

氯氮平在中国精神分裂症人群的群体药物动力学研究

邱学文^{1,2#}, 付培鑫^{3#}, 王传跃^{3*}, 刘敏³, 周田彦^{1,2}, 卢炜^{1,2*}

(1. 北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 2. 北京大学药学院, 北京 100191;
3. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100088)

摘要: 本研究旨在考察口服氯氮平 (clozapine) 在中国精神分裂症患者中的群体药物动力学特征, 探讨各项动力学参数与人口统计学因素及 CYP1A2 酶基因多态性的关系, 通过建立群体药物动力学模型指导临床个体化给药。研究中采集了临床服用氯氮平的 183 例精神分裂症患者的 626 份稳态血样本资料, 随机分组为建模组 (168 例) 和外部验证组 (15 例)。用非线性混合效应模型 (NONMEM) 程序中的一级评估法 (first-order estimation, FO) 对建模组的数据进行分析, 估算清除率 (CL/F)、表观分布容积 (V/F) 和吸收速率常数 (K_a) 的群体值, 并且定量评价人口统计学指标和 CYP1A2 酶基因型因素对药物动力学参数的影响。建模中单室一级吸收和消除模型能够较好地拟合数据。最终模型包含了经体表面积归一化的单日剂量 (DBSA) 和吸烟 (SMOK) 因素对 CL/F 的影响。CL/F (非吸烟组)、V/F 和 K_a 的群体典型值分别为 $28.5 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ (5.05%)、1 290 L (16.7%) 和 2.26 h^{-1} (fixed), 相应的个体间变异分别为 42.2% 和 10.0%。研究发现吸烟组的清除率有所上升。观测值与预测值之间的残留误差 SD 为 $45.8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

关键词: 氯氮平; 群体药物动力学; 基因多态性; 精神分裂症

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 07-0785-08

Population pharmacokinetics research of clozapine in Chinese schizophrenic patients

QIU Xue-wen^{1,2#}, FU Pei-xin^{3#}, WANG Chuan-yue^{3*}, LIU Min³, ZHOU Tian-yan^{1,2}, LU Wei^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, 2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Beijing Anding Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100088, China)

Abstract: The goal of this study is to investigate the population pharmacokinetics of oral given clozapine in Chinese schizophrenic patients and to identify possible relationships between population parameters and covariates including demography factors and CYP1A2 genetic polymorphism, so as to create the population pharmacokinetics model to guide individual clinical delivery. Details of drug dosage history, sampling time and concentration of 626 data points from 183 patients were collected retrospectively. The 183 patients were randomly allocated either to the index group ($n = 168$) or to the validation group ($n = 15$). Population pharmacokinetic data analysis was performed using the nonlinear mixed-effects model (NONMEM) program on the index group. The values of apparent clearance (CL/F), apparent volume of distribution (V/F) and the constant of absorption rate were estimated. A number of covariates including demographic index, coadministration of other drugs and CYP1A2 genotypes were evaluated statistically for their influence on these parameters. The final population model related clearance with day-dose/BSA (DBSA) and smoke habit (SMOK). Predictive performance of the final

收稿日期: 2008-12-22.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30770776).

*通讯作者 Tel/Fax: 86-10-82801717, E-mail: luwei_pk@bjmu.edu.cn;

Tel: 86-10-58303195, E-mail: wang.cy@163.net

#并列第一作者.

model evaluated with the validation group showed insignificant bias between observed and model predicted concentrations. Typical value of CL/F (non-smoking group), V/F and the constant of absorption rate were $28.5 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ (5.05%), $1\ 290 \text{ L}$ (16.7%) and 2.26 h^{-1} (fixed), inter-patient variability (CV) in CL/F and V/F was 42.2% and 10.0%, respectively. It was observed that the values of CL/F in the two smoking groups were higher than that in the non-smoking group. The residual variability (SD) between observed and model-predicted concentrations was $45.8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Key words: clozapine; population pharmacokinetics; genetic polymorphism; schizophrenia

氯氮平是一种非典型抗精神病药,属于二苯二氮杂萘类,对精神分裂症的阳性和阴性症状均有效。由于临床疗效和不良反应对应的血药浓度范围较大,血药浓度个体差异也较大,且有致命的粒细胞减少副作用^[1,2]。国内氯氮平使用频率高达 39.15%,居精神药物首位^[3]。对健康人和精神分裂症患者的研究表明,细胞色素 P450 1A2 (CYP1A2) 在体内氯氮平的代谢中起主要作用^[4,5]。体外人肝微粒体实验显示,CYP1A2 主要催化氯氮平的去甲基代谢生成去甲氯氮平^[6,7]。在临床治疗过程中采用相同剂量用药会导致不同的疗效,不同个体间 CYP1A2 酶活性差异在 45 倍左右,其酶基因具有多态性,并对酶活性的改变有影响。国外已有文献报道氯氮平的消除与 CYP1A2 基因多态性有关。同时吸烟患者氯氮平代谢速度快,说明吸烟对 CYP1A2 有诱导作用,但诱导作用又不尽相同,导致这些差异的原因与种族和基因多态性有关。本研究旨在探讨氯氮平的药物动力学行为与诸多相关因素之间的定量关系,建立群体药物动力学模型,以协助临床调整药物剂量,指导个体化合理用药。

材料与方 法

研究对象 受试者为首都医科大学附属北京安定医院住院精神分裂症患者,入组标准:①符合国际疾病诊断分类第 10 版 (ICD-10) 精神分裂症的诊断标准;②正在接受氯氮平治疗;③经过伦理委员会批准和家属 (或患者) 知情同意。入组患者共 183 例,其中男性患者 108 例,女性患者 75 例,平均年龄 (49.7 ± 11.3) 岁 (17.0~71.8 岁),平均体重 (70.2 ± 11.9) kg (45~125 kg)。收集了 626 个样本,其中 543 个为早上 6:00 的常规采血,另外 83 个为给药间隔内其他时间点的采血。患者的人口统计学等背景资料见表 1。

药品 氯氮平 (口服制剂):江苏徐州恩华药业集团有限责任公司,25 mg/片。

仪器 美国 Spectra Physics 公司 HPLC 仪,包括 SP-IsoChrom 色谱泵,SP200 型可变波长紫外检测器,

Table 1 Characteristics of the schizophrenic patients included in this study ($n = 183$)

Characteristic	Value or Mean \pm SD (range)
GNDR	Female = 75, Male = 108
AGE/year	49.7 ± 11.3 (17.0-71.8)
BW/kg	70.2 ± 11.9 (45-125)
HT/cm	167.6 ± 17.5 (144-193)
BSA/m ²	1.89 ± 0.23 (0.65-2.76)
SMOK	0 = 131, 1 = 43, 2 = 9 (0-4/day = 0, 5-29/day = 1, >29/day = 2)
ALT/U·L ⁻¹	28.31 ± 20.17
AST/U·L ⁻¹	22.63 ± 10.20
CL _{cr} /mL·min ⁻¹	114.42 ± 32.31
DBSA/mg·m ⁻²	162.5 ± 98.3
Genotype*	G/G ⁻²⁹⁶⁴ = 54, G/A ⁻²⁹⁶⁴ = 42, A/A ⁻²⁹⁶⁴ = 7 C/C ⁷³⁴ = 20, C/A ⁷³⁴ = 43, A/A ⁷³⁴ = 40
Daily dose intake/mg	289 ± 136 (25-675)

*Patients checked for genotype ($n = 103$). SMOK: Smoke habit; DBSA: Day-dose/BSA

DataJet 色谱积分仪, Inetsil-C₁₈-3 色谱柱 (150 mm \times 4.6 mm, 日本 HITACHI 公司), 655A-52 柱温箱 (日本 HITACHI 公司), Rheodyne7125 进样阀 (美国 Rheodyne 公司), ABI7000 型实时定量荧光 PCR 仪 (ABI 公司); UNICO WFZ UV-2102 型紫外可见分光光度计 (尤尼柯公司); TaqMan Universal PCR master Mix 试剂盒 (含 dNTP、PCR 缓冲液和 AmpliTaq Gold DNA 聚合酶), SNP Genotyping Product 试剂盒 (含引物和探针) 均购自 ABI 公司。

软件 NONMEM 软件: Version V, Level 1.1 (GloboMax, USA)。

受试者资料收集 多数患者每日给药 2 次,分别在 11:30 am 和 20:00 pm, 样本数为 450, 其他患者每日给药 1 次 (20:00), 样本数为 176。共收集 183 例精神分裂症患者的数据,其中男性 108 例,女性 75 例;血样总数为 626 份,其中回顾性稳态谷浓度 543 份 (6:00 am 采血),其他时间点稳态浓度 83 份。临床中患者同时还服用多种其他药物。根据文献报道,挑选其中可能影响氯氮平吸收、代谢,进而影响其药动力学特征的的药物进行分析。

研究中分析考察的相关因素如下: 患者的人口统计学因素: 包括性别 (GNDR)、年龄 (AGE)、身高 (HT)、体重 (BW)、吸烟 (SMOK)、体表面积 (BSA)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 和肌酐清除率 (CL_{cr})。基因型因素: 挑选目前文献报道最多的两个位点, 5'-端-2964 位点的 G→A 突变 (GA), 野生型 G/G 为 0, 突变型 G/A 和 A/A 定义为 1。第 1 内含子 734 位点 C→A 突变 (CA), 野生型 C/C 和 C/A 定义为 0, A/A 为 1。

血药浓度测定^[8]和基因型测定 氯氮平血浆药物浓度采用高效液相色谱紫外法 (HPLC-UV), 设备为 Spectra-Physics 公司高效液相色谱仪, 血清氯氮平和去甲基氯氮平的最低检测限均为 $7.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。流动相为甲醇-乙腈-水 (16.0 : 36.5 : 47.5), 色谱柱为 Inestil-C₁₈-3 柱 (150 mm × 4.6 mm, 日本 GL Science Inc.); 柱温为室温, 检测波长为 254 nm, 流速为 $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

TaqMan 法检测 SNP, 在 ABI 7000 型实时定量荧光 PCR 仪上先进行 96 孔板的绝对定量 PCR 扩增, 反应液为引物/探针混合液 1.25 mL (其中, 每条引物 $18 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 每条探针 $4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 终浓度), PCR 反应混合液 12.5 mL, 基因组 DNA 1~3 ng, 加水至 25 mL; 反应条件为: $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 10 min 预变性, $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 s, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 1 min (40 个循环)。PCR 反应结束后, 继续在同一 96 孔板上做等位基因分布检测, 反应条件为: $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 10 min, 保存记录结果。

TaqMan 法中所用两条探针分别带着不同的荧光报告基团, 在 PCR 过程中, 探针与相匹配的 DNA 模板特异性结合而被 AmpliTaq Gold DNA 聚合酶分解, 导致其所带的荧光信号增强。通过收集、分析不同的荧光信号强度, 完成 SNP 等位基因分析。

利用 SDS (sequence detection system) 软件收集反应后的信号, 并做基因型分布分析: 只有一个荧光信号增强的样本, 其 SNP 分型为纯合子, 如果两个荧光信号同时增强, 则为杂合子。对荧光信号增强不明显的样本重复检测。随机挑取 10 例样本重复检测, 结果一致, 说明 TaqMan 法进行 SNP 分型结果可靠。

实验结果共检测到 G/G⁻²⁹⁶⁴A/A⁷³⁴ (10 例), G/A⁻²⁹⁶⁴A/A⁷³⁴ (23 例), A/A⁻²⁹⁶⁴A/A⁷³⁴ (7 例), G/G⁻²⁹⁶⁴C/A⁷³⁴ (24 例), G/A⁻²⁹⁶⁴C/A⁷³⁴ (19 例), G/G⁻²⁹⁶⁴C/C⁷³⁴ (20 例); 未发现 A/A⁻²⁹⁶⁴C/A⁷³⁴, G/A⁻²⁹⁶⁴C/C⁷³⁴, A/A⁻²⁹⁶⁴C/C⁷³⁴ 基因型。

群体药动力学模型的建立

结构模型选择 参照文献^[9]中氯氮平的药动

力学参数, 达峰时间 T_{max} 约为 3 h。样本距末次服药 $\leq 3.5 \text{ h}$ 的点只占总样本 1.28%。吸收相的点太少, 无法准确拟合吸收参数, 所以研究中根据文献^[9]值将 K_a 定在 2.26 h^{-1} 。本研究选择一室口服模型作为药动力学结构模型。计算公式如 Eq. (1):

$$C = \frac{K_a \cdot X_0}{(V/F) \cdot (K_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad \text{Eq. (1)}$$

式中, C 为血药浓度, V 为表观分布容积, X_0 为给药剂量, F 为生物利用度, K_a 和 K 分别为一级吸收速度常数和一级消除速率常数。

随机效应模型选择 实验考察了不同误差模型对数据的拟合优度, 结果表明个体间变异中指数模型优于其他模型, 而残留随机效应中混合型模型优于单独使用加和型或比例型模型。因此选择指数模型 Eq. (2) 来表征个体间随机效应, 选择混合型模型 Eq. (3) 来表征残留随机效应。

$$P_i = P_{pop} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Eq. (2)}$$

P_i 是第 i 个个体的药动力学参数, P_{pop} 是该参数的群体典型值, η_i 是该参数个体值和群体值之间的差异, 系以 0 为中心, ω^2 为方差的正态随机变量。

$$C_{obs} = C_{pred} \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2 \quad \text{Eq. (3)}$$

C_{obs} 为观测值, C_{pred} 为模型预测值, ε_1 、 ε_2 分别表示残留随机效应中的比例型误差和加和型误差。

逐步回归法建立全量回归模型 采用逐步回归法建立群体药动力学模型。若某一相关因素引入模型后目标函数值 (OFV) 下降大于 6.63, 表示该因素使模型拟合优度有显著改善 ($P < 0.01$), 则模型中保留该因素, 在其基础上评价下一因素。将有显著性影响者保留在模型中, 最终建立全量回归模型。

固定效应因素的逆向剔除 从上一步建立的全量回归模型中每次剔除一个固定效应因素, 以考察该因素存在的必要性。此时用更严格的统计学标准进行检验 ($\Delta\text{OFV} > 7.88$, $P < 0.005$)。若目标函数增加值大于 7.88, 该因素的存在具有极显著意义, 应该留在模型中, 否则应从模型中剔除。全量回归模型经过模型逆向剔除后得到最终模型。

最终模型的验证 内部验证: 采用 Jackknife^[10] 法进行模型验证, 评价个体对最终模型的影响及模型的稳定性。将 168 例模型建立组患者的数据随机分成 10 个子数据组, 每个子数据组包含 90% 患者的数据, 即 153 例。以最终群体药动力学模型为基础, 采用 NONMEM 程序分别对 10 个子数据组进行分析。比较子数据组与全体数据得到的药动力学参数估

计值的差异。根据子数据组的参数估计值固定模型参数, 采用 NONMEM 程序拟合全体数据, 考察目标函数的变化。同时, 使用 Jackknife 估计法对所有子数据组得出的参数估计值进行分析, 得到药物动力学参数估计值和 95% 置信区间, 与全体数据 NONMEM 估计结果进行比较。Jackknife 估算参数方法如下:

$$P_{\alpha} = k \cdot P_{TV} - (k-1) \cdot P_{(\alpha)} \quad \text{Eq. (4)}$$

$$\bar{P}_{\alpha} = \frac{1}{k} \sum_{\alpha=1}^k P_{\alpha} \quad \text{Eq. (5)}$$

$$SD_{\bar{P}_{\alpha}} = \sqrt{\frac{1}{k \cdot (k-1)} \sum_{\alpha=1}^k (P_{\alpha} - \bar{P}_{\alpha})^2} \quad \text{Eq. (6)}$$

式中 P_{α} 为参数的虚拟值, 用以表示第 α 组子数据的参数值; P_{TV} 为由全体数据得出的参数群体典型值; k 为子数据组的数目, 在本研究中为 10; $P_{(\alpha)}$ 为除去第 α 组子数据外其余所有数据关于参数的信息; \bar{P}_{α} 为参数虚拟值的平均值; $SD_{\bar{P}_{\alpha}}$ 为参数虚拟值的标准差。外部验证^[11]: 通过最终模型对建模组以外数据的拟合情况评价模型的优劣。用模型验证组数据对最终模型进行验证。以最终模型为基础, 固定模型参数, 用 NONMEM 程序得到模型验证组的基于群体和个体药物动力学参数预测的血药浓度。比较血药浓度的观测值和预测值, 计算模型预测的准确度和精密度, 评价模型预测效果。用平均预测误差 (mean prediction error, MPE) 评价预测的准确度; 用平均绝对误差 (mean absolute error, MAE) 和平均根方差 (root mean squared prediction error, RMSE) 衡量预测的精密度。各评价指标的计算公式见 Eq. (7)~Eq. (9)。

$$MPE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_{\text{pred},i} - C_{\text{obs},i}) \quad \text{Eq. (7)}$$

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |C_{\text{pred},i} - C_{\text{obs},i}| \quad \text{Eq. (8)}$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (C_{\text{pred},i} - C_{\text{obs},i})^2}{N}} \quad \text{Eq. (9)}$$

$C_{\text{obs},i}$ 和 $C_{\text{pred},i}$ 分别为第 i 个数据点的观测及预测血药浓度, N 为数据点的数目。

结果

1 模型建立和逆向剔除过程

实验考察了人口统计学因素、合并用药情况和 CYP1A2 基因型等协变量加入药物动力学基础模型后对目标函数的影响。采用逐步回归法建立全量模型和全量模型的逆向剔除过程如表 2 所示。当 CL/F 中逐一引入 DBSA 与 SMOK 时, 目标函数减小值都大于 6.63。考察 CYP1A2 基因型协变量时, 用 103 例有基因型数据的群体重新建立基础模型, 逐一引入 GA 和 CA, 比较目标函数的变化。在逆向剔除过程中, 剔除以上各个因素造成的目标函数增大值也都大于 7.88, 因此最终模型中保留上述 2 个因素。实验也考察了相关因素对 V/F 的影响。结果表明相关因素的加入并不能显著改善模型。

2 最终模型回归方程及参数估计

分析得出的最终模型如下:

$$(CL/F)_i = 28.5 \cdot (1 + 0.00296 \cdot (DBSA_i - 162.45) + 0.293 \cdot SMOK_i) \cdot e^{\eta_{CL_i}} \quad (\text{L} \cdot \text{h}^{-1})$$

$$(V/F)_i = 1290 \cdot e^{\eta_{V_i}} \quad (\text{L})$$

$$K_{a_i} = 2.26 \cdot e^{\eta_{K_{a_i}}} \quad (\text{h}^{-1})$$

其中 $28.5 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 是非吸烟组表观清除率 CL/F 的群体值。162.45 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 为 DBSA 的群体平均值。患者吸烟 0~4 支, SMOK 值为 0; 吸烟为 5~29 支和超过 29 支分别为 1 和 2。 F 为生物利用度。 $(CL/F)_i$ 、 $(V/F)_i$ 和 K_{a_i} 分别是编号为 i 的患者的清除率值、表观分布容积和吸收速率常数。 η_i 表示编号为 i 的患者个体值

Table 2 Population pharmacokinetic modeling process with index dataset

No.	Model description	OFV	Δ OFV
			(df = 1, $P = 0.01, 6.63$)
<i>Model building</i>			
1	Base model ^a	6 824.997	
2	Add DBSA on CL/F in model 1 ^a	6 802.513	-22.484
3	Add SMOK on CL/F in model 2 ^a	6 777.427	-25.086
4	Model 4 ^b	4 710.716	
5	Add GA on CL/F in model 4 ^b	4 708.510	-2.206
6	Add CA on CL/F in model 4 ^b	4 709.598	-1.118
			(df = 1, $P = 0.005, 7.88$)
<i>Model elimination</i>			
7	Remove DBSA on CL/F from model 3 ^a	6 804.901	37.939
8	Remove SMOK on CL/F from model 3 ^a	6 791.451	24.489

OFV: The value of objective function. a: All patients ($n = 168$); b: Patients checked for genotype ($n = 103$)

与群体典型值的差异。由最终模型得出的药物动力学参数及参数变异估计值见表 3。本研究中 θ_{DBSA} 和 θ_{SMOK} 的相对标准误大于 30%，但相应的 95% 置信区间大于 0，其余参数的相对标准误均小于 30%，结果可信。

3 最终模型拟合效果的图形评价

3.1 群体预测值、个体预测值与观测值散点图 绘制最终模型的群体预测值、个体预测值与观测值散点图 (图 1) 以评价拟合结果。由图可知, 个体预测值与观测值有较好的相关性, 趋势线同对角线接近, 模型能很好地拟合观测值。

3.2 加权残留误差与群体预测值、末次服药时间、患者编号关系 绘制最终模型加权残留误差 (WRES) 与群体预测值、给药后时间、患者编号散点图 (图 2)。WRES 值绝大部分分布于 ± 4 之间, 模型拟合结果理想。WRES 值均匀分布于坐标轴上下两侧, 不随浓度、给药后时间显著变化, 且未见特别异常的患者。

4 模型验证结果

图 3 表明, 所有子数据组得到的参数群体典型值分布在由全体数据得到的典型值的 $\pm \text{SE}$ 范围内, 说明模型稳定且所有子数据组对参数的估算均无显著性

Table 3 Final population pharmacokinetic parameter estimates of clozapine

Parameter	Estimate	% RSE ^a	95% CI ^b	Inter-Indv ^c (CV/%)
Apparent clearance (CL/F) /L·h ⁻¹	28.5	5.05	25.7 – 31.3	42.2
Apparent volume of distribution (V/F) /L	1 290	16.7	867 – 1 710	10.0
Absorption rate constant (K_a) /h ⁻¹	2.26 (fixed)			
Factor for DBSA (θ_{DBSA})	0.002 96	38.5	0.000 726 – 0.005 19	
Factor for SMOK (θ_{SMOK})	0.293	36.2	0.085 2 – 0.501	
Residual error				
Proportional (CV) /%	26.4			
Addictive (SD) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	45.8			

a: Relative standard error; b: 95% Confidence interval; c: Inter-individual variability

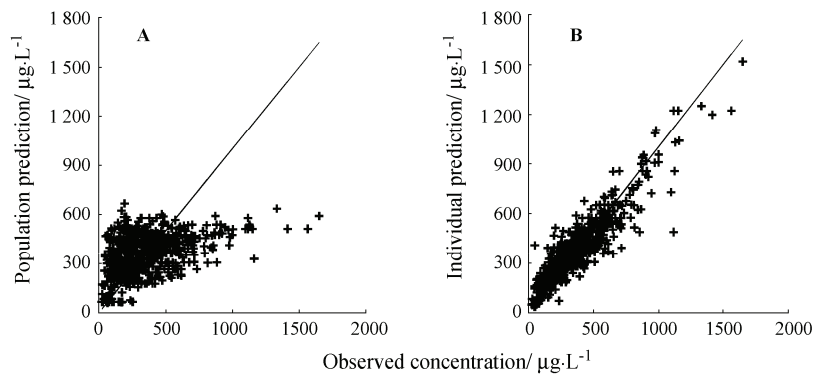


Figure 1 Scatter plots of observed whole blood clozapine concentrations vs population predicted concentrations (A) and individual predicted concentrations (B) by final model. The solid line is the line of identity

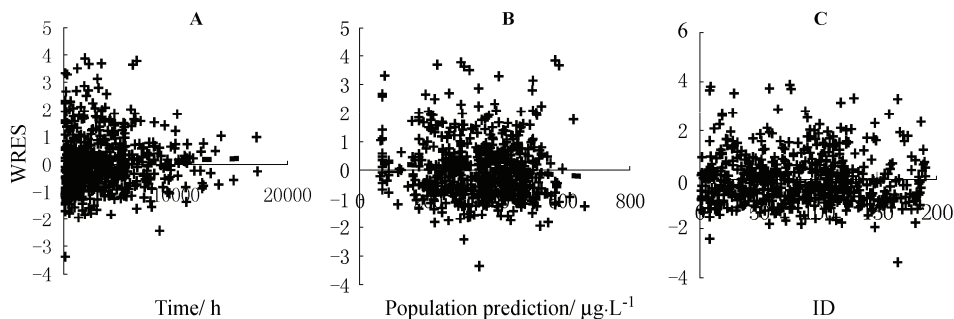


Figure 2 The plots of weighted residual vs postoperative time (A), population predicted concentrations (B) and patient identification number (C) of the final model

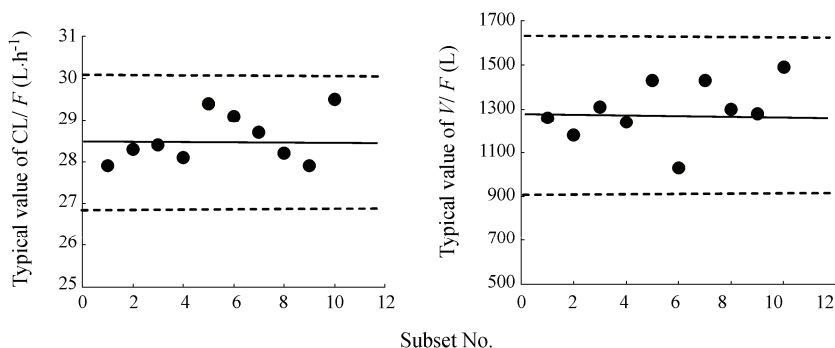


Figure 3 Population typical value of CL/F and V/F for for 10 different subsets. The solid and broken lines are the typical value and $\pm SE$ from full dataset

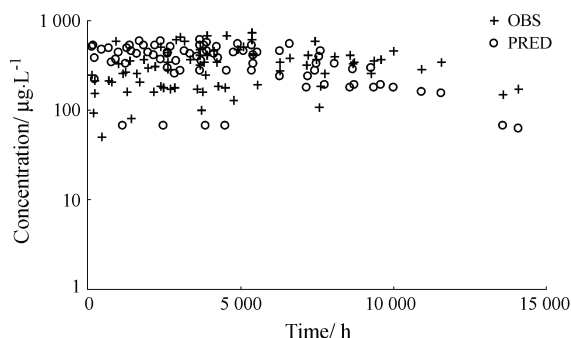


Figure 4 Scatter plot of observed (OBS) and predicted (PRED) concentrations of the final model in validation group

Table 4 Prediction performance of the final model developed from the index dataset in validation dataset

Parameter	Base model	Final model
Bias (MPE)	115.78	40.43
Precision (MAE)	211.54	176.39
Precision (RMSE)	260.88	204.98

影响。用最终模型参数, 使用 NONMEM 拟合出模型验证组数据的血药浓度群体预测值, 比较观测值 (OBS) 和群体预测值 (PRED) 之间的差异 (图 4)。由图可知, 最终模型得到的群体预测值和观测值之间比较接近, 无明显偏倚。

利用外部验证法计算得到的平均预测误差 (MPE)、平均绝对误差 (MAE) 和平均根方差 (RMSE) 如表 4 所示。结果显示最终模型个体预测值的平均预测误差较小, 预测精度较高。

讨论

本文建立了氯氮平的群体药代动力学模型, 模型基本参数 CL/F , V/F , K_a 分别为 $28.5 L \cdot h^{-1}$, $1290 L$ 和 $2.26 h^{-1}$ 。 K_a 为文献值^[9], CL/F 值与文献值^[12, 13]接近, V/F 与文献值比较偏大。

通过模型看出, 对于氯氮平清除率有影响的因素

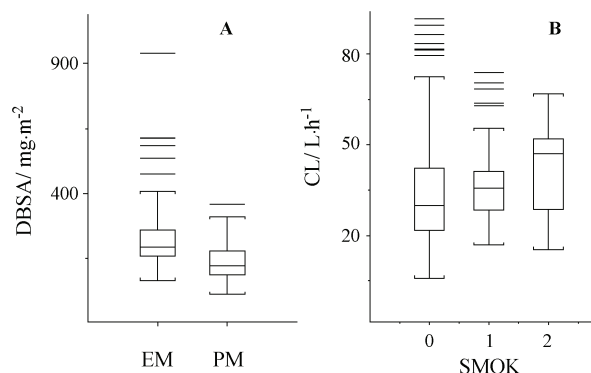


Figure 5 The plot of DBSA values vs PM/EM (A) and CL values vs SMOK (B) in final model (0-4/day = 0, 5-29/day = 1, >29/day = 2 in B)

包括经体表面积归一化的日剂量 (DBSA) 和日吸烟量 (SMOK)。对 DBSA 和 SMOK 统计分析, 未见显著性相关, 说明 DBSA 和 SMOK 是两个相互独立的协变量因素。本研究根据清除率将人群分为强代谢者 (EM) 和弱代谢者 (PM), 个体清除率 $CL/F > 40 L \cdot h^{-1}$ 为 EM, $\leq 40 L \cdot h^{-1}$ 为 PM。EM 患者 CYP1A2 酶活性强, 氯氮平的代谢快, 所需的日剂量大; PM 患者 CYP1A2 酶活性弱, 氯氮平的代谢慢, 所需的日剂量小 (图 5A)。

很多研究结果显示^[7, 9]吸烟者中氯氮平代谢清除率高于非吸烟者, 可能因为吸烟可诱导 CYP1A2 酶活性。本研究把人群分为轻度吸烟组、重度吸烟组和非吸烟组, 结果非吸烟组的清除率为 $(33.54 \pm 16.54) L \cdot h^{-1}$, 而轻度吸烟组的清除率为 $(36.37 \pm 12.64) L \cdot h^{-1}$, 重度吸烟组的清除率为 $(42.41 \pm 15.09) L \cdot h^{-1}$ (图 5B)。结果提示吸烟可能诱导了 CYP1A2 酶的活性, 使氯氮平的去甲基代谢加快, 从而使得吸烟组的清除率偏大, 与文献[14, 15]报道一致。

尽管体外研究已经表明氯氮平经 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2D6 等多种 CYP450 酶代谢^[5, 16], 但

多数体内研究显示, CYP1A2 酶是决定氯氮平总代谢的主要酶, CYP1A2 酶活性是决定个体间血浆浓度变异的主要因素^[6, 7, 15, 17]。在本研究中, 2 964 位点 G→A 突变频率为 26.6%, 734 位点 C→A 突变频率为 59.9%。这与文献报道中国人群的基因 G 的频率 75%, A 的频率 25%^[14], C→A 突变频率 61%^[18]的结果相似。文献报道 CYP1A2 酶 5'-2964 位点 G→A 突变会使酶活性降低^[5, 15], 第 1 内含子 734 位点 C→A 突变 A/A 基因型与酶的诱导能力和活性较高有关^[19, 20]。本研究中 CYP1A2 酶 5'-2964 位点野生型 G/G 与突变型并没有表现出显著性差异, 目标函数仅降低 2.206, 但还是能反映出 G→A 突变使 CL 变小, 即 CYP1A2 酶活性变弱。同样, 在内含子 734 位点 A/A 基因型也没有表现出更好的活性, 虽然目标函数仅降低 1.118, 但是 A/A 基因型比 C/A 和 C/C 基因型活性要强, 这与文献 [17, 19] 结果一致 (图 6)。CYP1A2 活性越强, 氯氮平的代谢越快, 清除率 CL 越大, 下图是 2 964 位点和 734 位点基因型与清除率之间的关系。

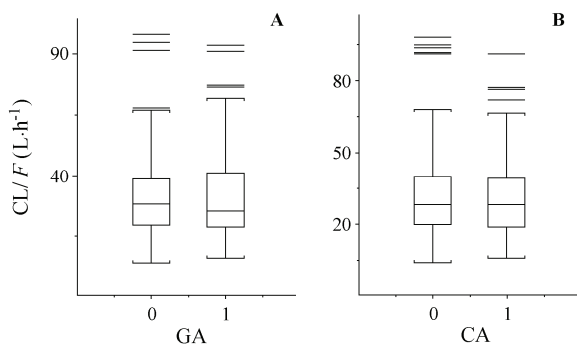


Figure 6 The relationship between CL/F and genotypes of CYP1A2 2 964 and CYP1A2 734. 0 represents G/G, while 1 represents G/A and A/A in A; 0 represents C/C and C/A, while 1 represents A/A in B

很多文献用去甲氯氮平与氯氮平的谷浓度比值作为 CYP1A2 活性指标, 但因为本研究数据点包含有稳态谷浓度点和稳态非谷浓度点两类血药浓度, 所以研究中采取个体表观清除率作为活性指标。尽管 CYP1A2 是氯氮平去甲基代谢的主要酶, 但是并不能完全影响氯氮平的清除率, 这可能是本研究基因型与清除率关系不显著的主要原因。

本文建立了氯氮平在中国精神分裂症患者的群体药物动力学模型, 可以为临床剂量调整, 进行合理的个体化给药提供参考。

References

- [1] Freedman R. Drug therapy: schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 49: 1738-1749.
- [2] He B, Ding YQ, Wang CY. Review of the literature on clozapine-induced leukopenia and agranulocytosis in China [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China (中国医院用药评价与分析)*, 2003, 3: 307-311.
- [3] Si TM, Yu X. Antipsychotic drug patterns of schizophrenia in China: a cross-sectioned study [J]. *Chin J Psychiatry (中华精神科杂志)*, 2004, 37: 152-155.
- [4] Pirmohamed M, Williams D, Madden S. Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver *in vitro* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272: 984-990.
- [5] Eiermann B, Engel G, Johansson I. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 44: 439-446.
- [6] Dailly E, Urien S, Chanut E, et al. Evidence from a population pharmacokinetics analysis for a major effect of CYP1A2 activity on inter- and intraindividual variations of clozapine clearance [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26: 699-703.
- [7] Ozdemir V, Kalow W, Posner P, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration patients with schizophrenia [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21: 398-407.
- [8] Zhai YM, Li WB, Wang CY, et al. RP-HPLC determination of clozapine and its two major metabolites in whole blood, plasma and red blood cells [J]. *Chin New Drugs J (中国新药杂志)*, 2002, 11: 141-144.
- [9] Haring C, Meise U, Humpel C, et al. Dose related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1989, 99: S38-40.
- [10] Ishibashi T, Yano Y, Oguma T. Population pharmacokinetics of platinum after nedaplatin administration and model validation in adult patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56: 205-213.
- [11] Blanco SB, Otero MJ, Santos BD, et al. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1999, 20: 233-240.
- [12] Guitton C, Kinowski JM, Abbar M, et al. Clozapine and metabolite concentrations during treatment of patients with chronic schizophrenia [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39: 721-728.
- [13] Tassaneeyakul W, Kittiwattanakul K, Vannaprasaht S, et al. Steady-state bioequivalence study of clozapine tablet in schizophrenic patients [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2005, 8: 47-

- 53.
- [14] Teng JR, Zhang SQ, Chen YM, et al. Relationship between metabolism of clozapine in the body and polymorphisms of the locus cytochrome P450 1A2-2964 [J]. Chin J Clin Pharm Ther (中国临床药理学与治疗学), 2003, 8: 176-179.
- [15] van der Weide J, Steijnsa LSW, van Weelden MJM. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement [J]. Pharmacogenetics, 2003, 13: 169-172.
- [16] Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the *N*-demethylation of clozapine *in vitro* at low and high concentrations [J]. J Clin Pharmacol, 2001, 41: 823-832.
- [17] Wang CY, Ouyang DS, Zhou HH, et al. Correlation between a caffeine test and clozapine metabolism *in vivo* [J]. Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志), 2000, 33: 16-19.
- [18] Li F, Jiang KD, Jiang SD, et al. Novel mutation of the cytochrome P450 1A2 gene associated with the clinical response to clozapine in Chinese schizophrenic patients [J]. Shanghai Arch Psychiatry (上海精神医学), 2004, 16: 136-139.
- [19] Chen YM, Wang G, Zhang SQ, et al. Relationship between the metabolism of clozapine in patients with schizophrenia and polymorphism of the Loci-2964 and 734 in cytochrome P (450) 1A2 [J]. Her Med (医药导报), 2005, 24: 870-874.
- [20] Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, et al. Functional significance of a C/A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine [J]. Br J Clin Pharmacol, 1999, 47: 445-449.

《药物化学研究与新药开发概论》已出版

宋晓凯教授主编的《药物化学研究与新药开发概论》已由科学出版社于2009年5月出版,本书从分子水平上揭示了药物及具有生理活性的物质的作用机制,阐明药物与受体间的相互作用,探讨药物的化学结构与药效的关系,研究药物及生理活性物质在体内的吸收、转运、分布及代谢过程。从新药发现的基本途径,熟悉先导化合物及其来源和先导化合物的优化方法几方面介绍新药设计与开发,展望了未来的研究趋势和发展动态。另外,还专辟章节介绍了药品专利方面的相关内容,具有很强的实用价值。本书适合制药企业、化学合成和新药研发研究机构的研究人员,以及高校药学和相关专业的学生及科研人员参考使用。定价86.00元。

联系人: 温晓萍 电话: 010-64034601, 64019031