

甲氨蝶呤延迟消除的急性淋巴细胞白血病患儿的群体药动学研究

程昱^a, 丘宏强^a, 林碧娟^a, 庄茜^a, 陈莹莹^b, 刘茂柏^{a*} (福建医科大学附属协和医院, a.药学部, b.小儿血液科, 福州 350001)

摘要: 目的 建立符合甲氨蝶呤延迟消除的急性淋巴细胞白血病患儿的群体药动学模型, 以定量探寻导致延迟消除的危险因素, 取得模型群体特征。方法 纳入 147 例甲氨蝶呤延迟消除的患儿, 收集不同时间共 606 个稀疏血药浓度数据和临床资料, 随机分成模型组和验证组。采用 NLME 软件进行模型拟合和群体参数的计算, 考察协变量对甲氨蝶呤药动学相关参数的影响。采用拟合优度、Bootstrap 内部验证及外部验证对最终模型进行评价。结果 最终模型采用二房室模型拟合, 患儿是否呕吐以及合并使用肾毒性药物显著影响外周室表现分布容积, 而碱化量显著影响中央室清除率, 水化量显著影响外周室清除率。中央室和外周室表现分布容积分别为 $51.16 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$ (RSE=3.87%) 和 $18.63 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$ (RSE=5.73%), 中央室和外周室清除率的群体典型值分别为 $9.62 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ (RSE=3.38%) 和 $0.75 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ (RSE=2.54%)。结论 所建立的甲氨蝶呤延迟消除的急性淋巴细胞白血病患儿的群体药动学模型, 可以较好地体现该特殊群体的群体特征。

关键词: 甲氨蝶呤; 儿童; 急性淋巴细胞白血病; 延迟消除; 群体药动学

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)05-0584-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.015

引用本文: 程昱, 丘宏强, 林碧娟, 等. 甲氨蝶呤延迟消除的急性淋巴细胞白血病患儿的群体药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 584-589.

Population Pharmacokinetics of Delayed Methotrexate Elimination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

CHENG Yu^a, QIU Hongqiang^a, LIN Bijuan^a, ZHUANG Qian^a, CHEN Yingying^b, LIU Maobo^{a*} (Fujian Medical University Union Hospital, a. Department of Pharmacy, b. Department of Pediatric Hematology, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the population pharmacokinetics of delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia, and to quantitatively explore the risk factors on delayed elimination for population characteristics. **METHODS** A total of 606 sparse plasma concentrations and clinical data from 147 cases of acute lymphoblastic leukemia children with delayed methotrexate were included and randomly divided into model group and verification group. Model fitting and population parameters were calculated by using NLME software. The effects of covariates on methotrexate pharmacokinetic parameters were examined. The final model was evaluated and verified by using goodness of fit, Bootstrapping, and external validation. **RESULTS** The final model was fitted by a two-compartment model. Vomiting and combined use of nephrotoxic drugs were significant covariates on the apparent volume of distribution of the peripheral compartment, while the amount of alkalization significantly affected the clearance of the central compartment, and the amount of hydration significantly affected the clearance of the peripheral compartment ($P < 0.05$). The population pharmacokinetics parameters were the apparent volume of distribution and the clearance of the central compartment and the peripheral compartment with values of $51.16 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$ (RSE=3.87%), $18.63 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$ (RSE=5.73%), $9.62 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ (RSE=3.38%), $0.75 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ (RSE=2.54%). **CONCLUSION** A population pharmacokinetic model of delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia is successfully established, which can provide a reference for individualized treatment.

KEYWORDS: methotrexate; children; acute lymphoblastic leukemia; delayed elimination; population pharmacokinetics

大剂量甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)冲击疗法联合四氢叶酸钙方案(high-dose methotrexate-calcium folinate, HD-MTX-CF)是目前儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)全身强化治疗及防治髓外浸润的主要措施, 根据 MTX 血药浓度监测调整四氢叶酸钙(calcium

folinate, CF)的解救次数和解救剂量已纳入儿童 ALL 诊疗建议^[1]。MTX 的作用强度、不良反应的发生率和严重程度与 MTX 在细胞内的浓度、分布和停留时间直接相关, 且个体差异较大, 临床发现约有 12.1%~37.1% 患儿发生 MTX 延迟消除现象^[2-4], 从而导致骨髓抑制、肝肾毒性、胃肠黏膜

基金项目: 福建省教育厅一般项目(JA15210); 福建省科技创新联合资金项目(2017Y9036)

作者简介: 程昱, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0591)86218591 E-mail: 86cy@163.com *通信作者: 刘茂柏, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0591)86218372 E-mail: liumb0591@sina.com

炎, 以及持久的神经毒性等不良反应^[5]。因此, HD-MTX-CF 治疗过程中, 血药浓度监测十分必要。然而血药浓度监测只能提供即时的体内暴露情况, 具有滞后性和不可预见性。对于易发生 MTX 延迟消除的高危患儿, 及早预判并采取个体化的解救方案以避免严重的不良反应至关重要。

目前国内外关于 MTX 延迟消除的 ALL 患儿的群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)研究尚未见报道。MTX 延迟消除的患儿与正常消除的患儿相比, 体内药动学和群体特征差异明显, 本研究旨在建立符合 MTX 延迟消除的 ALL 患儿的 PPK 模型, 定量探寻导致 MTX 延迟消除的危险因素, 估算该特殊群体的 PPK 特征, 为临床个体化治疗提供理论参考依据。

1 材料与方法

本研究通过福建医科大学附属协和医院伦理委员会审批, 回顾性纳入 2015 年 1 月—2018 年 3 月在福建医科大学附属协和医院小儿血液科住院接受 HD-MTX-CF 方案治疗及 MTX 血药浓度监测, 且 MTX 发生延迟消除的 ALL 患儿。ALL 的诊断标准、分型依据文献标准^[1], 以 MTX 在 44 h 测得的血药浓度(C_{44h}) $>1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 定义为延迟消除。排除关键性研究数据缺失或包含离群数据者、未严格执行化疗方案者、由于严重不良反应或其他原因退出化疗者以及血药浓度监测时间点未明或不准确者。纳入的样本以 5:1 随机分配为模型组和验证组。

所有患儿经前期化疗后处于完全缓解期, 完成基线评估, 排除化疗禁忌, 否则推迟用药。给药前 3 h 开始标准水化方案(用药当日补液量为 $3\ 000 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$)、碱化方案(用药当天输注 5%碳酸氢钠 $130 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$), 根据患儿危险分级给予不同剂量的 HD-MTX-CF 方案, 注射用 MTX 来源于江苏恒瑞医药股份有限公司。MTX 总量的 1/6 作为突击量在 30 min 内快速静脉输注, 剩余量于 23.5 h 内匀速持续输注。开始滴注 42 h 后应用 CF(江苏恒瑞医药有限公司)解救, 剂量为 $15 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 每 6 h 1 次。检测 MTX 血药浓度以调整 CF 使用剂量和次数。

所有患儿均于 HD-MTX 静滴开始后 44 h 采集静脉血 2.0 mL, 若 MTX $C_{44h}>0.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 根据结果调整 CF 解救量, 并每 24 h 复查 MTX 血药浓

度, 直至 MTX 血药浓度 $\leq 0.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。同时收集患儿病史信息, 包括患儿的人口统计学资料、生理病理因素、合并用药、用药情况和血药浓度监测情况等。

血液样本离心取血清, 应用 Viva-E 全自动药物浓度分析系统(西门子), 以酶放大免疫法测定 MTX 的血清药物浓度, 以治疗药物监测质控物(Bio-Rad Laboratories, Inc.)进行质量控制。该检测方法批内变异度 $<6.8\%$, 批间变异度 $<5.6\%$ 。

2 PPK 分析

2.1 药动学模型的选择

分别用一室和二室模型拟合个体药时曲线并预测采血时间点的血药浓度。通过筛选各个拟合模型的目标函数值(objective function value, OFV)和拟合优度确定药动学模型。

2.2 随机效应模型的选择

随机效应模型分为个体内和个体间随机变异。随机效应模型通常采用加法、比例、指数等形式表示, 根据拟合后的 OFV 和变异度最小的模型作为个体内和个体间变异的最终模型。

2.3 固定效应模型的选择

首先建立不加入任何协变量的基础模型, 采用图像法初步比对协变量与浓度的相互关联程度初步筛选协变量, 然后根据扩展的最小二乘法原理, 有效确定 OFV 为最大似然值对数的负二倍($-2LL$), 采用正向添加和逆向剔除的逐步回归法进行协变量筛选。正向添加定义测量标准 $\alpha=0.05$, 自由度等于 1, 若 $\Delta-2LL>3.84$, 则显示该协变量影响药动学参数, 并将其归入到模型中。逐步加入各个协变量建立全量回归模型。然后运用反向操作剔除方式, 将协变量一个个从全量模型里去除, 测量标准 $\alpha=0.01$, 自由度等于 1, 若 $\Delta-2LL<6.64$, 则将其从模型中剔除。通过此种方式实现协变量的筛选。

2.4 模型评价与验证

2.4.1 拟合优度评价 模型的基本拟合优度图包括观测值(detected values, DV)与个体预测值(individual predicted data, IPRED)、DV 与群体预测值(predicted data, PRED)、个体权重残差(individual weighted residual, IWRES)和 IPRED、条件权重残差(corrected weighted residual, CWRES)和 PRED 等散点图, 观察散点图是否分布均匀和

有无趋势性来评判模型拟合的优劣。

2.4.2 内部验证 采用 Bootstrap 法对所建立群体模型进行内部验证, 与最终模型的参数相比较来考察模型的稳定性。共进行 1 000 次自举验证。

2.4.3 外部验证 利用未参与建模的患儿的血药浓度数据和相关信息对所建立的模型进行外部验证, 考察所建立模型对建模数据以外的其他数据的拟合程度, 观察模型的外推性。

3 结果

3.1 研究对象与数据收集

本研究共纳入 147 例 ALL 患儿, 606 个血药浓度点, 其中 122 例患儿, 493 个血药浓度点为模型组, 25 例患儿, 113 个血药浓度点数据为外部验证组。患儿的一般基本资料见表 1。

表 1 纳入 PPK 研究的患儿一般基本资料($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Demographic data of pediatric patients included in PPK analysis($\bar{x} \pm s$)

指标	模型组(n=122)	验证组(n=25)
年龄/岁	7.7±3.6	8.6±4.6
性别(男/女)/例(%)	83(68.0)/39(32.0)	16(64.0)/9(36.0)
身高/cm	126.8±24.2	131.0±29.2
体质量/kg	27.7±12.4	29.5±11.6
体表面积/m ²	1.0±0.3	1.0±0.3
诊断(B-ALL/T-ALL)/例(%)	97(79.5)/25(20.5)	18(72.0)/7(28.0)
甲氨蝶呤剂量/g·m ⁻²	4.6±0.9	4.7±0.8
总水化量/L·m ⁻²	11.5±4.7	13.7±4.8
总碱化量/L·m ⁻²	0.7±0.3	0.7±0.3
尿 pH	6.6±0.8	6.4±0.6
基线谷丙转氨酶/U·L ⁻¹	32.3±31.6	25.3±16.0
基线谷草转氨酶/U·L ⁻¹	32.2±26.4	26.0±13.0
基线尿素氮/mmol·L ⁻¹	2.6±1.6	2.8±1.9
基线血清肌酐/μmol·L ⁻¹	47.5±27.4	47.2±25.2
合并用药/例(%)		
合并使用质子泵抑制剂	67(54.9)	15(60.0)
合并使用青霉素类药物	25(20.5)	7(28.0)
合并使用其他肾毒性药物	13(10.7)	2(8.0)
发生呕吐或腹泻/例(%)	64(52.5)	13(52.0)
血药浓度监测情况		
MTX-C _{44h} /μmol·L ⁻¹	5.08±6.16	3.94±3.11
MTX-C _{68h} /μmol·L ⁻¹	1.83±2.69	1.60±1.69
MTX-C _{92h} /μmol·L ⁻¹	0.73±0.90	0.62±0.72

注: B-ALL-B 型急性淋巴细胞白血病; T-ALL-T 型急性淋巴细胞白血病; MTX-C_{44h}/C_{68h}/C_{92h}-44, 68, 92 h 时甲氨蝶呤的血药浓度。

Note: B-ALL-B-acute lymphoblastic leukemia; T-ALL-T-acute lymphoblastic leukemia; MTX-C_{44h}/C_{68h}/C_{92h}-the plasma concentrations of methotrexate at each time point(44, 68, 92 h).

3.2 PPK 建模

3.2.1 药动学结构模型 将不同时间点的 MTX 血药浓度与时间做半对数图, 基本判断 MTX 在 ALL 患儿体内符合二室模型。进一步分别采用一室和二室模型对数据进行拟合, 根据目标函数最小值为佳(一房室 OFV: 916.91; 二房室 OFV: 748.04), 最终选择二房室模型为最优模型。

3.2.2 随机效应模型 随机效应包括个体间变异及残差变异, 前者描述群体中个体间药动学参数的差异; 而后者则描述了观测值无法解释的变异。采用加法、比例、指数、混合模型分别进行拟合, 选择 OFV 最小的模型为最优的个体间变异及残差变异模型。最终个体间变异采用指数模型对其进行拟合: $P_i = \theta \cdot \text{Exp}(\eta_i)$, P_i 为第 i 个体参数值, θ 为参数群体典型值, η 是均数为 0, 方差为 ω^2 的随机误差。残差变异采用对数加法模型对其进行拟合: $C_{\text{obs}} = C_{\text{pre}} \cdot \text{Exp}(\varepsilon)$ (即 $\ln C_{\text{obs}} = \ln C_{\text{pre}} + \varepsilon$), C_{obs} 为观察值, C_{pre} 为预测值, ε 是均数为 0, 方差为 σ^2 的随机误差。CWRES 的分布 Q-Q(quantile-quantile)图表示数据符合正态分布, 见图 1。

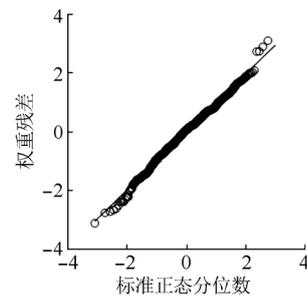


图 1 条件权重残差 Q-Q 分布图

Fig. 1 Condition weighted residuals (CWRES) Q-Q plot

3.3 固定效应模型

确定了个体间差异和残差模型以后, 对相应的协变量进行考察和筛选。根据目标函数值的变化将待考察的协变量逐个引入, 本研究考察的协变量包括: 年龄(Age)、性别(GEND)、身高(Hight)、体质量(Weight)、体表面积(BSA)、诊断分型(Type)、水化量(TWD)、碱化量(TSD)、尿 pH、血红蛋白(HGB)、尿素氮(BUN)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清肌酐(CREA)、白蛋白(ALB)、是否合并使用质子泵抑制剂、青霉素类药物或其他有肾毒性的药物、是否发生呕吐等, 其中性别(男性=1, 女性=2)、诊断分型(B-ALL=1, T-ALL=2)、是否合并使用质子泵抑制剂、青霉素类药物或有

肾毒性的药物、是否发生呕吐(是=1, 否=2)为分类变量。该过程采用正向添加和逆向剔除来确定最终群体药动学模型。最终模型如下:

$$V_1 = \theta_{V1} \cdot \text{Exp}(\eta_{V1})$$

$$V_2 = \theta_{V2} \cdot [1 + (\theta_{V2, \text{Vomiting}} \cdot \text{Vomiting})] \cdot (1 + (\theta_{V2, \text{RT}} \cdot \text{RT})) \cdot \text{Exp}(\eta_{V2})$$

$$CL_1 = \theta_{CL1} \cdot (1 + (\text{TSD} - 0.65) \cdot \theta_{CL1, \text{TSD}}) \cdot \text{Exp}(\eta_{CL1})$$

$$CL_2 = \theta_{CL2} \cdot (1 + (\text{TWD} - 10.9) \cdot \theta_{CL2, \text{TWD}}) \cdot \text{Exp}(\eta_{CL2})$$

其中, θ_{V1} 、 θ_{V2} 、 θ_{CL1} 、 θ_{CL2} 分别是中央室表观分布容积、外周室表观分布容积、中央室清除率和外周室清除率的群体典型值, $\theta_{V2, \text{Vomiting}}$ 、 $\theta_{V2, \text{RT}}$ 分别是呕吐和合并使用肾毒性药物对外周室表观分布容积的影响参数, $\theta_{CL1, \text{TSD}}$ 是碱化量对中央室清除率的影响参数, $\theta_{CL2, \text{TWD}}$ 是水化量对外周室清除率的影响参数。 η_{V1} 、 η_{V2} 、 η_{CL1} 、 η_{CL2} 分别各药动学参数的个体间变异。基础模型和最终模型参数见表 2。

表 2 基础模型和最终模型中各项拟合参数值

Tab. 2 Population pharmacokinetic parameters of basic and final models

群体药动学参数	预估值	RSE/%	95%CI
基础模型			
$\theta_{V1}/L \cdot m^{-2}$	24.75	18.96	15.53~33.98
$\theta_{V2}/L \cdot m^{-2}$	13.12	19.97	7.97~18.27
$\theta_{CL1}/L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$	2.55	13.13	1.89~3.21
$\theta_{CL2}/L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$	0.37	22.47	0.20~0.53
$\omega_{V1}/\%$	48.11	20.56	28.68~67.54
$\omega_{V2}/\%$	2.32	43.97	0.32~4.32
$\omega_{CL1}/\%$	6.97	40.75	1.39~12.55
$\omega_{CL2}/\%$	45.10	18.29	28.89~61.31
$\sigma/\%$	29.63	8.93	24.43~34.83
最终模型			
$\theta_{V1}/L \cdot m^{-2}$	51.16	3.87	47.27~55.05
$\theta_{V2}/L \cdot m^{-2}$	18.63	5.73	16.53~20.73
$\theta_{CL1}/L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$	9.62	3.38	8.98~10.26
$\theta_{CL2}/L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$	0.75	2.54	0.71~0.79
$\theta_{V2, \text{Vomiting}}$	0.11	2.24	0.11~0.11
$\theta_{V2, \text{RT}}$	0.065	1.57	0.06~0.07
$\theta_{CL1, \text{TSD}}$	-0.11	-3.14	-0.12~-0.10
$\theta_{CL2, \text{TWD}}$	-0.06	-1.19	-0.06~-0.06
$\omega_{V1}/\%$	5.81	6.88	5.02~6.60
$\omega_{V2}/\%$	6.98	2.15	6.69~7.27
$\omega_{CL1}/\%$	2.61	2.68	2.47~2.75
$\omega_{CL2}/\%$	6.29	11.13	4.91~7.67
$\sigma/\%$	25.68	3.43	23.95~27.41

注: $\theta_{V1}/\theta_{V2}/\theta_{CL1}/\theta_{CL2}$ -各药动学参数对应的群体典型值; $\theta_{V2, \text{Vomiting}}/\theta_{V2, \text{RT}}/\theta_{CL1, \text{TSD}}/\theta_{CL2, \text{TWD}}$ -协变量对表观分布容积和清除率的影响参数; $\omega_{V1}/\omega_{V2}/\omega_{CL1}/\omega_{CL2}$ -各药动学参数的个体间差异的方差; σ -个体内差异的方差; RSE-参数拟合标准误在拟合值中所占的百分比。

Note: $\theta_{V1}/\theta_{V2}/\theta_{CL1}/\theta_{CL2}$ -the population typical values for each pharmacokinetic parameter; $\theta_{V2, \text{Vomiting}}/\theta_{V2, \text{RT}}/\theta_{CL1, \text{TSD}}/\theta_{CL2, \text{TWD}}$ -the correction factor regarding each pharmacokinetic parameter; $\omega_{V1}/\omega_{V2}/\omega_{CL1}/\omega_{CL2}$ -variance between individuals; σ -residual variability; RSE-percentage of relative standard error.

3.4 模型评价

采用拟合优度来评价建立的 PPK 模型。最终模型中的 DV 与预测值的散点图均匀分布在对角线两侧, 从 CWRES 对 PRED 和 IPRED 散点图分析, 大部分的数据落在 $y = \pm 2 (\pm 1.96\sigma)$ 2 条直线之间, 2 条回归线大致平行, 说明模型拟合较好, 结果见图 2。

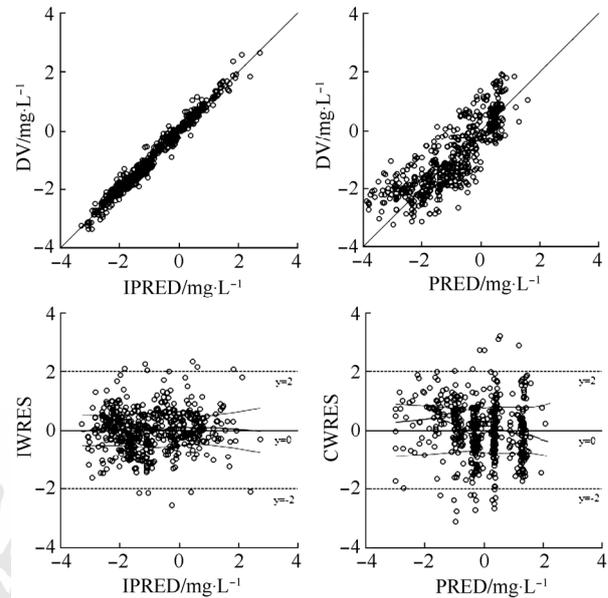


图 2 最终模型的拟合优度图

Fig. 2 Goodness of fit of the final model

3.5 模型验证

3.5.1 内部验证 采用 Bootstrap 法进行了 1000 次有放回的抽样, 结果与最终模型的参数估计值近似, 都落在 Bootstrap 预估值 95%置信区间, 证明模型稳定性良好, 具有内部有效性, 结果见表 3。

3.5.2 外部验证 将未用于建模的 25 例患儿共 113 个血药浓度数据进行模型的外部验证, 根据最终模型得到的血药浓度预测值与实测值比较, 考察模型的外推性, 结果见图 3。从外部验证组的 DV 与 IPRED 的散点图可以看出, 预测值基本位于对角线上, 相关度高, PRED 虽然比较分散, 但还是比较均匀地分布在对角线两侧, 无明显偏倚, 说明模型具有良好的外推性。

4 讨论

HD-MTX-CF 方案在 ALL 患儿中广泛应用, 然而 MTX 个体差异大, 不同个体, 甚至同一个体在不同时间其体内过程都相差甚远。MTX 毒性反应的强度取决于细胞在超限浓度下所暴露的时间, MTX 延迟消除的长暴露时间导致不良反应的

表 3 Bootstrap 分析结果

Tab. 3 Results of bootstrap analysis

群体药动学 参数	最终模型 预估值	Bootstrap 预估值		
		预估值	RSE/%	95%CI
$\theta_{V1}/L \cdot m^{-2}$	51.16	58.84	8.24	49.31~68.37
$\theta_{V2}/L \cdot m^{-2}$	18.63	21.94	9.47	17.86~26.02
$\theta_{CL1}/L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$	9.62	9.61	7.12	8.27~10.95
$\theta_{CL2}/L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$	0.75	0.70	9.48	0.57~0.83
$\theta_{V2,Vomiting}$	0.11	0.09	11.30	0.07~0.11
$\theta_{V2,RT}$	0.065	0.07	9.90	0.06~0.08
$\theta_{CL1,TSD}$	-0.11	-0.09	-16.73	-0.12~-0.06
$\theta_{CL2,TWD}$	-0.06	-0.07	-3.91	-0.08~-0.06
$\omega_{V1}/\%$	5.81	4.98	9.94	4.01~5.95
$\omega_{V2}/\%$	6.98	6.81	3.35	6.36~7.26
$\omega_{CL1}/\%$	2.61	2.28	8.29	1.91~2.65
$\omega_{CL2}/\%$	6.29	5.78	5.20	5.19~6.37
$\sigma/\%$	25.68	28.87	12.34	21.87~35.87

注： $\theta_{V1}/\theta_{V2}/\theta_{CL1}/\theta_{CL2}$ -各药动学参数对应的群体典型值； $\theta_{V2,Vomiting}/\theta_{V2,RT}/\theta_{CL1,TSD}/\theta_{CL2,TWD}$ -协变量对表观分布容积和清除率的影响参数； $\omega_{V1}/\omega_{V2}/\omega_{CL1}/\omega_{CL2}$ -各药动学参数的个体间差异的方差； σ -个体内差异的方差；RSE-参数拟合标准误在拟合值中所占的百分比。
 Note: $\theta_{V1}/\theta_{V2}/\theta_{CL1}/\theta_{CL2}$ -the population typical values for each pharmacokinetic parameter; $\theta_{V2,Vomiting}/\theta_{V2,RT}/\theta_{CL1,TSD}/\theta_{CL2,TWD}$ -the correction factor regarding each pharmacokinetic parameter; $\omega_{V1}/\omega_{V2}/\omega_{CL1}/\omega_{CL2}$ -variance between individuals; σ -residual variability; RSE-percentage of relative standard error.

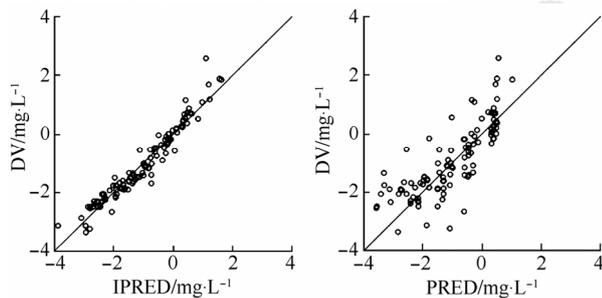


图 3 外部验证观测值与预测值的散点图(n=25)

Fig. 3 Scatter plot of detected values and predicted values in external verification group (n=25)

风险增加。本研究中延迟消除的患儿 MTX 44 h 的血药浓度平均值为 $(5.08 \pm 6.16) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，有 4 例患儿在给药后的 212 h 血药浓度才降至正常水平。导致延迟消除的危险因素众多且观点不一，与正常消除的患儿比较，延迟消除的患儿消除缓慢，MTX 的体内药动学过程改变显著。

目前国内外关于 MTX 延迟消除患儿的 PPK 研究极其有限，本研究成功建立了该特殊群体的 PPK 模型，结果显示 MTX 在延迟消除患儿体内符合二室一级消除模型。最终模型与基础模型相比，拟合优度图有了明显改善，DV 与 IPRED、PRED 的散点图均匀分布在对角线两侧，CWRES 对 PRED、IPRED 散点图 2 条回归线大致平行，同时

内部验证和外部验证结果稳定，说明模型具有内部有效性和外推性。最终模型得到的中央室 V 群体值为 $51.16 L \cdot m^{-2}$ (RSE=3.87%)，外周室 V 为 $18.63 L \cdot m^{-2}$ (RSE=5.73%)，中央室 CL 群体值为 $9.62 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$ (RSE=3.38%)，外周室 CL 为 $0.75 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$ (RSE=2.54%)，与现有文献报道的正常消除的患儿的群体典型值差别较大(中央室 V: $1.136 \sim 20.51 L \cdot m^{-2}$ ，外周室 V: $0.515 \sim 7.05 L \cdot m^{-2}$ ，中央室 CL: $5.04 \sim 6.81 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$ ，外周室 CL: $0.0172 \sim 0.28 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$)^[6-12]，有研究发现延迟消除组的 CL₂ 和 V₂ 都较无延迟消除组大^[6]。本研究在扩大样本量的基础上发现不仅外周室的 CL 和 V 增大，中央室的 CL 和 V 也同步增大，可能是由于延迟消除的患儿 MTX 广泛分布至细胞间，药物更容易在体内蓄积，从而使细胞毒性增加，更易发生不良反应。

在协变量筛选中发现，呕吐和合并使用有肾毒性的药物显著影响外周室 V，而碱化量和水化量影响 CL。高频率的呕吐导致水分流失从而影响药物消除，本研究呕吐的患儿每日呕吐次数平均在 2~3 次以上，因此及时止吐和水分的补充十分有必要。MTX 主要以药物原型经肾脏排泄，少量以结合型储存于肝脏、肾脏等。MTX 为弱酸性药物，在碱性尿液呈解离状态，易于消除，而在酸性尿液中则易于在肾小管中形成结晶沉淀，导致肾毒性的发生^[13]。当合并使用肾毒性药物，即使肌酐清除率未见明显改变，但肾小球滤过率可能已下降，从而影响 MTX 消除。同时，充足的水化量、碱化量可以保证 MTX 及时清除。本研究中延迟消除的患儿其水化量、碱化量提示不足，从而导致清除率低下，提示对于既往有延迟消除史或存在高危因素的患儿，应充分水化、碱化，其用量或许需远高于正常消除的患儿，才能促进体内 MTX 在解离状态下快速消除。

此外，本研究也存在着不足之处：①本研究为回顾性研究，受限于样本获取的难度，遗传因素未被纳入考察，如代谢酶、转运体的遗传多态性，特别对于 MTX 延迟消除的患儿，推测其遗传背景可能是重要因素，后续可在前瞻性研究中开展；②可进一步采用基于机制的群体 PK-PD，定量预测 MTX 疗效，揭示 MTX 作用机理；③尽管外部验证结果较为理想，但仍需进一步扩大样本量验证最终模型的可靠性、准确性和临床实用性。

后续将不断完善该模型，将模型应用于临床。

综上所述，本研究采用非线性混合效应模型法建立了MTX延迟消除的ALL患儿的PPK模型，直接采集临床常规监测数据，能够客观反应临床的实际环境。对于既往曾发生MTX延迟消除，大剂量MTX使用，发生呕吐、肾功能不佳等的高危因素的患儿，可运用该模型预测其血药浓度，采取个体化给药方案，避免合并使用肾毒性的药物，并及时给予合适的水化量、碱化量，密切监测患儿血药浓度的变化情况，监测肝肾功能，减轻延迟消除的不良反应，减少延迟消除的发生率。

REFERENCES

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [2] XU W Q, TANG Y M, FANG C Q, et al. Study on elimination delay in high dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin J Hematol(中华血液学杂志), 2005, 26(1): 15-17.
- [3] BOERRIGTER E, CRUL M. A non-interventional retrospective cohort study of the interaction between methotrexate and proton pump inhibitors or aspirin [J]. Ann Pharm Fr, 2017, 75(5): 344-348.
- [4] REEVES D J, MOORE E S, BASCOM D, et al. Retrospective evaluation of methotrexate elimination when co-administered with proton pump inhibitors [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3): 565-571.
- [5] HOWARD S C, MCORMICK J, PUI C H, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [6] LIU L, HUA Y, ZHAO W H, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in childhood lymphoid malignancies [J]. Chin J Pract Pediatr(中国实用儿科杂志), 2011, 26(2): 105-108.
- [7] LI S C, WANG Y, CHEN Y J, et al. Using population pharmacokinetic model to investigate effects of drug combination on pharmacokinetics of methotrexate [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(2): 79-87.
- [8] ZHANG J, YANG L, TANG W, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2007, 27(8): 1061-1066.
- [9] YANG L H, LU X T, LU W, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin J Pharm(中国药理学杂志), 2005, 40(13): 1007-1012.
- [10] ZHANG C Y, GU J, LI Y Z, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate administered in 329 children with acute lymphoblastic leukemia [J]. J Exp Hematol(中国实验血液学杂志), 2008, 16(1): 106-110.
- [11] HE Y L, YANG T. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Pharm Today(今日药学), 2013, 23(10): 654-657.
- [12] ZHANG W, ZHANG Q, TIAN X, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate after intravenous administration in Chinese osteosarcoma patients from a single institution [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(1): 111-118.
- [13] RANCHON F, VANTARD N, HENIN E, et al. Delayed methotrexate elimination: Incidence, interaction with antacid drugs, and clinical consequences? [J]. Hematol Oncol, 2018, 36(2): 399-406.

收稿日期: 2018-06-13
(本文责编: 曹粤锋)