DOI:10.16016/j.2097-0927.202206052

多西他赛用于实体瘤患者的群体药代动力学研究

奚 鑫[1],董育珠[1],赵成龙[2],杨 佳[1],李文军[1],杜 倩[1],刘松青[1] 401120 重庆,重庆医科大学附属第三医院药剂科[1];450000 郑州,河南省人民医院药学部[2]

[摘要] **目的** 探讨多西他赛(docetaxel,DTX)在实体肿瘤患者中的药代动力学(pharmacokinetics,PK)特征和变异来源。**方法** 收集2018年1月1日至2020年12月31日在重庆医科大学附属第三医院乳甲外科、肿瘤科、胸外科与河南省人民医院乳甲外科、肿瘤科、妇产科两所医院6个科室374名患者的772份DTX血浆样本。采用液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS)测定DTX的血药浓度;应用非线性混合效应模型(nonlinear mixed-effects model, NONMEM)软件进行群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)数据分析;使用自举法和可视化预测检验(visual predictive check, VPC)进行模型的内部验证。**结果** 建立了DTX在实体肿瘤患者群体中一级消除的三房室PPK模型,DTX的血药浓度范围在3.53~2 491 ng/mL,中位数为175.5 ng/mL。白蛋白(albumin, ALB)是显著影响DTX清除率(clearance,*CL*)的协变量,肌酐(creatinine, CREA)是显著影响中央室与周边室2的房室清除率(Q_3)的协变量。模型估算的DTX的*CL*为57.2 L/h,周边室1的分布容积(V_2)为11.8 L,中央室与周边室1的房室清除率(Q_2)和中央室与周边室2的房室清除率(Q_3)分别为14.1 L/h和8.63 L/h。**结论** 在实体肿瘤患者群体中利用多中心数据建立三房室PPK模型,发现ALB是影响*CL*变异的主要因素,内部验证结果表明该模型稳定、可靠。

[关键词] 多西他赛;群体药代动力学;多中心;实体瘤

[中图法分类号] R181.35; R730.53; R979.11 [文献标志码] A

Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with solid tumors

XI Xin[1], DONG Yuzhu[1], ZHAO Chenglong[2], YANG Jia[1], LI Wenjun[1], DU Qian[1], LIU Songqing[1] [1]Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401120; [2]Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan Province, 450000, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the characteristics and the cause of variance of pharmacokinetics (PK) of docetaxel (DTX) in patients with solid tumors. **Methods** Between January 1 of 2018 and December 31 of 2020, 374 patients at two research centers—oncology, breast and thyroid surgery, thoracic surgery, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, and oncology, breast and thyroid surgery, obstetrics and gynecology, Henan Provincial People's Hospital—provided a total of 772 docetaxel plasma samples. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) was used to determine docetaxel plasma concentrations. Nonlinear mixed-effects model (NONMEM) software was used to establish the population phar macokinetics(PPK) model. Using bootstrap and visual predictive check(VPC) for internal validation of the model. **Results** The current study established a three-compartment PPK model with first-order elimination of docetaxel in patients with solid tumors. DTX blood concentrations ranged from 3.53 ng/mL to 2 491 ng/mL, with a median of 175.5 ng/mL. Albumin (ALB) was identified as a covariate significantly affecting the clearance(*CL*) of docetaxel, and creatinine(CREA) was a covariate significantly affecting Q_3. The model-estimated *CL*, V_2, Q_2, and Q_3 of docetaxel were 57.2 L/h, 11.8 L, 14.1 L/h, and

[基金项目] 重庆市渝中区基础研究与前沿探索项目(20190113)

[通信作者] 刘松青,E-mail:liusongqing@hospital.cqmu.edu.cn

杜 倩,E-mail:duqian@hospital.cqmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

8.63 L/h, respectively. **Conclusion** A three-compartment PPK model with multicenter data is established in patients with solid tumors. ALB is the main factor affecting *CL* variation. The internal validation results show that the model is stable and reliable.

[**Key words**] docetaxel; population pharmacokinetics; multicenter; solid tumors

Supported by the Project of Basic Research and Frontier Exploration of Chongqing Yuzhong District(20190113). Corresponding author:LIU Songqing, E-mail:liusongqing@hospital.cqmu.edu.cn; DU Qian, E-mail:duqian@hospital.cqmu.edu.cn

恶性肿瘤已成为威胁人类健康的公共卫生问题之一,根据国家癌症中心最新数据统计,每年恶性肿瘤发病人数约为392.8万人,我国恶性肿瘤的发病率和病死率位居全球中等偏上水平,肿瘤治疗负担也呈持续上升的趋势[1]。目前,手术治疗是大多数早期癌症患者的首选治疗方案,而化疗仍是终末期癌症患者的主要治疗手段之一[2-3]。

多西他赛(docetaxel,DTX)是一种半合成的第2代紫杉烷类抗肿瘤药物,通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管或微管蛋白系统发挥抗肿瘤作用。目前,多西他赛单药或与蒽环类、铂类等药物联合应用,广泛用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、头颈癌、卵巢癌、食管癌、子宫癌和前列腺癌[4-7]。

临床常通过体表面积(body surface area,BSA)计算DTX给药剂量,药品说明书推荐剂量通常为每三周给药一次,每次75 mg/m^2,但对于一些晚期或转移乳腺癌患者剂量可增加至100 mg/m^2,使用DTX期间发生严重不良反应的患者剂量可减少至60 mg/m^2。药代动力学(pharmacokinetics,PK)研究显示DTX在体内代谢过程复杂,DTX即使按照BSA计算给药,其在不同个体之间的清除率(clearance,CL)、药时曲线下面积(area under the curve,AUC)、毒性反应等仍然存在较大个体间差异。BRUNO等[8]证明DTX的*CL*是导致个体间差异的最重要的参数。BAKER等[9]对92名成年白种人肿瘤患者进行DTX的PK数据分析发现,DTX的*CL*差异可达7.6倍。同时,在美国和欧洲人群中开展的群体药动学研究发现,*CL*与α_1-酸性糖蛋白(α_1-acid glycoprotein,AAG)、年龄、BSA和肝功能有相关性[10]。另外,一项DTX的Ⅱ期临床试验表明,DTX的PK参数与疗效和不良反应具有明显相关性,第一疗程中DTX的*AUC*是肿瘤进展的重要预测指标,而DTX的*CL*减少50%,中性粒细胞减少伴发热的几率增加3倍[11]。在美国、欧洲和日本人群中进行的前瞻性群体药代动力学(population pharmacokinetics,PPK)研究也表明,不同人种对DTX血液毒性的易感性不同,DTX第一疗程的AUC是严重血液毒性不良反应的预测因素[10,12]。

DTX的PK变异与较多因素有关,包括人种、病理生理特征等,PK的变异也会产生疗效与安全性差异。然而,目前DTX的PPK特征在中国人群中的研究较少且多以单中心、小样本为主,鲜有多中心、较大样本量的PPK研究[13-15]。因此,本研究纳入2个不同中心的DTX血药浓度监测数据,建立一个多中心的PPK模型,进一步阐明DTX在中国人群中的PK特征和变异来源,为患者临床用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2018年1月1日至2020年12月31日,在重庆医科大学附属第三医院乳甲外科、肿瘤科、胸外科和河南省人民医院乳甲外科、肿瘤科、妇产科接受DTX化疗,并监测DTX血药浓度的374名实体瘤患者。本研究获重庆医科大学附属第三医院医学伦理委员会(2019年科伦审第5号)与河南省人民医院医学伦理委员会的批准(2020伦审第11号)。纳入标准:①年龄≥18岁;②具有细胞学或组织学证实的适合多西他赛化疗的实体瘤患者,化疗周期不限;③预计生存期≥6个月。排除标准:①对多西他赛及其赋形剂过敏者;②中性粒细胞绝对计数<1.5×10^9/L的患者;③严重肝功能损伤患者;④妊娠、哺乳期妇女;⑤患有精神性疾病或存在智力障碍,无法正常交流的患者。

1.2 研究方法

本研究为前瞻性、多中心研究,多西他赛的给药方案为75 mg/m^2,每3周1次,持续输注1~2 h。借鉴文献报道的采样策略,河南中心在滴注结束前10 min至滴注结束时和滴注结束后30~60 min内两个时间点采血[8,10-11];重庆中心在输注结束时、滴注开始后6~9 h、滴注开始后12 h三个时间点采血。采用EDTA抗凝采血管收集样本,样本收集完成后以3 000 r/min离心10 min,移液枪吸取上清血转移至EP管,将样本置于-80 ℃冰柜中保存、待测。

1.3 多西他赛血药浓度测定

重庆医科大学附属第三医院收集到的血样标本采用课题组前期优化并验证的液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS)方法测定DTX的血药浓度,标准曲线范围为1~500 ng/mL,线性相关系数>0.99。定量下限

为 1 ng/mL,准确度和精密度符合生物分析方法验证的限度要求。低、中、高 3 个浓度质控样品的日内和日间准确度范围为-4.6%~4.2%,日内和日间精密度均<7.0%。样品回收率为 86.9%~99.8%,低、高浓度质控样品的基质效应的相对标准误差分别为 4.5%和 5.3%。血浆样本在-80 ℃储存 3 个月,其稳定性均符合生物样本定量分析验证指导原则的标准[16]。河南省人民医院收集到的血样标本使用 Mycare 的多西他赛检测试剂盒测定 DTX 的血药浓度[17]。

1.4 数据分析

采用搭建在 Mas-studio 操作平台的非线性混合效应模型软件(nonlinear mixed-effects model, NONMEM)进行群体药动学模型建立与验证。采用个体间和残差变异交互作用的一阶条件估算法(first-order condition estimation with inter and intra-subject variability interactions,FOCE-I)进行参数估算。

1.5 PPK 模型的建立

通过对 DTX 的血药浓度数据分析,初步判定 DTX 的药动学特征。根据文献报道[18-20],选择一级消除的二室和三室模型分别进行拟合,通过目标函数值(objective function value, OFV)比较,选择拟合程度更佳的模型作为基础模型。在基础模型上,采用逐步法建立协变量模型,在第 1 轮向前纳入过程中,假设检验水平为 $\alpha=0.05$($df=1$),加入一个协变量后,使 OFV 值降低数超过 3.84 则保留。在第 2、3 轮向前纳入过程中,假设检验水平为 $\alpha=0.01$($df=1$),加入一个协变量后,使 OFV 值降低数超过 6.64,认为该协变量对该 PK 参数具有显著影响,对模型具有改善作用,保留下来,再建立全量模型。在全量模型的基础上进行逆向剔除,检验水平定为 $\alpha=0.001$,当剔除一个协变量后,若 OFV 值增加数超过 10.83,则认为该协变量对模型具有显著影响,在模型中予以保留,从而建立最终模型。采用自举法(bootstrap)和可视化预测检验(visual predictive check, VPC)进行内部验证,评价 PPK 最终模型的稳定性与预测性。

2 结果

2.1 患者人口学特征

共纳入 374 名患者,其中河南中心 334 名,重庆中心 40 名,收集到 772 份多西他赛血浆样本。纳入的患者人口学资料,见表 1。

表 1 患者人口学资料[例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

临床特征	总体(n=374)	河南省人民医院患者(n=334)	重庆医科大学附属第三医院患者(n=40)
性别			
男性	15(4.0)	0	15(37.5)
女性	359(96.0)	334(100.0)	25(62.5)
年龄/岁	51(47,57)	51(47,57)	56(48,65)
体质量/kg	60.0(55.0,65.0)	60.0(55.0,66.0)	59.0(54.2,63.0)
体质指数/kg·m^{-2}	23.8(22.0,26.0)	23.8(22.1,26.2)	22.8(21.1,24.2)
肌酐/μmol·L^{-1}	47.0(42.0,52.0)	46(41.0,49.0)	59.5(53.0,72.0)
白蛋白/g·L^{-1}	42.8(40.0,45.4)	42.4(39.8,45.0)	45.2(42.8,48.2)
AST/U·L^{-1}	23.8(18.5,31.9)	24.2(18.9,32.7)	20.0(17.0,28.0)
ALT/U·L^{-1}	23.8(16.2,38.2)	23.9(16.6,38.1)	23.0(16.0,39.0)
TBIL/μmol·L^{-1}	7.4(5.8,9.4)	7.4(5.8,9.3)	7.2(5.7,9.5)
WBC/10^9·L^{-1}	5.7(4.6,7.4)	5.8(4.6,7.5)	5.5(4.8,6.3)
血小板/10^9·L^{-1}	253.0(205.3,305.0)	256.0(206.0,306.0)	225.0(188.0,289.0)
血浆样本	772	660	112
肿瘤类别			
乳腺癌	314(84.0)	293(87.7)	21(52.5)
子宫内膜癌	28(7.5)	28(8.4)	0
非小细胞肺癌	13(3.5)	0	13(32.5)
卵巢癌	12(3.2)	12(3.6)	0
食管癌	6(1.6)	0	6(15.0)
输卵管癌	1(0.3)	1(0.3)	0

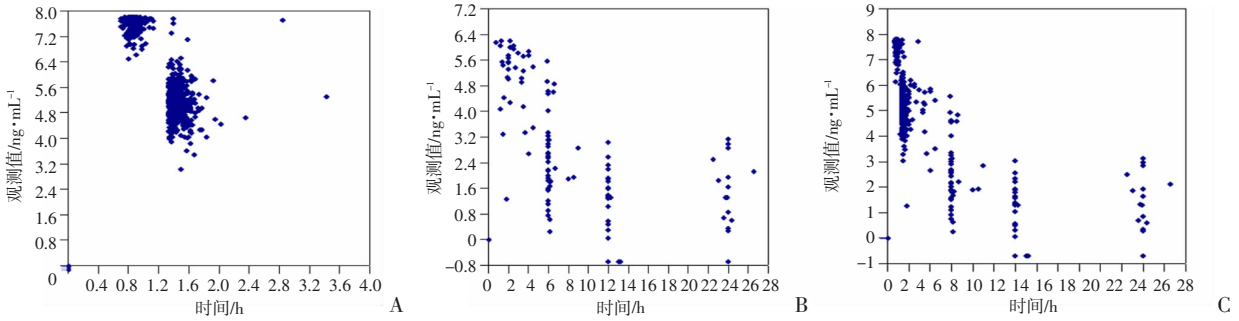
AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;WBC:白细胞

2.2　多西他赛在实体肿瘤患者血浆的 PK 特征

DTX 的血药浓度与时间散点图如图 1 所示。河南中心收集到 DTX 血药浓度在实体肿瘤患者中变异较大,滴注结束前 10 min 至滴注结束时(给药后 0.7~1.08 h)血药浓度范围为 656.4~2 491 ng/mL,滴注结束后 30~60 min 内(给药后 1.1~3.43 h)血药浓度范围为 32.45~2 378.2 ng/mL(图 1A)。重庆中心收集的样本在滴注结束时(0.75~5.83 h)患者血药浓度范围为 3.53~798 ng/mL,其中患者血药浓度在滴注开始后 12 h 内迅速降低(图 1B)。在滴注开始后 1~2 h 以内,两个中心的肿瘤患者 DTX 血药浓度范围基本保持一致,其中位数为 175.5 ng/mL,浓度范围是 3.53~2 491 ng/mL(图 1C)。

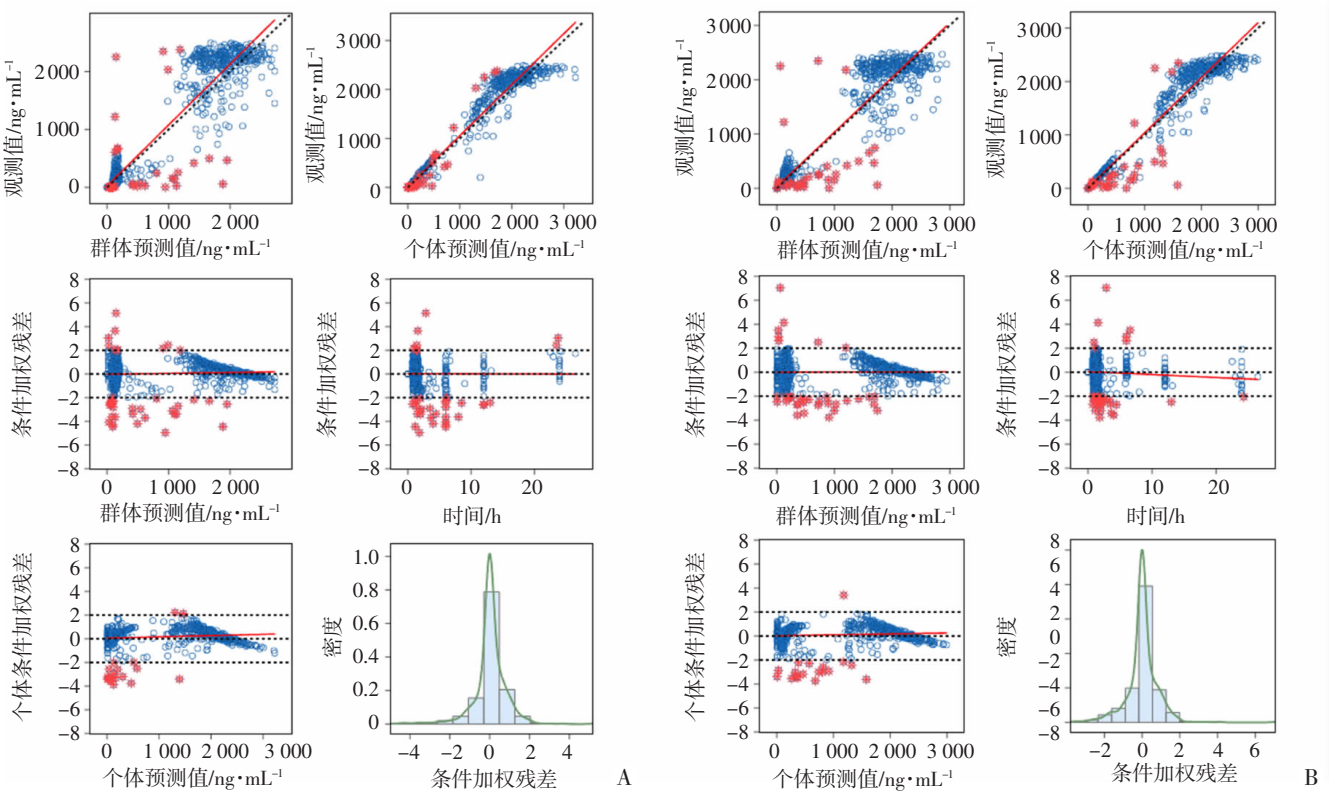
2.3　模型建立

2.3.1　基础模型　　一级消除的二室模型和三室模型均能拟合 374 名患者的血药浓度-时间数据。三室模型较二室模型具有更低的 OFV 值(8 646.267 *vs* 8 995.381)和赤池信息判断(Akaike's information criterion, AIC)值(8 664.267 *vs* 9 007.381),且三室模型的拟合结果优于二室模型(图 2)。因此,本研究最终选用一级消除的三室模型作为 DTX 在中国实体肿瘤患者群体的基础模型,DTX 的三室结构模型图,见图 3 所示。模型的具体筛选结果如表 2 所示。



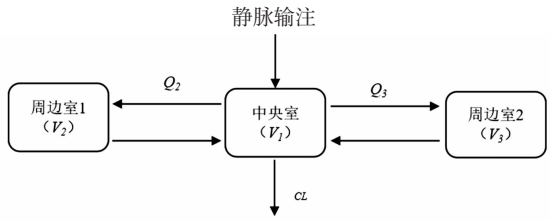
A:河南中心多西他赛浓度-时间散点图;B:重庆中心多西他赛浓度-时间散点图;C:两个中心多西他赛浓度-时间散点图
纵坐标:观测值取对数值

图 1　多西他赛血药浓度与时间散点图



A:二室模型的拟合优度图;B:三室模型的拟合优度图

图 2　多西他赛拟合优度图



V_1:中央室表观分布容积;V_2:周边室 1 表观分布容积;V_3:周边室 2 表观分布容积;CL:血浆清除率;Q_2:中央室与周边室 1 的房室间清除率;Q_3:中央室与周边室 2 的房室间清除率

图 3　多西他赛三室结构模型图

2.3.2　最终模型

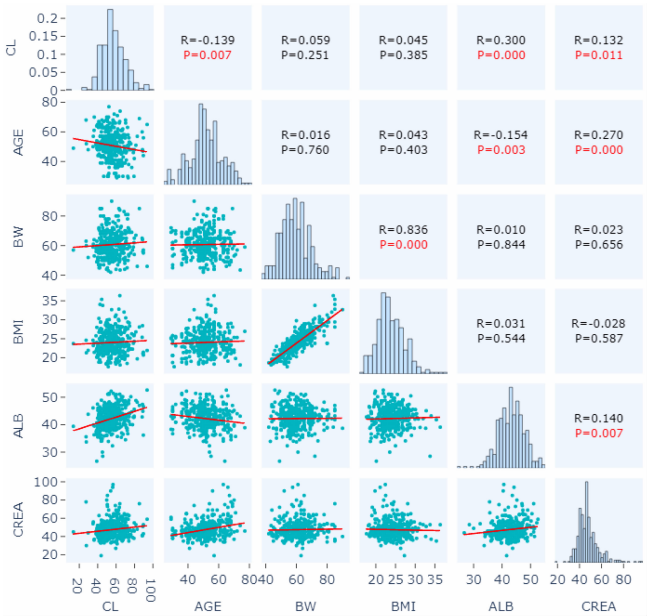
2.3.2.1　协变量初筛　　本研究通过绘制协变量诊断图对协变量进行初筛,结果如图 4~7 所示。研究发现与参数 CL 有显著相关性的协变量有 AGE、ALB、CREA(图 4),与参数 V_2 有显著相关性的协变量有 AGE、ALB、CREA(图 5),与参数 Q_3 有显著相关性的协变量有 ALB、CREA(图 6)。此外,协变量相关性的筛选图发现,AGE 和 ALB 有相关性,AGE 和 CREA 有相关性,ALB 和 CREA 有相关性(图 7)。

2.3.2.2　逐步法建立协变量模型和最终模型　　在基础模型的基础上,采用逐步法逐一评估各协变量对 CL、V_2 和 Q_3 三个参数的影响。研究发现经过 3 轮正向筛选过程,将 ALB 加在 CL 和 CREA 加在 Q_3 上时,基础模型的 OFV 下降最多。而在逆向剔除过程中,分别将 ALB 对 CL 的影响和 CREA 对 Q_3 的影响在模型中予以剔除,模型的 OFV 分别上升 43.377 和 13.498($P<0.001$)。表 3 详细记录了正向筛查和逆向剔除的过程。

表 2　多西他赛基础模型结果{估计值[RSE(%)]}

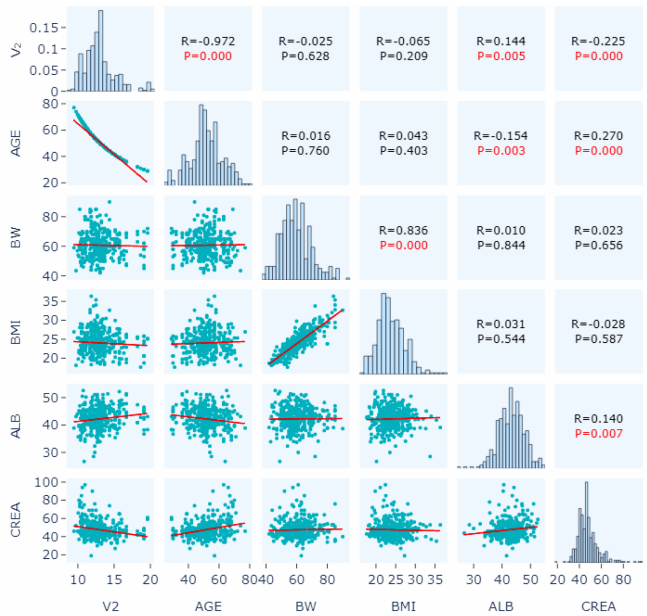
药动学参数	二室模型	三室模型
CL(L/h)=$\theta_{CL}\times\exp(\eta_{CL})$	36.8 (0.0)	54 (3.0)
V_1(L)=$\theta_{V1}\times\exp(\eta_{V1})$	8.25 (0.6)	6.16 FIX
Q_2(L/h)=$\theta_{Q2}\times\exp(\eta_{Q2})$	42.0 (0.0)	14.0 (3.9)
V_2(L)=$\theta_{V2}\times\exp(\eta_{V2})$	243 (0.1)	11.8 (9.7)
Q_3(L/h)=$\theta_{Q3}\times\exp(\eta_{Q3})$	_	10.8 (10.4)
V_3(L)=$\theta_{V3}\times\exp(\eta_{V3})$	_	660 FIX
个体间差异		
ω_{CL2}	0.689(31.6)	0.265 (13.4)
ω_{V12}	0 FIX	0 FIX
ω_{Q22}	0 FIX	0 FIX
ω_{V22}	0.465(0.3)	0.513 (18.4)
ω_{Q32}	_	0.648 (15.8)
ω_{V32}	_	0 FIX
残差变异		
	Y=F×(1+ε)	Y=F×(1+ε_1)
σ_1^2	0.251 (0.2)	0.272 (6.2)
AIC	9007.381	8664.267
OFV	8995.381	8646.267

V_1:中央室表观分布容积;V_2:周边室 1 表观分布容积;V_3:周边室 2 表观分布容积;CL:血浆清除率;Q_2:中央室与周边室 1 的房室间清除率;Q_3:中央室与周边室 2 的房室间清除率;AIC:赤池信息判断;OFV:目标函数值;RSE:相对标准误差;FIX:表示该参数值被固定



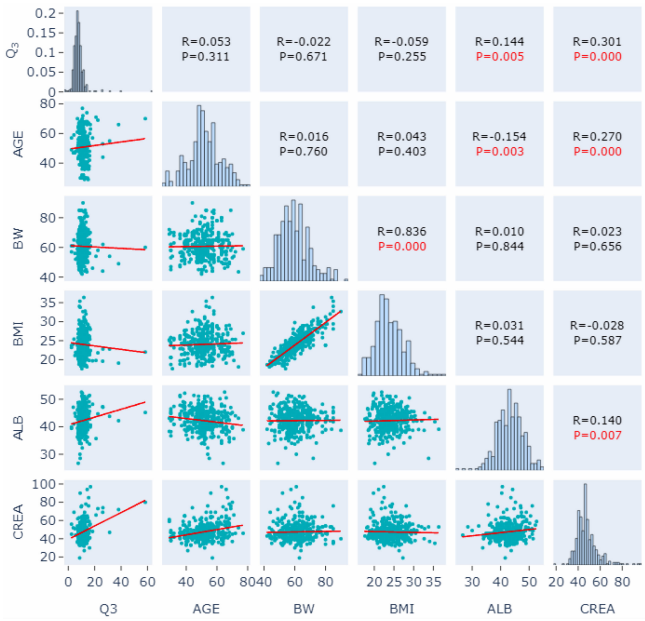
AGE:年龄;BW:体质量;BMI:体质指数;ALB:白蛋白;CREA:血肌酐;CL:清除率

图 4　经验性贝叶斯法估算的 CL 与各协变量的散点图



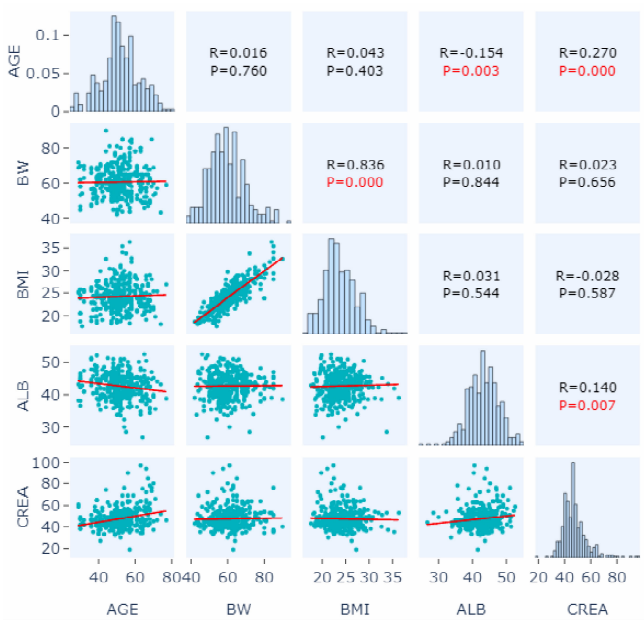
AGE:年龄;BW:体质量;BMI:体质指数;ALB:白蛋白;CREA:血肌酐;V_2:周边室 1 分布容积

图 5　经验性贝叶斯法估算的 V_2 与各协变量的散点图



BW:体质量;BMI:体质指数;ALB:白蛋白;CREA:血肌酐;AGE:年龄;Q_3:中央室与周边室 2 的房室间清除率

图 6 经验性贝叶斯法估算 Q_3 与各协变量的散点图



BW:体质量;BMI:体质指数;ALB:白蛋白;CREA:血肌酐;AGE:年龄

图 7 各协变量之间的相关性散点图

表 3 协变量向前纳入和逆向剔除的筛选过程

模型	模型描述	OFV	ΔOFV	*P*
第 1 轮向前纳入筛选(ΔOFV >3.84)				
模型 1	基础模型	8646.267		
模型 2	在模型 1 中的 *CL* 上加上 AGE	8636.888	−7.782	
模型 3	在模型 1 中的 *CL* 上加 ALB	8599.057	−47.210	0.05
模型 4	在模型 1 中的 *CL* 上加上 CREA	8634.599	−11.668	
模型 5	在模型 1 中的 V_2 上加上 AGE	8641.618	−4.649	
模型 6	在模型 1 中的 V_2 上加上 ALB	8643.790	−2.477	剔除
模型 7	在模型 1 中的 V_2 上加上 CREA	8640.413	−5.854	
模型 8	在模型 1 中的 Q_3 上加上 ALB	8632.101	−14.166	
模型 9	在模型 1 中的 Q_3 上加上 CREA	8631.762	−14.505	
第 2 轮向前纳入筛选(ΔOFV >6.64)				
模型 10	在模型 3 中的 V_2 上加上 AGE	8597.129	−1.928	
模型 11	在模型 3 中的 V_2 上加上 CREA	8597.168	−1.889	
模型 12	在模型 3 中的 Q_3 上加上 ALB	8599.007	−0.05	
模型 13	在模型 3 中的 Q_3 上加上 CREA	8585.559	−13.498	0.01
第 3 轮向前纳入筛选(ΔOFV >6.64)				
模型 14	在模型 13 中的 V_2 上加上 AGE	8582.571	−2.988	
模型 15	在模型 13 中的 V_2 上加上 CREA	8585.361	−0.198	
在模型 13 基础上进行逆向剔除(ΔOFV >10.83)				
模型 16	在模型 13 中剔除 ALB 对 *CL* 的影响	8628.936	43.377	0.001
模型 17	在模型 13 中剔除 CREA 对 Q_3 的影响	8599.057	13.498	0.001

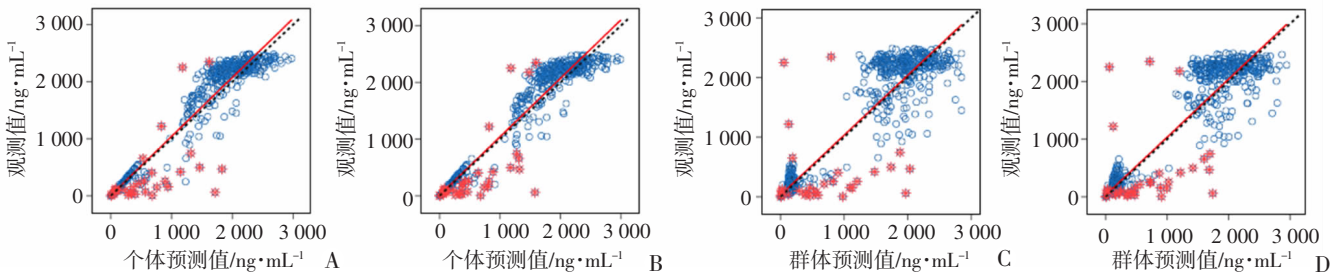
OFV:目标函数值;*CL*:清除率;ALB:白蛋白;V_2:周边室 1 表观分布容积;CREA:肌酐;Q_3:中央室与周边室 2 的房室间清除率

2.4　基于预测和残差的模型诊断

通过对比多西他赛基础模型和最终模型的拟合优度图(图 8)。基础模型和最终模型中 DTX 血药浓度的个体预测值(individual prediction concentration, IPRED)的趋势线与参考线重合度均较高,表明二者 IPRED 与 DV 的拟合较优。最终模型 DTX 血药浓度群体预测值(population prediction concentration, PRED)的拟合优度较基础模型有所提高。大部分条件加权残差(conditions of weighted residuals, CWRES)在整个 PRED 范围内,对称分布于-2~+2 范围内,且 CWRES 趋势线随 PRED 的增加呈水平分布(图 9)。个体条件加权残差-个体预测浓度(CIWRES-IPRED)散点图提示,在整个个体预测值范围内,趋势线呈水平分布。CWRES 直方图基本服从以 0 为中心的单峰正态分布,尽管 CWRES 随时间大部分对称分布于-2~+2 范围内,但是 10 h 后的残差呈明显的趋势性变化。

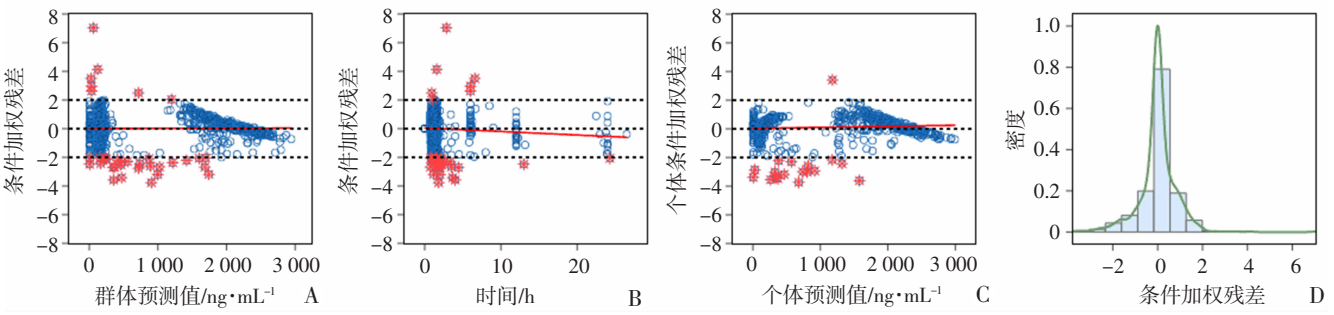
2.5　模型验证

最终模型中各 PK 参数估算值以及个体间变异和残差变异的结果如表 4 所示。利用 1 000 次 bootstrap 对最终模型进行验证,共成功运行 713 次,模型稳健率为 71.3%,最终模型的主要 PK 参数 CL、V_2、Q_2 和 Q_3 估算值,个体间变异以及残差变异估算值均落在 bootstrap 参数结果的 95%置信区间内。VPC 结果显示(图 10),在给药 24 h 以内,高体质量组的观测组数据中位数、第 5 和第 95 百分位均在模拟数据的相应预测区间内(图 10C)。在低体质量组多西他赛观测数据中,中位数和第 5 百分位数附近观测数据较好落在相应的预测区间内,而在第 95 百分数附近分布差异较大(图 10A)。同样,在中体质量组多西他赛观测数据中,观测数据仅在第 5 百分数附近略偏离模拟数据的预测区间(图 10B)。



A:基础模型观测值-个体预测值散点图;B:最终模型观测值-个体预测值散点图;C:基础模型观测值-群体预测值散点图;D:最终模型观测值-群体预测值散点图　虚线:示参考线(y=x)　红色实线:示参数的趋势线　红色点:示多西他赛药物浓度的离群值

图 8　多西他赛模型拟合优度图



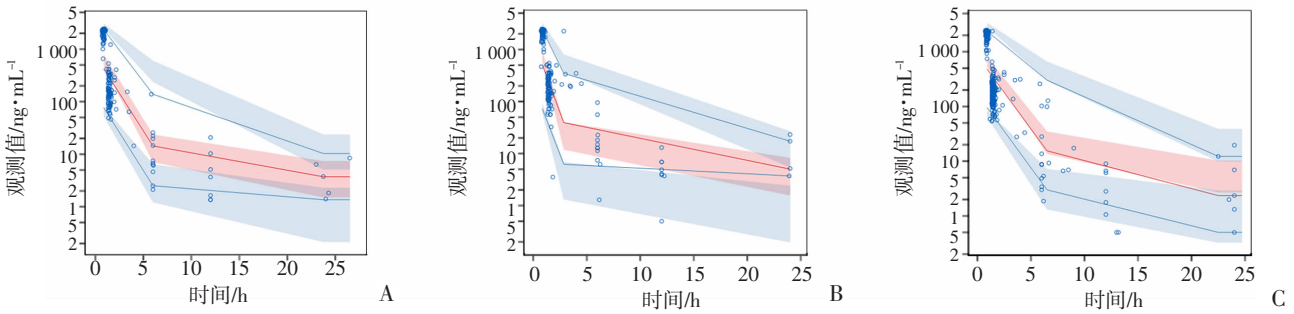
A:条件加权残差-群体预测浓度散点图;B:条件加权残差-时间散点图;C:个体条件加权残差-个体预测浓度散点图;D:条件加权残差概率密度图　虚线:示参考线(y=0)　红色实线:示参数的趋势线　红色点:示多西他赛药物浓度的离群值

图 9　多西他赛残差诊断图

表 4 多西他赛最终模型的参数估计和自举法结果

药动学参数	最终模型	自举法的结果	
	估计值[RSE(%)]	估计值(M)	95%*CI*
$CL(L/h)=\theta_{CL}\times\exp(\eta_{CL})\times(ALB/42.8)^{\theta ALB}$	57.20(2.30)	57.20(57.10)	53.6~60.4
$V_1(L)=\theta_{V1}\times\exp(\eta_{V1})$	6.16(-)	6.16(6.16)	6.16~6.16
$Q_2(L/h)=\theta_{Q2}\times\exp(\eta_{Q2})$	14.10(3.80)	14.10(14.10)	13.2~15.1
$V_2(L)=\theta_{V2}\times\exp(\eta_{V2})$	11.80(7.70)	11.80(11.80)	9.93~14.5
$Q_3(L/h)=\theta_{Q3}\times\exp(\eta_{Q3})\times(CREA/47)^{\theta CREA}$	8.63(6.70)	8.63(8.49)	5.92~11.34
$V_3(L)=\theta_{V3}\times\exp(\eta_{V3})$	660.00(-)	660.00(660)	660~660
θ_{ALB-CL}	1.17(16.70)	1.17(1.17)	0.73~1.64
$\theta_{CREA-Q3}$	1.60(1.10)	1.60(1.65)	1.05~2.81
个体间差异			
ω_{CL}^2	0.24(12.80)	0.06(0.06)	0.03~0.10
ω_{V1}^2	0.48(15.10)	0.23(0.22)	0.04~0.40
ω_{Q3}^2	0.71(12.50)	0.51(0.50)	0.24~0.77
残差变异			
σ_{12}	0.27(6.30)	0.07(0.07)	0.05~0.09

V_1: 中央室表观分布容积; V_2:周边室 1 表观分布容积;V_3:周边室 2 表观分布容积;CL:血浆清除率;Q_2:中央室与周边室 1 的房室间清除率;Q_3:中央室与周边室 2 的房室间清除率;ALB:白蛋白;CREA:肌酐;RSE: 相对标准误差



A:低体质量组(<55 kg);B:中体质量组(55~65 kg);C:高体质量组(>65 kg) 纵坐标:观测值取对数值

图 10 低体质量组、中体质量组和高体质量组的最终模型可视化预测检验

3 讨论

既往文献曾报道 DTX 的 PPK 模型,包括一级消除的二室模型[19-20]、一级消除的三室模型[8,11,18,21]以及四房室模型[22],本研究应用 NONMEM 软件,建立了一个稳定、可靠的三房室 DTX 群体药动学模型,进一步阐明了 DTX 在中国实体肿瘤患者群体中的 PK 参数和变异程度。本研究最终模型估算 PK 参数变异的 RSE 均小于 30%,表明模型估算的 PK 参数值可靠,Bootstrap 验证结果和 VPC 结果表明本研究纳入的浓度-时间数据建立的 PPK 模型稳定可靠,模型预测性能好。本研究建立的模型估算出 DTX 的 CL、V_1、V_2 和 V_3 分别为 57.2 L/h、6.16 L 、11.8 L 和 660 L,与文献报道的多西他赛 CL、V_1、V_2、V_3 的群体典型值 28.3~60 L/h、5.77~80.7 L、8.68~101 L、243~2 140 L 保持一致[8,11,18-22]。

一项利用 PPK 模型估算 DTX 清除率的最优采样策略的研究表明,在滴注结束前和输注结束后 6 h 两个时间点采集多西他赛血浆样本对 CL 的估算精密度最高[20]。本研究采样时间点包含上述优化采样策略中的两个采样点,同时为了准确估算 DTX 向周边室的转运过程,研究也纳入了滴注结束后 30 ~60 min 的血浆样本,使研究结果能好的体现 DTX 的体内分布情况。

本研究在协变量初筛过程中发现 ALB 和年龄是影响 CL 的显著因素,年龄和 CREA 是影响 V_2 的显著因素,但均在逆向剔除过程中被剔除。本研究发现 CREA 是影响 Q_3 的显著协变量。由于 ALB 和年龄存在相关性,因此在协变量筛选过程中,未同时考察两者对 CL 的影响,这可能导致最终模型只发现 ALB 是影响 CL 的显著协变量。目前文献报道年龄、BSA、AAG、肝功能(包括碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨

酸氨基转移酶、胆红素、总蛋白、ALB)是影响 DTX 的 *CL* 显著变化的协变量[8,11]。日本两项 DTX 的 PPK 研究探讨了不同程度受损的肝功能与多西他赛 PK 参数之间的关系,发现与肝功能正常的患者相比,轻度和中度肝损伤患者的 *CL* 分别减少了 22%和 38%~49%,该研究进一步表明肝功能对 *CL* 的变化有显著的影响[18,22],这与本研究结果不尽一致,后续还需其他大样本、多中心研究进一步证实。

本研究存在一定局限性:第一,本研究中两个中心的 DTX 血药浓度测定方法不一致,可能会对结果造成一定偏倚,但已有研究表明 LC-MS/MS 法和基于 Mycare 的多西他赛检测试剂盒的纳米增强免疫比浊法测定的多西他赛血药浓度具有较好相关性和一致性[24]。第二,本研究纳入的妇科肿瘤患者居多,致使纳入人群存在性别偏倚,但研究结果未发现性别对 DTX 的清除率有影响,这与 BAKER 等的研究结果一致[9];第三,既往有研究报道肝药酶 CYP3A5 和药物外排转运蛋白(ABCB1)基因多态性对多西他赛 PK 变化存在一定影响[25-26],但本研究未纳入基因多态性相关协变量,未评估基因差异对 DTX 的 PK 参数变化的影响。

综上所述,本研究在中国实体肿瘤患者群体中利用多中心数据建立三房室 PPK 模型,其结果外推性优于单中心数据,在今后的研究中可利用外部验证进一步验证模型的适用性,为临床合理使用多西他赛提供理论依据。

参考文献:

[1] 郑荣寿,孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019(1): 19-28.
ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, *et al*. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019(1): 19-28.

[2] STROTHER R M, SWEENEY C. Lessons learned from development of docetaxel[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4(7): 1007-1019. DOI: 10.1517/17425255.4.7.1007.

[3] 吴萍, 邹素兰, 倪雪峰. 多西他赛药物基因组学研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2486-2488, 2491. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.24.037.
WU P, ZOU S L, NI X F. Advances in pharmaconenomic studies of duoxetacel[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2015, 31(24): 2486-2488, 2491. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.24.037.

[4] 乳腺癌中紫杉类药物临床应用专家共识专家委员会. 乳腺癌中紫杉类药物临床应用专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(3): 31-40. DOI: 10.12037/YXQY.2020.03-06.
Expert Group on the Clinical Practice of Taxanes for the Treatment of Breast Cancer. Expert consensus on the clinical practice of taxanes for the treatment of breast cancer[J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2020, 12(3): 31-40. DOI: 10.12037/YXQY.2020.03-06.

[5] DE WEGER V A, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H M. Cellular and clinical pharmacology of the taxanes docetaxel and paclitaxel: a review[J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(5): 488-494. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000093.

[6] FULTON B, SPENCER C M. Docetaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of metastatic breast cancer[J]. Drugs, 1996, 51(6): 1075-1092. DOI: 10.2165/00003495-199651060-00011.

[7] HAMBERG P, MATHIJSSEN R H, DE BRUIJN P, *et al*. Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(2): 365-371. DOI: 10.1007/s00280-014-2655-x.

[8] BRUNO R, VIVIER N, VERGNIOL J C, *et al*. A population pharmacokinetic model for docetaxel (taxotere): model building and validation[J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1996, 24(2): 153-172. DOI: 10.1007/BF02353487.

[9] BAKER S D, VERWEIJ J, CUSATIS G A, *et al*. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination[J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 85(2): 155-163. DOI: 10.1038/clpt.2008.95.

[10] KENMOTSU H, TANIGAWARA Y. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: why the Japanese dose differs from the Western dose[J]. Cancer Sci, 2015, 106(5): 497-504. DOI: 10.1111/cas.12647.

[11] BRUNO R, HILLE D, RIVA A, *et al*. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(1): 187-196. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.187.

[12] 傅昌芳, 储宣宁, 张蕾, 等. 多西他赛血液学毒性人群间差异研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1171-1174. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.033.
FU C F, CHU X N, ZHANG L, *et al*. Advances in studies on differences in hematologic toxicity of docetaxel populations[J]. Acta Univ Med Anhui, 2021, 56(7): 1171-1174. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.033.

[13] 张国伟,潘群雄,庄权权,等. 通过非线性混合效应模型法建立多西他赛的群体药动学模型[J]. 世界临床药物, 2012,33(12): 734-738.
ZHANG G W, PAN Q X, ZHUANG Q Q, *et al*. Population

pharmacokinetics model of docetaxel by nonlinear mixed effect model[J]. World Clini Drugs, 2012,33(12): 734-738.

[14] MA Y, LIN Q, YANG Y, *et al*. Clinical pharmacokinetics and drug exposure-toxicity correlation study of docetaxel based chemotherapy in Chinese head and neck cancer patients[J]. Ann Transl Med. 2020 Mar;8(5): 236. doi: 10.21037/atm.2020.01.76.

[15] 程金泉. 基于药物基因多态性的多西他赛治疗乳腺癌患者的群体药代动力学模型研究[D]. 蚌埠医学院,2020.
CHENG J Q. Study on population pharmacokinetic model of docetaxel given to breast cancer patients based on drug gene polymorphism [D]. Bengbu: Bengbu Medical College. 2020.

[16] YANG J, LI X G, LI W J, *et al*. An improved LC-MS/MS method for determination of docetaxel and its application to population pharmacokinetic study in Chinese cancer patients [J]. Biomed Chromatogr, 2020, 34(8): e4857. DOI: 10.1002/bmc.4857.

[17] CLINE D J, ZHANG H X, LUNDELL G D, *et al*. An automated nanoparticle-based homogeneous immunoassay for determining docetaxel concentrations in plasma [J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(6): 803-808. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31829617ea.

[18] MINAMI H, KAWADA K, SASAKI Y, *et al*. Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice[J]. Cancer Sci, 2009, 100(1): 144-149. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.00992.x.

[19] SLAVIERO K A, CLARKE S J, MCLACHLAN A J, *et al*. Population pharmacokinetics of weekly docetaxel in patients with advanced cancer[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(1): 44-53. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01956.x.

[20] ONOUE H, YANO I, TANAKA A, *et al*. Significant effect of age on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by using the population modeling approach[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(6): 703-710. DOI: 10.1007/s00228-016-2031-3.

[21] KOOLEN S L W, OOSTENDORP R L, BEIJNEN J H, *et al*. Population pharmacokinetics of intravenously and orally administered docetaxel with or without co-administration of ritonavir in patients with advanced cancer[J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 69(5): 465-474. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03621.x.

[22] HOOKER A C, TEN TIJE A J, CARDUCCI M A, *et al*. Population pharmacokinetic model for docetaxel in patients with varying degrees of liver function: incorporating cytochrome P4503A activity measurements[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(1): 111-118. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100476.

[23] BAILLE P, BRUNO R, SCHELLENS J H, *et al*. Optimal sampling strategies for bayesian estimation of docetaxel (taxotere) clearance [J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(9): 1535-1538.

[24] 耿春梅. 液质联用和免疫比浊法测定三种抗肿瘤药物血浓度相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
GENG C M. Correlationship between LC-MS/MS and immuno turbidimetry methods for the determination of three anti neoplastic in patients plasma[D]. Jinan: Shandong University, 2017.

[25] BOSCH T M, HUITEMA A D R, DOODEMAN V D, *et al*. Pharmacogenetic screening of CYP3A and $ABCB_1$ in relation to population pharmacokinetics of docetaxel[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19): 5786-5793. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2649.

[26] 赵苏, 杨婉花. CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性对多西他赛药动学和药效学影响的研究进展[J]. 世界临床药物, 2015, 36(9): 640-644. DOI: 10.13683/j.wph.2015.09.015.
ZHAO S, YANG W H. Affect of *CYP3A4*, *CYP3A5* gene polymorphisms on docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. World Clin Drugs, 2015, 36(9): 640-644. DOI: 10.13683/j.wph.2015.09.015.

(**收稿**:2022-06-09;**修回**:2022-08-01)

(编辑 张 维)