恶性肿瘤患者多西他赛群体药动学模型的建立及验证Δ

王君萍[1*]，吴正宇[1]，娄志霞[2]，姚　媛[1]，吴婷婷[1]，胡宗涛[2#]（1.中国科学院合肥肿瘤医院药学中心，合肥　230031；2.中国科学院合肥肿瘤医院腹部肿瘤中心，合肥　230031）

中图分类号　R979.1；R969.1　　**文献标志码**　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2261-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.17

摘　要　目的　建立多西他赛在恶性肿瘤患者中的群体药动学模型并进行验证。**方法**　回顾性收集我院2019年6月—2021年12月收治的接受含多西他赛化疗方案治疗的恶性肿瘤患者的临床资料，结合其血药浓度检测结果，利用非线性混合效应模型法，以三室模型为基础，采用“向前纳入、向后剔除”法筛选对清除率（CL）有影响的协变量（年龄、体质量、身高、体表面积、卡氏评分、总蛋白、白蛋白、总胆红素、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、血清肌酐），建立多西他赛群体药动学模型，并进行拟合优度诊断、Bootstrap内部验证。**结果**　共纳入132例恶性肿瘤患者化疗期间的264个血药浓度实测值。对多西他赛CL有显著影响的协变量为血清肌酐、总胆红素（$P<0.01$）；Bootstrap分析的结果（参数中位值及95%置信区间）与所建模型的预测结果接近；最终模型估算出多西他赛CL的群体典型值为37.82 L/h。**结论**　成功建立了恶性肿瘤患者多西他赛的群体药动学模型，可用于临床个体化给药方案的制订和优化。

关键词　多西他赛；血药浓度；群体药动学模型；恶性肿瘤

Establishment and validation of population pharmacokinetic model of docetaxel in malignant tumor patients

WANG Junping[1], WU Zhengyu[1], LOU Zhixia[2], YAO Yuan[1], WU Tingting[1], HU Zongtao[2] (1. Center of Pharmacy, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China; 2. Abdominal Oncology Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish and validate a population pharmacokinetic model of docetaxel in malignant tumor patients. **METHODS** The clinical data of malignant tumor patients treated with chemotherapy regimen containing docetaxel in our hospital from June 2019 to December 2021 were retrospectively collected. According to the results of blood concentration detection, based on the three-compartment model the nonlinear mixed effect model (NONMEM) was used; covariates (age, weight, height, body surface area, Karnofsky performance scale, total protein, albumin, total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and serum creatinine) affecting clearance (CL) were screened by “forward inclusion and backward exclusion”; the population pharmacokinetic model of docetaxel was established. The model was tested for goodness-of-fit diagnosis and internal validation by Bootstrap. **RESULTS** A total of 264 measured blood concentrations of 132 patients with malignant tumors during chemotherapy were included. The covariates that had significant effect on CL of docetaxel were serum creatinine and total bilirubin ($P<0.01$). The results of Bootstrap analysis (parameter median values and 95% confidence intervals) were close to predict results of the established model; the final model estimated that the population typical value of docetaxel CL was 37.82 L/h. **CONCLUSIONS** The population pharmacokinetic model of docetaxel in malignant tumor patients is established successfully, which can be used for the formulation and optimization of clinical individualized regimen.

KEYWORDS　docetaxel; blood concentration; population pharmacokinetic model; malignant tumor

多西他赛是学者在20世纪80年代合成紫杉醇时发现的半合成产物，较紫杉醇具有更强的微管蛋白结合能力，被广泛应用于局部晚期或转移性乳腺癌和非小细胞肺癌、激素难治性转移性前列腺癌、既往未接受过化疗的晚期胃腺癌（包括胃食管结合部腺癌）的临床治疗[1-2]。多西他赛的临床使用剂量主要通过患者的体表面积（body surface area，BSA）来设计[2]，但实践表明，该药的个体药动学参数差异较大且治疗窗狭窄，加之其药动学参数与疗效和毒性反应密切相关，使得其对不同患者的疗效和不良反应差异明显[3]。目前，国内外学者借助群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）模型，设定多西他赛血药浓度-时间曲线下面积（area under concentration-time curve，AUC）的范围为2.5～3.7 mg·h/L，

Δ**基金项目**　安徽省重点研究与开发计划项目（No.201904a0702-0104）

＊**第一作者**　副主任药师。研究方向：医院药学、临床药学。E-mail：w_junping1108@163.com

＃**通信作者**　副主任医师，硕士。研究方向：肿瘤放疗学。E-mail：huxuyan@163.com

并用以指导乳腺癌患者的临床治疗；同时临床实践显示，与基于BSA的用药剂量相比，以AUC指导多西他赛个体化用药的剂量偏差更小，患者毒性反应的发生风险更低[4－5]。然而，当学者们试图将这些PPK模型外推到其他地区肿瘤患者群体时，模型的可预测性往往不清楚，故有必要建立一种适宜于本地区肿瘤患者的PPK模型。基于此，本研究通过收集我院肿瘤患者应用多西他赛后的血药浓度数据（我院为省级肿瘤专科医院，样本数据具有地方代表性），建立该药的PPK模型，估算其清除率（clea-rance，CL）和表观分布容积（apparent distribution volume，V_d）等参数，初步探讨多西他赛血药浓度的影响因素，为临床个体化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本方案经我院医学伦理委员会审核通过，批件号为PJ-KY2022-010。本研究纳入标准包括：（1）经病理学检查确诊为恶性肿瘤且接受含多西他赛的3周化疗方案治疗；（2）预期生存期＞6个月；（3）卡氏评分（Karnofsky performance scale，KPS）＞70分；（4）化疗前血常规检查正常；（5）化疗前丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、血清肌酐（serum creatinine，Scr）均不高于3倍正常值上限；（6）无明显影响多西他赛体内药动学行为的联合用药（如环孢素、特非那定等）。排除标准包括：（1）合并相关指标明显异常且控制不佳的心血管疾病患者；（2）妊娠期和哺乳期妇女；（3）有明显多西他赛化疗禁忌证或因不能耐受而终止化疗者。

回顾性分析我院2019年6月－2021年12月收治的符合上述标准的肿瘤患者的临床资料，收集其年龄、身高、体质量、BSA、KPS、性别和化疗前AST、ALT、TBIL、总蛋白（total protein，TP）、白蛋白（albumin，ALB）、碱性磷酸酯酶、乳酸脱氢酶、Scr水平等指标。

1.2 多西他赛给药方案与血药浓度测定

1.2.1 给药方案 参照原发肿瘤的相关治疗指南推荐[6－9]，所有患者均接受以多西他赛为主的3周化疗方案。多西他赛注射液（江苏奥赛康药业股份有限公司，国药准字H20064301，规格0.5 mL∶20 mg）剂量为60～75 mg/m^2，静脉滴注1 h，每3周重复1次。

1.2.2 多西他赛血药浓度检测及数据收集 汇总患者使用多西他赛的具体剂量、滴注开始时间和结束时间等信息。患者外周血（2 mL）样品分别采集于多西他赛静脉滴注结束前10 min和滴注结束后60 min，经抗凝、离心后分离上层血浆，采用免疫比浊法以CS-600B型全自动生化仪、My Docetaxel多西他赛测定试剂盒（均购自江苏长星医疗科技有限公司）测定患者的多西他赛血药浓度。收集患者的血药浓度数据，用于后续研究。

1.3 PPK模型建立

采用NONMEM 7.5软件以非线性混合效应模型（nonlinear mixed effect model，NONMEM）法构建多西他赛的PPK模型，使用R语言V3.4软件进行数据的统计分析。

1.3.1 已有PPK模型验证 根据已报道的多西他赛PPK模型[10－14]，选择模型中的协变量（“1.1”项下年龄、身高等指标），对我院患者的数据进行模型验证。

1.3.2 结构模型构建 选取我院接受多西他赛化疗的患者的血药浓度数据，参考相关文献以三室模型为基础建模[10－11]。

1.3.3 固定效应模型构建 汇总患者年龄、体质量、身高、BSA、KPS、TP、ALB、TBIL、AST、ALT、碱性磷酸酯酶、乳酸脱氢酶、Scr等指标，参照张国伟等[14]建立的模型，采用“向前纳入、向后剔除”法筛选对CL有一定影响的协变量：在向前纳入的过程中，于加入某一固定效应因素后计算其目标函数值（objective function value，OFV）和目标函数变化值（ΔOFV，即前一模型OFV与后一模型OFA的差值），若ΔOFV（以绝对值判断，下同）＞3.84（P＜0.05），则将该因素加入模型；在纳入所有ΔOFV＞3.84的指标后，采用向后剔除法逐一剔除纳入的指标，若ΔOFV＞6.64（P＜0.01）时，认为对应因素有显著意义，予以保留，反之则剔除，获得最终回归模型。

1.3.4 随机效应模型构建 采用加和型模型、比例型模型、指数型模型，对个体间变异和个体内变异进行建模，以赤池信息量准则（Akaike information criterion，AIC）值最小的原则，选择拟合效果较好的随机效应模型[15]。

1.3.5 模型验证 采用Bootstrap法进行最终模型的验证，从原始数据集中重复随机抽样，生成一个重采样样本，该样本与原始样本大小一致。本研究生成了1 000个重采样样本，且最终模型与1 000个重采样样本重复拟合。将最终模型估计的参数预测值及95%置信区间与从Bootstrap法获得的参数中位值及95%置信区间进行比较，同时将实测值作为因变量，绘制因变量-群体预测值（dependent variable-predicted value，DV-PRED）、因变量-个体预测值（dependent variable-individual predicted value，DV-IPRED）拟合优度图和条件加权残差-预测值（conditional weighted residuals-predicted values，CWRES-PRED）诊断图，以评估预测偏差[15]。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入我院132例肿瘤患者化疗期间的264个血药浓度实测值。132例患者中，肺恶性肿瘤有16例，乳腺恶性肿瘤有31例，胃恶性肿瘤有8例，鼻咽恶性肿瘤有11例，贲门恶性肿瘤有13例，食管恶性肿瘤有28例，宫颈及卵巢恶性肿瘤有21例，其他肿瘤有4例。132例患者的基本资料见表1。

表1　132例患者的基本资料

指标	中位值(最小值～最大值)	指标	中位值(最小值～最大值)
年龄/岁	55.5(34.0～80.0)	TBIL/(μmol/L)	10.3(4.4～25.7)
体质量/kg	62.1(40.0～88.0)	AST/(U/L)	19(11～61)
身高/m	1.63(1.46～1.73)	ALT/(U/L)	17.5(6.0～82.0)
BSA/m^2	1.68(1.38～2.41)	碱性磷酸酯酶/(U/L)	76(32～202)
KPS/分	85(70～100)	乳酸脱氢酶/(U/L)	176.5(92.0～477.0)
TP/(g/L)	61.95(41.50～82.70)	Scr/(μmol/L)	63(40～153)
ALB/(g/L)	36.6(25.4～48.8)		

2.2　已报道模型的模拟结果

使用Onoue等[12]和张国伟等[14]建立的模型(下文简称模型1、模型2)对我院肿瘤患者多西他赛血药浓度监测数据进行预测,并将预测值与实测值进行比较[即以模型个体预测值为横坐标、因变量(实测值)为纵坐标绘制DV-IPRED拟合优度图],结果见图1(图中,位于对角线上的圆点表示预测值与实测值相同,下同)。由图1可知,所建模型的预测值与实测值差距较大,可能与受试患者不同种族或地区有关。可见,模型1、模型2无法用于预估本地区肿瘤患者多西他赛的临床剂量。

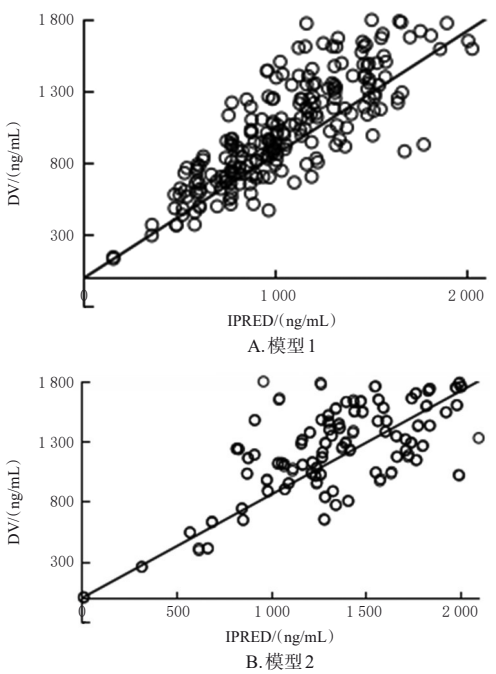


图1　已报道模型的模拟结果

2.3　固定效应模型的构建结果

采用“向前纳入、向后剔除”法考察对CL有一定影响的协变量,具体筛选流程见表2。由表2可知,Scr、TBIL对患者多西他赛的CL均有显著影响($P<0.01$),故将Scr、TBIL纳入最终模型。

2.4　随机效应模型的构建结果

本研究对个体间变异、个体内变异进行考察,结果显示,个体间变异采用指数型模型、个体内变异采用比例型模型的效果较好。随机效应模型如下:

$$\ln(CL_i)=\ln(CL')+\eta CL_i \cdots\cdots \text{公式(1)}$$

$$C_{ob}=C_p\times(1+\varepsilon_{ij}) \cdots\cdots \text{公式(2)}$$

表2　模型的筛选流程

模型编号	模型信息	ΔOFV	P
1	基础模型	0	
2	模型1+肝损伤对CL的影响	0.39	>0.05
3	模型1+性别对CL的影响	−0.25	>0.05
4	模型1+年龄对CL的影响	−0.01	>0.05
5	模型1+BSA对CL的影响	0.83	>0.05
6	模型1+Scr对CL的影响	6.90	<0.05
7	模型1+TP对CL的影响	0.89	>0.05
8	模型1+体质量对CL的影响	0.11	>0.05
9	模型1+TBIL对CL的影响	7.97	<0.05
10	模型6+TBIL对CL的影响	8.61	<0.05
11	模型10−Scr对CL的影响	−8.24	<0.01
12	模型10−TBIL对CL的影响	−7.43	<0.01

式中,CL_i为个体清除率;CL'为清除率的群体典型值;ηCL_i是均值为0、方差为ω^2的个体间变异;C_{ob}为实测值;C_p为某实测值对应的预测值,ε_{ij}是均数为0、方差为σ^2的个体内变异。

各参数的预测结果见表3。Bootstrap分析的结果与所建模型的模拟结果接近,说明模型较为稳定、可靠[15];最终估算得多西他赛的V为7.38 L,CL群体典型值为37.82 L/h。

表3　多西他赛最终模型PPK参数预测值及Bootstrap分析结果

参数	NONMEM法			Bootstrap法		
	预测值	变异度/%	95%置信区间	中位值	变异度/%	95%置信区间
CL/(L/h)	37.82	10.19	30.23,45.41	38.39	11.94	35.47,50.11
Scr/(μmol/L)	0.44	38.48	0.11,0.78	0.44	42.18	0.07,0.78
TBIL/(μmol/L)	−0.63	22.23	−0.91,0.35	−0.64	22.02	−0.90,0.37
CL_2/(L/h)	12.63	16.46	8.53,16.72	12.73	410.17	9.72,53.77
CL_3/(L/h)	30.30	17.54	19.83,40.77	24.67	34.46	7.60,29.88
V/L	7.38	23.63	3.95,10.81	7.38	0	7.38,7.38
V_2/L	5.61	28.64	2.44,8.77	6.19	12.58	4.98,7.26
V_3/L	911.97	15.30	637.21,1 186.74	859.95	11.28	696.21,1 040.64
个体间变异/%						
ω_{CL}	0.02	18.04	0.01,0.02	0.03	4.38	0.02,0.03
ω_{CL2}	2.81	9.79	2.27,3.35	3.47	5.37	3.11,3.84
ω_{CL3}	1.40	18.45	0.89,1.90	2.18	5.33	1.95,2.41
ω_V	1.12	4.93	1.01,1.22	1.30	12.37	0.98,1.61
ω_{V2}	0.09	32.67	0.03,0.15	0.13	6.65	0.11,0.15
ω_{V3}	0.38	7.99	0.32,0.44	0.30	6.38	0.26,0.33
个体内变异/%						
σ	0.35	8.18	0.30,0.41	0.34	11.23	0.29,0.41

CL:中央室清除率;Scr:患者Scr水平对CL的影响大小;TBIL:患者TBIL水平对CL的影响大小;CL_2:浅周边室清除率;CL_3:深周边室清除率;V:中央室分布容积;V_2:浅周边室分布容积;V_3:深周边室分布容积;ω_{CL}:CL的随机效应;ω_{CL2}:CL_2的随机效应;ω_{CL3}:CL_3的随机效应;ω_V:V的随机效应;ω_{V2}:V_2的随机效应;ω_{V3}:V_3的随机效应

2.5　最终模型的构建结果

采用“向前纳入、向后剔除”法得到CL的最终回归模型如下:

$$CL_j=CL\times(Scr/63)^{0.44}\times(TBIL/10.3)^{-0.63} \cdots \text{公式(3)}$$

式中,CL_j为个体清除率,CL为清除率的群体典型值;Scr为患者Scr水平,TBIL为患者TBIL水平,63与10.3分别为Scr和TBIL水平的中位值。根据上述最终

模型，使用NONMEM法估算得多西他赛CL的群体典型值为37.82 L/h。

2.6 模型的验证结果

由表2可知，Bootstrap法所获参数与原模型参数接近。通过所建最终模型计算得到个体预测值、群体预测值，并绘制DV-IPRED拟合优度图（图2）、DV-PRED拟合优度图（图3）和CWRES-PRED诊断图（图4）。由图2、图3可知，预测值均匀地分布在对角线的两侧；由图4可知，多数圆点集中在－2～2，提示拟合效果较好[15]。上述模型验证结果表明，所建模型稳定、可靠，且预测效果较好。

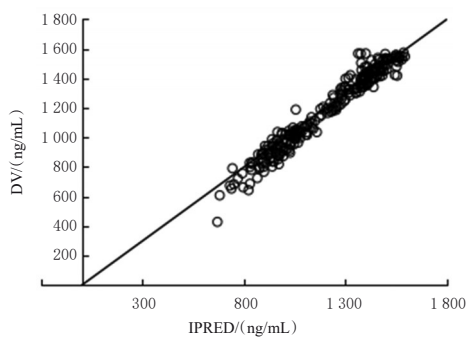


图2 DV-IPRED拟合优度图

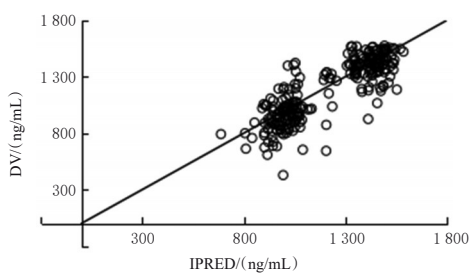


图3 DV-PRED拟合优度图

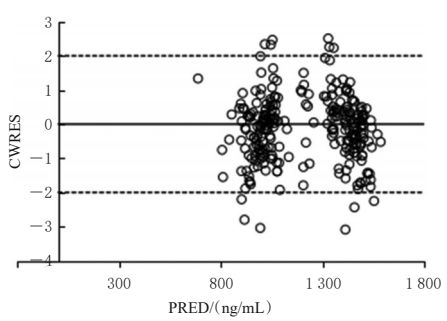


图4 CWRES-PRED诊断图

3 讨论

目前，国内多家医院开展了多西他赛血药浓度监测，并利用AUC来评估药物的疗效和安全性，但实践结果显示，在相同的给药剂量下，不同患者体内多西他赛AUC的个体差异可达7倍，CL的个体差异可达10倍[16－18]，这使得该药对不同患者的疗效或毒副作用差异巨大。血药浓度监测能够反映多西他赛暴露的个体差异[19]，且这种个体差异除与疗效和安全性有关外，可能还与部分药动学参数有关，尤其是AUC和CL[19－20]。PPK主要基于模型的方法来研究药物与机体的相互作用，可定量分析特定群体中血药浓度的影响因素，并能够利用散在临床数据将影响药物药动学行为的各种因素纳入考量，研究患者各参数的变异情况，以动态调整药物的剂量，从而实现个体化治疗[21－22]。NONMEM法是PPK研究的主流方法，能区别药动学参数的变异来源，可统一考察多个固定效应和随机效应，求得PPK参数；同时，其可通过反馈血药浓度来估算个体药动学参数，从而指导临床个体化给药。随着药动学及计算机技术的迅速发展，PPK已被广泛地用于临床治疗，成为个体化给药方案优化、治疗药物监测以及新药临床评价的重要手段[23]。考虑到CL是反映药物代谢特征的重要药动学参数，本研究通过NONMEM法成功建立了多西他赛的PPK模型，该模型充分描述了该药在本地区肿瘤患者群体中的药动学行为，并估算出多西他赛的CL群体典型值为37.82 L/h，与Bruno等[11]、Engels等[24]的研究结果接近。

有研究显示，多西他赛的代谢受患者年龄和肝肾功能的影响，药动学参数的差异与患者肝肾功能的受损程度有着直接的关系，患者ALT、TBIL水平升高可降低多西他赛的CL，从而引发严重的不良反应[25]。而本研究建立的PPK模型显示，患者年龄、性别等固定效应因素对多西他赛的CL均无显著影响，而Scr、TBIL水平与多西他赛的CL显著相关。相关研究表明，较高的TBIL和Scr水平可导致药物代谢减慢、CL降低、AUC增大、不良反应发生率升高[12,25]，本文结果与之基本一致。此外，有研究指出，多西他赛主要在肝脏内经细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）酶亚型3A4（CYP3A4）的作用与靶蛋白结合，70%以上的药物转化为无活性的代谢产物，通过胆汁和肠道中的P-糖蛋白转运后以粪便的形式排出体外，另有10%从尿液中排出，仅有少数以原型排出[26]；有文献证实，肝功能受损者多西他赛的CL低于肝功能正常者，导致这种差异的原因可能与肝脏CYP3A4代谢酶活性有关[27]。上述研究结果提示，临床使用多西他赛时需考虑患者的肝肾功能。

综上所述，本研究成功建立了针对本地区肿瘤患者的多西他赛PPK模型，该模型稳定，可较好地反映多西他赛在肿瘤患者中的PPK特征；同时，本研究结合影响多西他赛体内消除的主要因素（Scr、TBIL）初步估算出多西他赛CL群体典型值为37.82 L/h，为临床个体化给药方案的制订和优化提供了参考。但本研究存在以下不足：首先，本研究仅探讨了TBIL和Scr对多西他赛药动学参数的影响，加之这2个指标与疗效、安全性的具体机制及临床意义尚未阐明，故仍需进一步研究。其次，本研究为回顾性研究，并未对符合入组条件的患者进行肝药酶基因多态性检测，因此无法直接证实肝药酶基因多态性的影响。最后，由于本研究的样本量较小、采血点有限，因此需要进一步扩大样本量进行多中心研究，

开展多西他赛PPK和药效学研究，以获得更多真实可靠的数据，从而更加合理地指导临床用药。

参考文献

[1] 刘超然，付南思，马洁，等. 乳腺癌患者应用多西他赛血液学毒性影响因素分析[J]. 当代临床医刊，2022，35(3)：36-37.

[2] 中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会，胡夕春，罗志国，等. 中国紫杉类药物剂量密集化疗方案临床应用专家共识[J]. 中国癌症杂志，2019，29(11)：910-920.

[3] 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.

[4] HOR S Y，LEE S C，WONG C I，et al. PXR，CAR and HNF4alpha genotypes and their association with pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and doxorubicin in Asian patients[J]. Pharmacogenomics J，2008，8(2)：139-146.

[5] 张霓，田锋奇，贺宝霞. 乳腺癌患者多西他赛药时曲线下面积与中性粒细胞减少的相关性[J]. 肿瘤防治研究，2018，45(5)：285-288.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南：2020[M]. 北京：人民卫生出版社，2020：34-35.

[7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南：2020[M]. 北京：人民卫生出版社，2020：38-40.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)前列腺癌诊疗指南：2020[M]. 北京：人民卫生出版社，2020：24-25.

[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南：2020[M]. 北京：人民卫生出版社，2020：21-26.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] LAVIELLE M. Mixed effects models for the population approach：models，tasks，methods and tools[M]. Boca Raton：Chapman and Hall/CRC，2014：103-120，160-190.

[16] 顾海娟，倪美鑫，卫榕，等. 多西他赛治疗药物监测在晚期非小细胞肺癌化疗中的应用[J]. 药学与临床研究，2017，25(3)：253-256.

[17] 贾萌萌，张俊，左莉华，等. 胶乳增强免疫比浊法测定人血浆多西他赛浓度方法学评价及其临床应用[J]. 中国医院药学杂志，2016，36(24)：2184-2187.

[18] 毛英杰，王亚兰，张萱. 多西他赛用于三阴性乳腺癌的药代动力学及药效学研究[J]. 肿瘤基础与临床，2017，30(4)：319-322.

[19] CLINE D J，ZHANG H X，LUNDELL G D，et al. Development and evaluation of a nanoparticle-based immunoassay for determining paclitaxel concentrations on routine clinical analyzers[J]. Ther Drug Monit，2013，35(6)：809-815.

[20] ENGELS F K，LOOS W J，VAN DER BOL J M，et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing：a randomized pharmacokinetic study[J]. Clin Cancer Res，2011，17(2)：353-362.

[21] 张弼，单爱莲. 群体药代动力学模型建立[J]. 中国临床药理学杂志，2013，29(11)：803-806.

[22] 杨平，刘亚欧，时正媛，等. 万古霉素在重症监护患者的群体药代动力学模型建立与验证[J]. 中国临床药理学杂志，2018，34(6)：656-659.

[23] 黄洁华，王思怡，管宴萍，等. 群体药代动力学/药效学模型在抗肿瘤药物临床研究中的应用进展[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(22)：2930-2933，2947.

[24] ENGELS F K，LOOS W J，VAN DER BOL J M，et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing：a randomized pharmacokinetic study[J]. Clin Cancer Res，2011，17(2)：353-362.

[25] 宋艳莉，周冬仙. 多西紫杉醇药物浓度-时间曲线下面积给药方式在乳腺癌患者中的应用[J/OL]. 中华乳腺病杂志(电子版)，2017，11(3)：179-181[2022-04-25]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2017&filename=ZHRD201703015&uniplatform=NZKPT&v=Qlh3zZJBXGfcuC9VCi6oYAIQX2CpUx_HD5KwVPrSSSLO0XxP1YmGneokmGoBvRC4. DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.03.012.

[26] 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.

[27] SYN N L，WANG L Z，WONG A L，et al. Dose modifications in Asian cancer patients with hepatic dysfunction receiving weekly docetaxel：a prospective pharmacokinetic and safety study[J]. Cancer Sci，2016，107(2)：173-180.

（收稿日期：2022-05-10　修回日期：2022-08-18）

（编辑：张元媛）