房室模型的论述。如传统药动力学模型是由数据驱动模型,其模型结构由具体参数决定的经验性模型;传统药动力学模型是将浓度随时间的变化拟合为吸收、分布、代谢和消除的速率相关一系列指数项;其模型参数没有具体解剖学和生理学含义,只是简单描述以获得数据,无法外推至另一组数据。另外一种常见的分析方法,非房室模型是以概率论和数理统计学中的统计矩方法为理论基础分析相关数据,包括零间矩、一阶矩和二阶矩。最终使用整体随机变量的平均值/中值和标准值等概念体现药代动力学参数,试验设计方面需要尽量避免潜在因素影响(如协变量:动物品种、体重、年龄、疾病状态等),试验样本的同质性要求高。

随着药物检测分析技术精准量化机体内药物含量以及计算机数据分析技术的快速发展,药代动力学研究者能够计算出更精确和复杂的药代动力学模型^[2]。上世纪八十年代开始,药代动力学研究者逐渐关注药动学 – 药效学(Pharmacokinetic (PK) – pharmacodynamic (PD), PK – PD)推理、混合效应和基于生理学的药动力学模型(Physiological – based pharmacokinetic, PBPK)^[3–4]。PK – PD 建模则从一个描述性学科演变为使用体外和动物体内的数据预测人体内药物暴露量和作用效果转化医学科学。此外,毒代动力学学科的发展,促使一些有争议的数据、物种差异、非线性消除和二进制(有毒和无毒)来进行剂量外推^[5]。近年来,数学建模和模拟等跨学科和产业研究的投入加大,加快了药

物的研发进程^[6]。新药研发在 3R 原则下建模与模拟不可或缺,在许多新药申请评价中建模与模拟已经被美国 FDA 接受。调查 2000 – 2008 年 198 份 FDA 新药申请案例,约 70% 新药申请由 FDA 定量药理学(非线性混合效应模型分析)部门评价,可见基于模型分析在评价药物中的作用^[7]。基于非线性混合效应模型分析药代动力学的方法为新药研发策略制定以及监管部门科学评价与监管提供关键依据,逐渐成为新药研发不可或缺的研究内容^[8]。美国、欧盟、日本和中国的药物管理机构先后发布了群体药代动力学的相关指导文件。美国 FDA 于 1999 年首次发表并于 2019 年更新了群体药代动力学研究指南^[9–10]。欧洲药监局于 2011 年成立了建模与模拟工作组评价新药申请中有关定量药理学内容^[11]。日本药品与医疗器械管理局也于 2019 年发布了群体药动力学分析指南^[12]。国家药品监督管理局(CDE)为鼓励和引导数学建模与模拟在新药研发与评价中的应用,先后在 2005 年发布《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》、2020 年《模型引导的药物研发技术指导原则》和 2021 年《群体药代动力学研究技术指导原则》相关指导文件^[13–15]。我国 CDE 的相关专家一直紧盯国际科研前沿,紧跟新药研发模式。在兽医领域,尽管欧洲兽医药理学联合学院院长,西班牙皇家兽医科学院外籍院士,法国图卢兹国立兽医大学著名的 Toutain 教授一直致力于兽药药动学的研究,但是兽药动态动力学(kinetic – dynamic)理论和应用研究的生长相对较慢。

兽药临床药物药代动力学在靶动物中(不同品种、体重、年龄、性别、病理生理状态、饲喂前/饲喂后等)变异对后续新兽药研发以及药物上市后临床安全使用和监管极为重要。评估兽药药代动力学在靶动物群体中变异,对提高药物疗效和安全性具

有重要意义。传统药代动力学技术研究忽略了建模技术实践和演绎。基于非线性混合效应模型的定量药理学能够重点针对动物机体不同协变量(动物品种、体重、年龄、性别、病理生理状态、饲喂前/饲喂后等)的药代动力学与药效学数据进行建模与模拟,形成有别于生物统计学的另一种模型化数据分析法和定量设计法^[16]。

1 非线性混合效应模型概念

非线性混合效应模型(Nonlinear Mixed-effects Models, NLME)是基于动力学和动态学的一体化描述药物代谢和/或药理学反应模型,根据患病动物特征(协变量)定量分析药物代谢和药效反应,统计学分析动物个体内和个体间以及试验间差异。

“非线性(nonlinear)”指因变量(如浓度)与模型参数和自变量是非线性关系。“混合效应(mixed-effects)”是指参数化,主要有固定效应(fixed effects)和随机效应(random effects),其中固定效应是不随个体变化的参数,随机效应指随个体变化的参数。建立群体药动学模型主要五个方面:(i)数据,(ii)结构模型,(iii)统计学模型,(iv)协变量模型和(v)建模软件。群体药动学模型包含三个子模型:结构模型、统计学模型和协变量模型。结构模型是描述群体内典型的浓度时间过程,用固定效应参数描述数据整体走势。统计学模型是用来解释群体内浓度“无法解释”的变异(如个体间变异、不同试验、残差变异等)。协变量模型解释由个体特征(协变量)预测的变异,即协变量和模型参数的关系。非线性混合效应建模软件将数据和模型结合在一起,最终确定描述数据的结构模型、统计学模型和协变量模型参数^[17]。非线性混合效应模型的原理示意图如下(图1)^[18]。

非线性混合效应模型主要是鉴别和定量靶动物群体中的药动学参数变异来源。其优点不仅可以每个个体取样少,并且多个体(或组别)也可同时纳入研究,以及将影响药物代谢和/或药理学作用的协变量(如性别、年龄、体重和肌酐水平和其它生物指标变量)都可被鉴别和整合到模型。此外,模型不仅可以处理稀疏数据,也可处理密集数据^[5]。

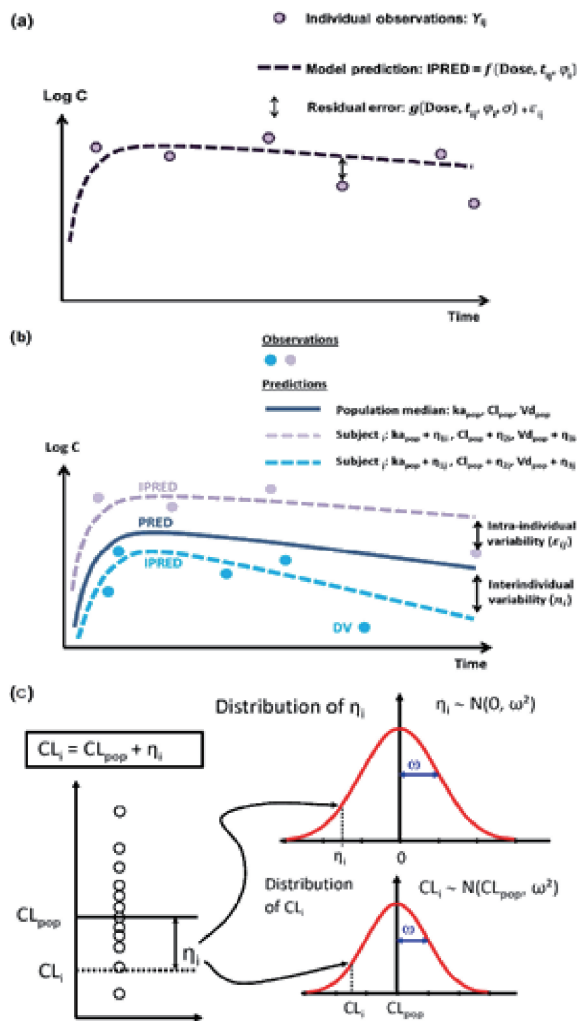


图1 非线性混合效应模型的原理示意图^[18]

Fig 1 Principles of Nonlinear Mixed-effects Modeling
 同时,非线性混合效应模型也可将临床前研究获得的数据应用到个性化给药(如患肿瘤宠物精准给药和优化抗生素优化临床给药剂量等)^[19]。

2 非线性混合效应模型建模原理

Sheiner and Ludden 分别在 1977 和 1992 年提出了非线性混合效应模型概念^[18],由如下公式表示:DV = IPRED + ε_{ij}。公式中,IPRED = PRED + n_i; IPRED = F(φ_i, t_{ij}) φ_i = μ + n_i; DV (Observations)表示第 i 个个体在 t_{ij} 时刻的观察变量(如:血药浓度);PRED (Populations Predictions):群体预测值;IPRED (Individual Predictions):个体预测值表示某个个体在 t_{ij} 时刻参数为 φ_i 时的观察变量的值;

个体数学(随机)模型由公式表示:IRRED = y_{ij} = F(Dose, φ_i, t_{ij}) + G(Dose, φ_i, t_{ij}, β) · ε_{ij}, F(Dose, φ_i, t_{ij})

是药动学参数为 ϕ_i , t_{ij} 时刻的个体观察值; $G(Dose, \phi_i, t_{ij}, \beta)$ 是测量误差在 t_{ij} 时刻的标偏差; 群体药动学模型中 $F(Dose, \phi_i, t_{ij})$ 称为结构模型; $G(Dose, \phi_i, t_{ij}, \beta)$ 表示残差模型; ϕ_i 表示个体参数的向量(如: ka_i, Cl_i, Vd_i); 个体参数 ϕ_i 的变异来源由群体特征(如协变量)来解释。 $\phi_i = \mu \cdot e^{\eta_i}$, μ 是模型参数的典型值(如 $ka_{pop}, Cl_{pop}, Vd_{pop}$)。

ε_{ij} 独立的随机变量, 表示误差(个体内/实验间的变异); 随机变量 ε_{ij} 以 0 为中心, 分别以 σ^2 标准差的正态分布或 lognormal 分布, 标记为 $\varepsilon(0, \sigma^2)$ 。

n_i : 独立的随机变量, 表示个体参数 ϕ_i 与中值 μ 之间无法阐明的差异(个体间随机变异)。随机变量以 0 为中心, 以 ω^2 标准差的正态分布或 lognormal 分布, 标记为 $(0, \omega^2)$ 。随机变量 ε_{ij} 和 n_i 是 0 为中心, 分别以 σ^2 和 ω^2 为标准差的正态分布。DV 和 ϕ_i 通常是正态分布或 lognormal 分布。

3 非线性混合效应模型的评估

模型基于最大似然函数(SAEM)算法评价非线性混合效应模型中固定效应和随机效应参数。拟合优度(Good-of-fit, GOF)诊断个体预测 vs 观察值, 加权残差分布(Distributions of Weighted Residuals, IWRES)和正态分布预测误差(Normalized Prediction Distribution Errors, NPDE)等指标评价最优和最合适模型。蒙特卡洛模拟(Monte Carlo Simulations)评价最终模型重现观察药动学参数的变异性。使用直方图、分位图(Quantile-Quantile Plots, Q-Q)、权重残差等条件性分布相关性评价残差条件性和正态性。拟合的模型都是基于贝叶斯信息标准(Bayesian Information Criteria, BIC)和精确的模型参数估值评价。BIC 根据 AIC(Akaike Information Criterion), 选择最简单最准确模型^[20]。

4 非线性混合效应模型分析在兽医临床研究进展

目前, NLME 在兽药领域未被充分应用。NLME 的建模最初分析人用窄治疗窗药物寻找最佳临床治疗剂量。NLME 特别对个体间变异大或者药动学参数受疾病和药物本身等影响较大的药物评价有着不可替代作用^[21]。由于 NLME 仅

需较少血浆样品或数据(稀疏数据)即可建模和模拟^[22], 近年来逐渐被兽医药理学家用来探索年龄、性别和疾病状态等协变量对药动学影响^[23]。

Martin-Jimenez 和 Riviere(1998)^[23]首次应用 NLME 模型分析监测庆大霉素在马体内药动学, 发现庆大霉素在马体内的药动学参数变异 60-70% 来自体重和血清肌酸酐浓度。当动物个体之间变异性较大时(品种、体重、年龄、性别、病理生理状态、饲喂前/饲喂后等), NLME 模型可根据采取蒙特卡罗模拟整合药动学参数、细菌敏感性和靶位点计算抗菌药物最佳给药剂量, 并根据各种协变量如体重、肝脏或肾脏功能调整剂量, 减少药物过度暴露危害(或治疗失败)。Sheiner 等^[24]在 1977 年使用 NLME 分析了影响地高辛在人体内分布和清除的因素。20 年之后, Whitem 等^[25]研究分析地高辛在全体内分布和清除因素, 发现犬存在两个亚群导致地高辛的吸收速率有十倍的差异, 住院给药的犬比居家给药的犬会明显推迟地高辛的吸收, 可能由于生理应激影响肠道排空。Warrit 等^[26]通过研究确认住院给药的犬胃排空时间(71.8 h)明显比在家居住犬的时间长(17.6 h)。近来, NLME 被应用到许多伴侣动物的治疗适应症(如心脏疾病和疼痛)。Mochel 等研究肾素-血管紧张素-醛固酮体系、血压和尿液电解质的时间生物学, 来探索犬血管紧张素转换酶抑制剂的最佳给药时间^[27]。同时 Mochel 等通过收集稀疏数据和建立 PK/PD NLME 模型找到最佳的晚上给药方案, 研究结果与在人医临床研究一致^[28]。

过去十五年, NLME 分析的兽医药理学文章陆续发表。NLME 分析患骨关节炎犬和猫中 NSAIDs 的剂量选择和协变量甄别^[29-30]。Sliber 等^[31]研究发现 robenacoxib 在健康犬中的清除率比在患骨关节炎犬中要高 75%。Pelligand 等^[29]应用 NLME 模型分析 robenacoxib 在 83 只猫体内药动学, 评价其痛觉缺失效果和最佳给药剂量^[29]。在 mavacoxib 一项研究中, 使用 NLME PK 模型模拟显示 2 mg/kg 的剂量足以维持犬体内的有效浓度, 促使官方 4~2 mg/kg

推荐剂量降低^[30]。此外,国外研究者应用 NLME 研究分析 topiramate 在患癫痫犬体内药动学^[32], tobramycin 在马体内药动学^[33], 青霉素 G 在牛和猪体内药动学^[34]等。

笔者应用 NLME 模型分析选择性 COX - 2 非甾体抗炎药维他昔布片在犬和猫体内的药动学特征,分别建立维他昔布在犬和猫体内的非线性混合效应模型,发现体重影响模型的中央室体积(V_1): $\log(V_{1i}) = \log(V_{1pop}) + \beta_{V_1W70} \cdot W70_i + \eta_{V1i}$ (其中, V_{1pop} 为中央室分布容积的群体典型值, β_{V_1W70} 为体

重对 V_1 影响效应, $W70_i$ 为个体体重, η_{V1i} 个体随机效应),应用非线性混合效应模型和维他昔布片对环氧酶(COX - 1 和 COX - 2)药效学试验结果($IC_{80/20}$),结合 PKPD 模型理论蒙特卡洛模拟优化了给药剂量并应用模型评价和模拟最优给药剂量(如图 2)^[35-36]。此外,笔者应用非线性混合效应模型发现头孢噻夫钠在药动学特征有雌雄差异(图 3),并应用蒙特卡洛模型模拟不同给药剂量和给药间隔(图 4)研究头孢噻夫钠在犬体内药动学^[37]。

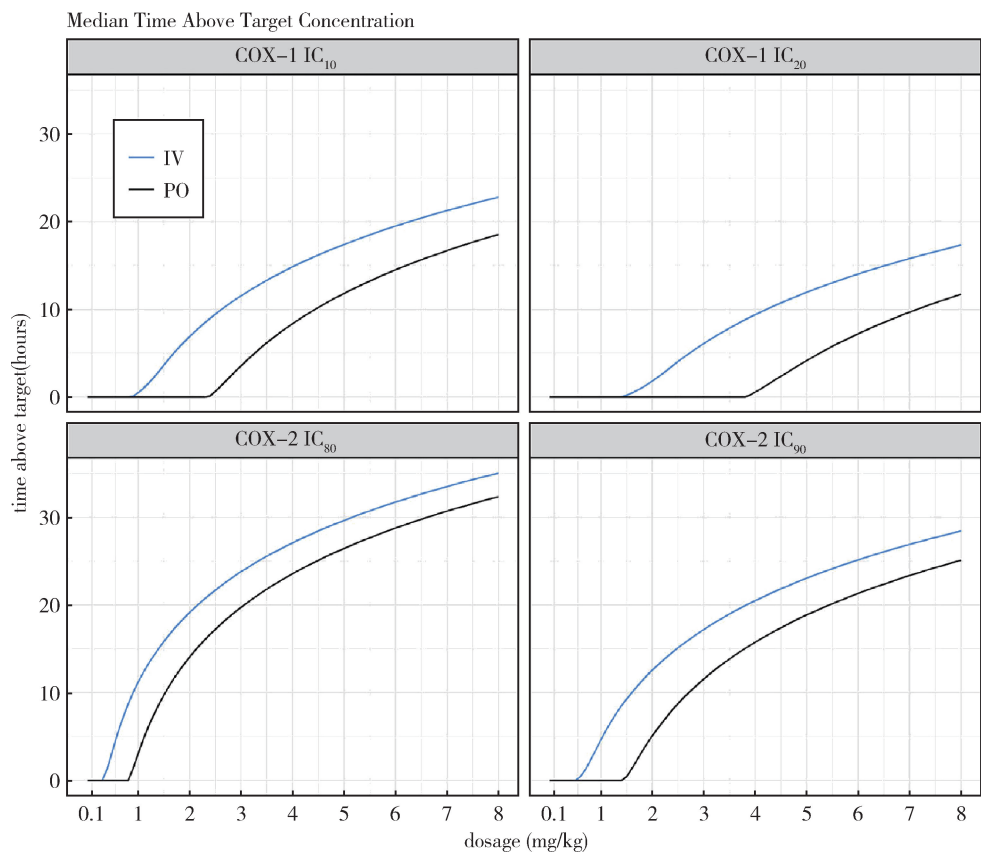


图 2 非线性混合效应模型药动药效学联合模型蒙特卡洛模拟不同给药剂量维他昔布对猫 COX - 1(IC_{10} & IC_{20}) 和 COX - 2(IC_{80} & IC_{90}) 的时间 - 有效血药浓度关系图^[35, 36]

Fig 2 Mean time above target vs. dosage. Simulating without inter - occasion/individual variability, we were able to derive average predicted time above target for IC_{10} and IC_{20} against COX - 1. Model - derived simulations showed that an oral dose of vitacoxib produced systemic concentrations above the IC_{80} of COX - 2 for ~ 12 h, with no effect on COX - 1.

Prediction of Ceftiofur Concentration Over Time by Sex

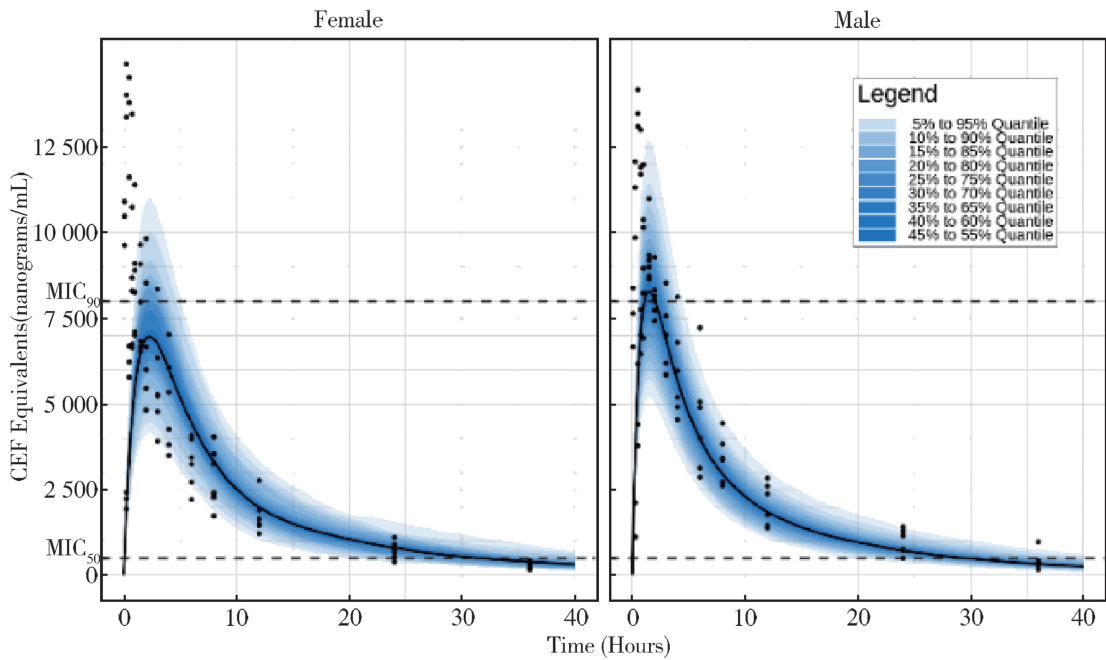


图 3 头孢噻夫钠在健康比格犬内的药动学(左:雌性犬;右:雄性犬;
虚线为头孢噻夫钠对呼吸道分离的大肠杆菌 MIC₉₀^[37]

Fig 3 Prediction distribution of Ceftiofur pharmacokinetics. Left: I.V ; Right: S.C. The blue areas are ranges of quantiles and the blue points are observations for comparison. Dotted line is MIC 90 for Escherichia coli spp.

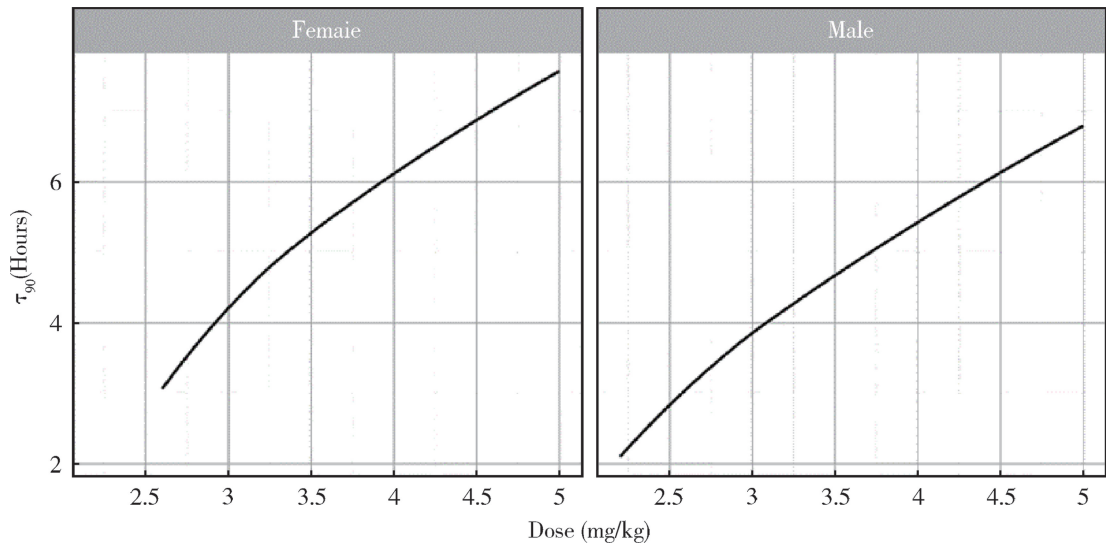


图 4 基于非线性混合效应药动药效学联合模型蒙特卡洛模拟的不同给药剂量有效浓度持续时间
(左:雌性犬;右:雄性犬)^[37]

Fig 4 Simulations were used to predict for how long Ceftiofur plasma concentrations remained above the MIC90 (8µg/mL) for Respiratory tract Escherichia coli spp. in both males and females dogs after administration Ceftiofur (left panel: male; right panel: female)

5 结 语

随着我国兽药企业自主研发水平不断提高,新批准的化药一类新兽药逐渐增多,如喹烯酮(2003)、紫锥菊(2012)、维他昔布(2016)、沙咪珠利(2020)等。非线性混合效应模型在新药研发与评价阶段的应用将对企业高效的研发与药物评价、及临床科学安全合理用药,特别是根据临床靶动物群体的不同点,优化抗菌药物临床给药剂量,防治细菌耐药性等具有重要意义。

参考文献:

- [1] Anadón Arturo. Perspectives in Veterinary Pharmacology and Toxicology [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2016, 3 (82) – 82.
- [2] Stowe C. M., C. S. Sisodia. The pharmacologic properties of sulfadimethoxine in dairy cattle [J]. *American journal of veterinary research*, 1963, 24(525 – 535).
- [3] Dedrick R. L., K. B. Bischoff. Species similarities in pharmacokinetics [J]. *Federation Proceedings*, 1980, 39(1): 54 – 59.
- [4] Ogungbenro K., L. Aarons. Physiologically based pharmacokinetic modelling of methotrexate and 6 – mercaptopurine in adults and children. Part 1: methotrexate [J]. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2014, 41(2): 159 – 171.
- [5] Riviere J. E., J. Gabrielsson, M. Fink, J. Mochel. Mathematical modeling and simulation in animal health. Part I: Moving beyond pharmacokinetics [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2016, 39(3): 213 – 223.
- [6] Van der Graaf P. H. Regulatory modeling and simulation moves into the next gear in europe [J]. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2013, 2(e32).
- [7] Lee Joo, Christine Garnett, Jogarao Gobburu, Venkatesh Bhattaram, Satjit Brar, Justin Earp, Raval Pravin, Kevin Krudys, Larry Lesko, Fang Li, *et al.* Impact of Pharmacometric Analyses on New Drug Approval and Labelling Decisions [J]. *Clinical pharmacokinetics*, 2011, 50(627 – 635).
- [8] 马广立, 许 聆, 陈 锐, 陈渊成, 赵 维, 刘东阳, 焦 正, 李 健, 季双敏, 李 丽, *et al.* 新药研发中群体药动学/药效学研究的一般考虑 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24 (11): 1201 – 1220.

MA Guangli, XU Ling, CHEN Rui, CHEN Yuancheng, ZHAO Wei, LIU Dongyang, JIAO Zheng, LI Jian, JI Shuangmin, LI Li *et al.*, General considerations of population pharmacokinetic / pharmacodynamic study in new drug development [J], *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2019, 24 (11): 1201 – 1220.

- [9] FDA. FDA Guidance for Industry on “Population Pharmacokinetics” [M]. 1999.
- [10] FDA. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry [M]// RESEARCH CENTER FOR DRUG EVALUATION AND, RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND. 2019.
- [11] Manolis E., J. Brogren, S. Cole, J. L. Hay, A. Nordmark, K. E. Karlsson, F. Lentz, N. Benda, G. Wangorsch, G. Pons, *et al.* Commentary on the MID3 Good Practices Paper [J]. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2017, 6 (7): 416 – 417.
- [12] PMDA. Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis [M]// AGENCY PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES. 2019.
- [13] CFDA. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则 [M]// 国家食品药品监督管理总局. 2005.
Center For Drug Evaluation, Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, [2022 – 01 – 21] <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page=zdyzIdCODE=4247ffceca57f2b47aa0f67a3fdc7c43>.
- [14] 李 健, 杨进波, 王玉珠. 模型引导的药物开发在新药研发中的应用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(01): 1 – 8.
LI Jian, YANG Jinbo, WANG Yuzhu, Applications of model – informed drug development (MIDD) on new drug research and development [J], *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2020, 25(1): 1 – 8
- [15] 国家药品监督管理局药品评审中心. 群体药代动力学研究技术指导原则 [M]. 2021.
Center for Drug Evaluation, Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis, [2022 – 01 – 21] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b3e8205a4749caa0264414514cdf45ac>.
- [16] 郑青山, 陈凯先. 基于模型的中药研发 [J]. *世界科学技术 – 中医药现代化*, 2018, 20(08): 1269 – 1278.
Zheng Qingshan, Chen Kaixian, Model – Based Chinese Medi-

- cine Development [J], World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2018, 20(08): 1269 – 1278.
- [17] Bonate Peter. Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Modeling and Simulation [M]. Expanded and updated second edition ed. Springer US, 2011.
- [18] Sheiner L. B., T. M. Ludden. Population pharmacokinetics/dynamics [J]. Annual review of pharmacology and toxicology, 1992, 32(185 – 209).
- [19] Liefwaard L., C. Chen. Quantifying the Effectiveness of Dose Individualization by Simulation for a Drug With Moderate Pharmacokinetic Variability [J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2015, 37(5): 641 – 648.
- [20] Mould D. R., R. N. Upton. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model – Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods [J]. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2013, 2(4): 38.
- [21] Sheiner L. B. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models. II. Point estimates of an individual's parameters [J]. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1985, 13(5): 515 – 540.
- [22] Sheiner L. B., S. L. Beal. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis – Menten model; routine clinical pharmacokinetic data [J]. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1980, 8(6): 553 – 571.
- [23] Martin – Jimenez T., J. E. Riviere. Population pharmacokinetics in veterinary medicine: potential use for therapeutic drug monitoring and prediction of tissue residues [J]. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 1998, 21(3): 167 – 189.
- [24] Sheiner L. B., B. Rosenberg, V. V. Marathe. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data [J]. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1977, 5(5): 445 – 479.
- [25] Whittam T., D. Hogan, D. Sisson, T. Cooper. The population pharmacokinetics of digoxin in dogs with heart disease [J]. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 2000, 23(4): 261 – 263.
- [26] Warrit K., P. Boscan, L. E. Ferguson, A. M. Bradley, K. L. Dowers, D. C. Twedt. Effect of hospitalization on gastrointestinal motility and pH in dogs [J]. Journal of the American Veterinary Medical Association/Journal of the American Veterinary Medical Association, 2017, 251(1): 65 – 70.
- [27] Mochel J. P., M. Fink, M. Peyrou, A. Soubret, J. M. Giraudel, M. Danhof. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Renin – Angiotensin Aldosterone Biomarkers Following Angiotensin – Converting Enzyme (ACE) Inhibition Therapy with Benazepril in Dogs [J]. Pharmacological Research, 2015, 32(6): 1931 – 1946.
- [28] Kuroda T., K. Kario, S. Hoshide, T. Hashimoto, Y. Nomura, Y. Saito, H. Mito, K. Shimada. Effects of bedtime vs. morning administration of the long – acting lipophilic angiotensin – converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients [J]. Hypertension Research, 2004, 27(1): 15 – 20.
- [29] Pelligand L., A. Soubret, J. King, J. Elliott, J. Mochel. Modeling of Large Pharmacokinetic Data Using Nonlinear Mixed – Effects: A Paradigm Shift in Veterinary Pharmacology. A Case Study With Robenacoxib in Cats [J]. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2016, 5(11): 625 – 635.
- [30] Cox S. R., S. Liao, M. Payne – Johnson, R. J. Zielinski, M. R. Stegemann. Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2011, 34(1): 1 – 11.
- [31] Silber H. E., C. Burgener, I. M. Letellier, M. Peyrou, M. Jung, J. N. King, P. Gruet, J. M. Giraudel. Population pharmacokinetic analysis of blood and joint synovial fluid concentrations of robenacoxib from healthy dogs and dogs with osteoarthritis [J]. Pharmacological Research, 2010, 27(12): 2633 – 2645.
- [32] Vuu Irene, Lisa D. Coles, Patricia Maglalang, Ilo E. Leppik, Greg Worrell, Daniel Crepeau, Usha Mishra, James C. Cloyd, Edward E. Patterson. Intravenous Topiramate: Pharmacokinetics in Dogs with Naturally Occurring Epilepsy [J]. Frontiers in Veterinary Science, 2016, 3(107 – 107).
- [33] Haritova Aneliya, Dinyo Bakalov, Huben Hubenov, Lubomir Lashev. Population Pharmacokinetics of Tobramycin in Horses [J]. Journal of Equine Veterinary Science, 2012, 32(9): 531 – 535.
- [34] Li Mengjie, Ronette Gehring, Lisa Tell, Ronald Baynes, Qingbiao Huang, Jim E Riviere. Interspecies mixed – effect pharmacokinetic modeling of penicillin G in cattle and swine [J]. Antimi-

crobial agents and chemotherapy, 2014, 58(8): 4495–4503.

- [35] Wang Jianzhong, Benjamin K. Schneider, Pan Sun, Xiaohui Gong, Jicheng Qiu, Jing Li, Yeon–Jung Seo, Jonathan P. Mochel, Xingyuan Cao. Nonlinear mixed–effects pharmacokinetic modeling of the novel COX–2 selective inhibitor vitacoxib in dogs [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2019, 42(5): 530–540.
- [36] Wang Jianzhong, Benjamin K. Schneider, Hongzhi Xiao, Jicheng Qiu, Xiaohui Gong, Yeon–Jung Seo, Jing Li, Jonathan P. Mochel, Xingyuan Cao. Non–Linear Mixed–Effects Pharmacokinetic

Modeling of the Novel COX–2 Selective Inhibitor Vitacoxib in Cats [J]. Frontiers in Veterinary Science, 2020, 7(654).

- [37] Wang Jianzhong, Benjamin K. Schneider, Jiao Xue, Pan Sun, Jicheng Qiu, Jonathan P. Mochel, Xingyuan Cao. Pharmacokinetic Modeling of Ceftiofur Sodium Using Non–linear Mixed–Effects in Healthy Beagle Dogs [J]. Frontiers in Veterinary Science, 2019, 6(363).

(编辑:陈希)