

## 卡培他滨在结直肠癌患者中的群体药动学研究

李晓苏<sup>1</sup>, 唐学义<sup>1</sup>, 宋振国<sup>2</sup>, 马爱玲<sup>3</sup>, 王朝杰<sup>4\*</sup>

1. 河南省人民医院呼吸与危重症医学科, 郑州大学人民医院, 河南大学人民医院, 河南 郑州 450000

2. 河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450008

3. 河南省人民医院药学部, 郑州大学人民医院, 河南大学人民医院, 河南 郑州 450000

4. 河南省人民医院肿瘤中心, 郑州大学人民医院, 河南大学人民医院, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 评价卡培他滨在肠癌患者的群体药动学特征及可能的影响因素。**方法** 选取 56 例肠癌(包括结肠癌及直肠癌)患者为研究对象, 餐后单次口服卡培他滨 0.6 g (0.15 g×4 片)后进行多点采集血样, 以高效液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS/MS)检测受试者给药后血浆中的卡培他滨的血药浓度, 以非线性混合效应模型及程序(NONMEM)对检测数据进行分析, 建立卡培他滨群体药动学模型并获得其群体药动学参数。**结果** 最终模型为一级吸收和消除的一室模型, 模型的药动学参数群体典型值为: 清除率(CL)为 265 L/h, 表观分布容积(V)为 329 L, 吸收速率常数( $K_a$ )为 2.15 h<sup>-1</sup>。人口统计学因素(年龄、性别、体质量等)及肝肾清除相关因素(肌酐清除率、胆红素及白蛋白等)对卡培他滨的清除均无显著性影响。**结论** 所得模型稳定, 能较好地拟合卡培他滨在肠癌患者的群体药动学特征, 可用于临床个体化给药方案的制订。

**关键词:** 卡培他滨; 群体药动学; 高效液相色谱-质谱联用法; 结直肠癌; 个体化给药

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-0873-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.003

## Population pharmacokinetics of capecitabine in colorectal cancer patients

LI Xiao-su<sup>1</sup>, TANG Xue-yi<sup>1</sup>, SONG Zhen-guo<sup>2</sup>, MA Ai-ling<sup>3</sup>, WANG Chao-jie<sup>4</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China

2. Henan Provincial Cancer Hospital, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

3. Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China

4. Department of Oncology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China

**Abstract: Objective** To investigate the population pharmacokinetic characteristics of capecitabine and its possible influencing factors in colorectal cancer patients. **Methods** 56 colorectal cancer patients were chosen as the research objects. After a single dose of 0.6 g (0.15 g, 4 tablets, orally) of capecitabine tablets, blood samples were collected from multiple sites, the plasma concentration of capecitabine was determined by HPLC-MS/MS. The nonlinear mixed effect model and program (NONMEM) were used to analyze the data, the population pharmacokinetic model of capecitabine was established and its population pharmacokinetic parameters were obtained. **Results** The final model is one-compartment model with first order absorption and elimination. Population typical pharmacokinetic parameters of the model: clearance (CL) is 265 L/h, apparent volume of distribution (V) is 329 L, and the absorption rate constant ( $K_a$ ) is 2.15 h<sup>-1</sup>. Demographic factors (age, gender, body weight, etc.) and liver kidney clearance related factors (creatinine clearance rate, bilirubin and albumin, etc.) have no significant effect on the clearance of capecitabine. **Conclusion** The model is stable and can well fit the population pharmacokinetic characteristics of capecitabine in Chinese patients with colorectal cancer, which can be used for developing a individualized administration scheme in clinical.

**Key words:** capecitabine; population pharmacokinetic model; HPLC-MS/MS; colorectal cancer; individualized administration scheme

收稿日期: 2021-01-11

基金项目: 国家自然科学基金-河南人才培养联合基金资助项目(U1204818); 河南省科技计划项目(172102310064)

作者简介: 李晓苏, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤、间质性肺病。E-mail: 414638560@qq.com

\*通信作者 王朝杰, 男, 副主任医师, 研究方向为肿瘤药理学。E-mail: zzwangcj@163.com

卡培他滨 (capecitabine) 是一种高效的口服氟尿嘧啶氨甲酸酯类化疗药物, 口服后在肠黏膜内迅速吸收, 通过肝脏和肿瘤组织内羧酸酯酶、胞苷脱氨酶及胸腺嘧啶磷酸化酶等的逐级酶联反应最终转变为 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 而发挥作用。由于肿瘤细胞内胸腺嘧啶磷酸化酶过度表达, 使得 5-FU 选择性在肿瘤部位释放, 形成特异性杀伤作用, 使得临床用卡培他滨具有较低的毒副作用<sup>[1]</sup>。目前卡培他滨被广泛用于乳腺癌、结直肠癌、胃癌等实体瘤的治疗<sup>[2-4]</sup>。群体药物代谢动力学 (population pharmacokinetics, PPK) 是药物代谢动力学的群体分析法, 研究给定剂量方案下个体间血药浓度的变异性。PPK 参数对个体化给药方案的制定和修改具有重要的指导意义。本研究旨在建立卡培他滨在肠癌人群中的群体药动学模型, 为临床合理使用卡培他滨提供科学依据。

## 1 材料、对象与方法

### 1.1 药品与仪器

卡培他滨片 (商品名: Xeloda, 规格: 0.15 g, 批号: X4555B03) Genentech USA, Inc 生产。甲醇、乙腈、甲基叔丁基醚等试剂 (美国 Fisher 公司)。

LC-20AD XR 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司产品); TRIPLE QUAD 4500 型质谱仪 (美国 AB Sciex 公司产品); Centrifuge 5810R 型高速离心机 (德国 Eppendorf 公司产品)。

### 1.2 研究对象

本试验选取 56 名经病理组织学和/或细胞生物学确诊的实体瘤患者, 在统一的试验方案规定下, 在河南省人民医院、河南省肿瘤医院、郑州人民医院等多家医院开展。其中男性 20 例, 女性 36 例, 包括 36 例直肠癌、20 例结肠癌。受试者年龄为 26~64 岁, 体质量为 45.0~83.0 kg。受试者服药前体温、血压及心率等生命体征均正常。试验前血常规、血生化、肝肾功能、心功能等各项检查均符合方案要求。给药前 2 周内未接受抗肿瘤治疗 (化疗、放疗、分子靶向治疗、生物治疗、免疫治疗等), 且给药前 1 周内未使用过卡培他滨。本试验严格遵守赫尔辛基宣言的有关伦理准则, 研究方案经河南省肿瘤医院伦理委员会批准, 所有受试者均为自愿参加并签订知情同意书。

### 1.3 给药方法与样本采集

本研究采用单剂量给药。受试者至少在试验前日晚晚上入住临床研究病房, 提供标准晚餐后开始禁

食不禁水至少 10 h。次日早晨餐后, 口服试验药物卡培他滨片 0.6 g (0.15 g×4 片), 以温开水 240 mL 送服。给药前和给药后 1 h 内禁止自由饮水, 服药后 4 h 和 10 h 分别进食标准午餐和晚餐 (统一的清淡低脂饮食)。试验过程中禁止吸烟、喝酒和食用含咖啡因类饮料, 避免剧烈运动。试验过程期间不接受其他抗肿瘤治疗, 避免使用易造成胃肠道损伤、影响凝血功能及体内代谢药物。试验的整个过程均在研究医生及护士监护下完成, 密切监测受试者的生命体征, 及时记录及处理不良事件。

受试者于服药前 0 h 和服药后 0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、5.00、6.00 h (共 15 个采血点) 采集肘静脉血约 3 mL, 置于以 K<sub>2</sub>EDTA 为抗凝剂的血样采集管内, 随即倒置混匀, 放置于冰浴条件下。每个时间点的血样采集完毕后在 1 h 内进行离心 (低温 2~8 °C, 2 000×g), 并收取血浆, 临时存放于 (-20±5) °C 冰箱, 并在 24 h 内转移至 (-70±10) °C 的冰箱中保存。

### 1.4 测定方法与样品处理

本试验采用高效液相色谱-质谱联用法 (HPLC-MS/MS) 检测受试者服药后血浆中卡培他滨浓度<sup>[5-6]</sup>。色谱保留时间及色谱峰面积由 Sciex Analyst 软件 (版本 1.6.3) 采集并处理, 使用 Watson LIMS 软件 (版本 7.5) 中分析物峰面积与内标峰面积比标准曲线中分析物的理论浓度进行线性最小二乘法回归计算, 以所得回归方程计算样品中分析物的实测浓度。同时分析由低到高共 4 个质控浓度的质控样品, 与受试者检测样品一起测定分析。每一批次当中, 质控样品的数量的占比大于本分析批次未知样品的 5%。在所有的质控样品当中, 至少有 67% 的质控样品相对偏差在 15% 以内, 且至少有 50% 的相同浓度质控样品相对偏差在 15% 以内<sup>[7-8]</sup>。

### 1.5 群体药动学模型的建立

以卡培他滨血药浓度数据为基础, 采用非线性混合效应 (nonlinear mixed-effects model, NONMEM) 程序 (版本 7.3, Icon Inc, PA, USA) 并以 NONMEM 模型分析, 采用具有相互作用的一级条件评估 (first order condition estimate, FOCE) 法, 建立卡培他滨的群体药动学模型。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

56 例受试者参与该研究。给药方式为单次给药, 共收集药物浓度点 632 份。患者一般人口统计学因

素: 年龄 ( $49.18 \pm 10.22$ ) 岁, 体质量 ( $63.54 \pm 9.63$ ) kg, 体表面积 ( $1.65 \pm 0.18$ )  $m^2$ ; 肝肾清除相关因素: 总胆红素 ( $13.03 \pm 5.89$ )  $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 ( $3.95 \pm 1.66$ )  $\mu\text{mol/L}$ 、总蛋白 ( $74.74 \pm 4.65$ ) g/L、白蛋白 ( $46.01 \pm 3.28$ ) g/L、血肌酐 ( $67.90 \pm 13.54$ )  $\mu\text{mol/L}$ 、肌酐清除率 ( $101.44 \pm 27.06$ ) mL/min。

## 2.2 基础及误差模型的选择

本研究尝试一室和二室模型拟合数据, 采用 Bayesian 原理中目标函数值 (objective function value, OFV) 对拟合结果进行判定, OFV 值越小说明模型拟合优度越高。NONMEM 程序计算结果显示, 一室模型的 Bayesian 目标函数 OFV 值为 7 670.0, 二室模型的 OFV 值为 7 670.0。由于模型的 OFV 值未有变化, 说明二室模型较一室模型对数据的拟合优度并未提高, 因此选用一室模型对数据进行拟合。同样通过计算比较模型 OFV 值可知, 个体间误差模型采用指数型且残留误差模型采用比例型时, 模型拟合优度最好。因此选用以上误差模型对数据进行拟合。

## 2.3 协变量的筛选

本研究采用逐步回归法筛选协变量, 逐步回归法包括前向纳入和逆向剔除两个过程, 待筛选的协变量包括连续型及分类型两类协变量。连续型协变量采用指数模型描述其协变效应。分类型协变量采用幂函数模型描述其协变效应。协变量引入模型后, 模型得到了优化, OFV 值应该下降。前向纳入时, 若 OFV 下降大于 3.84 ( $\chi^2$  检验,  $P < 0.01$ ,  $df = 1$ ), 说明该因素的引入对模型的优化具有统计学意义, 予以保留, 否则剔除。逆向剔除时, 依次去除全量模型中剩余各协变量的影响, 当 OFV 至少增加 6.63 ( $\chi^2$  检验,  $P < 0.001$ ,  $df = 1$ ) 时, 说明该因素的引入对模型的优化具有更严格的统计学意义, 予以保留, 否则剔除。经过协变量筛选后, 发现人口统计学因素及肝肾清除因素均对卡培他滨的清除率无显

著性影响 (OFV 下降小于 3.84)。

## 2.4 最终模型参数估计

由于人口统计学因素及肝肾清除因素对模型参数无显著性影响, 因此, 本模型的最终模型没有加入协变量, 基础模型即为最终模型, 模型参数见表 1。

表 1 卡培他滨最终模型的群体药动学参数

Table 1 Population pharmacokinetic parameters of capecitabine final model

参数	单位	数值	RSE/%
CL	$L \cdot h^{-1}$	265	6.5
V	L	329	15.8
$K_a$	$h^{-1}$	2.15	9.6
$\omega_{CL}^2$	—	0.21	21.9
$\omega_V^2$	—	1.32	16.9
$\sigma_{PRO}^2$	—	0.35	11.1

$\omega_{CL}$ -CL 的个体间变异的方差;  $\omega_V$ -V 的个体间变异的方差;  $\sigma_{PRO}$ -比例型误差; RSE-相对标准误差

$\omega_{CL}$ -inter-individual variation of CL;  $\omega_V$ -inter-individual variation of V;  $\sigma_{PRO}$ -estimated value of proportional error; RSE-relative standard error

通常在模拟拟合结果中, 如果药动学参数的相对标准误 (relative standard error, RSE) 大于 30% 则说明估算不可信。本研究中参数的 RSE 值均小于 30%, 说明参数估算相对可信。

## 2.5 模型的诊断图

由于最终模型群体预测值 (population predicted values, PRED)、个体预测值 (individual predicted values, IPRED) 与观测值 (dependent values, DV) 分布范围较广 (0~4 000 ng/mL), 故作图时对相应坐标轴进行对数转换以便观测其趋势。图中, 首先观测值均匀分布在趋势线  $y = x$  的两侧, 其次通过观测  $\lg DV - \lg PRED$  ( $\lg IPRED$ ) 趋势线可知, IPRED 与 DV 图拟合程度优于 PRED 与 DV 图, 说明模型能够较好地拟合观测值。具体见图 1。

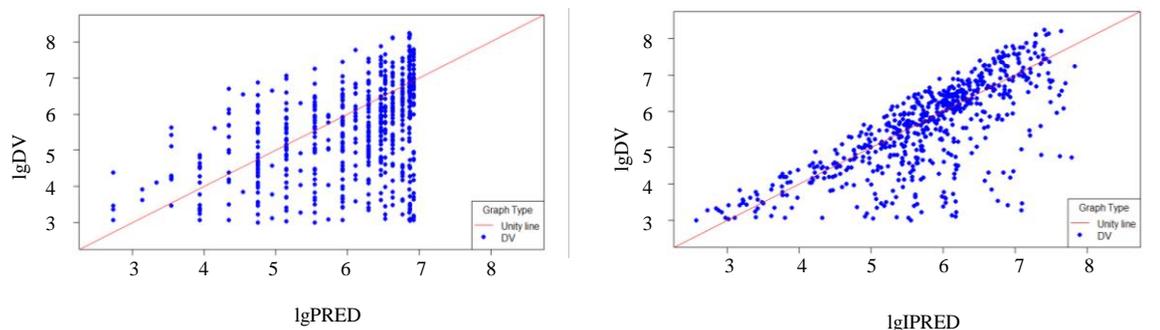


图 1 卡培他滨群体药动学诊断图

Fig. 1 Capecitabine population pharmacokinetic diagnostic chart

条件加权残差 (conditional weighted residual, CWRES) 与 PRED、时间 ( $t$ ) 图中, CWRES 与 PRED (已转换为对数坐标轴)、 $t$  没有相关性且均匀分布在趋势线  $y=0$  的两侧, 同样说明模型能够较好地拟合观测值, 具体见图 2。

## 2.6 模型的验证

**2.6.1 自举法 (Bootstrap, BS)** BS 是在 1 个容量为  $n$  的原始样本中重复抽取一系列容量也是  $n$  的随机样本, 并保证每次抽样中每一样本观察值被抽

取的概率都是  $1/n$  (重置抽样)。这种方法可用来检查样本统计数  $\theta$  的基本性质, 估计  $\theta$  的标准误和确定一定置信系数下  $\theta$  的置信区间<sup>[7]</sup>。本研究所得模型的自举法验证结果见表 2。首先模型自举共 500 次, 成功收敛 486 次, 自举成功率高达 97.2%, 远高于 80% 的标准。其次最终模型参数的估计值均在自举法计算参数的 95% 置信区间内, 提示最终模型能较好地拟合卡培他滨的群体药动学特征, 并且模型非常稳定。

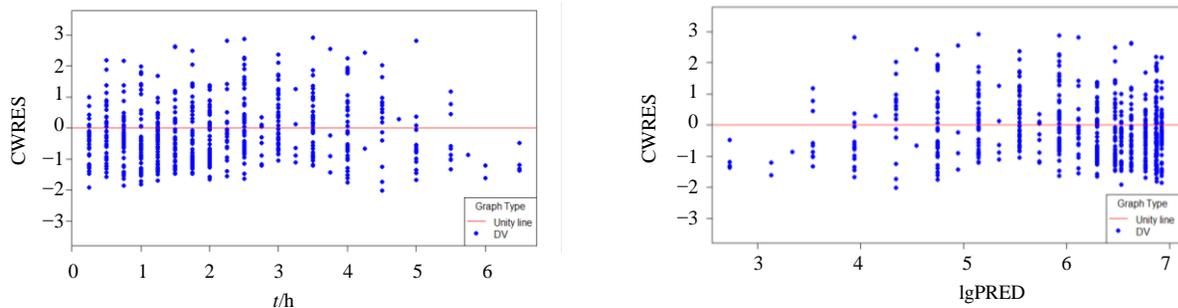


图 2 卡培他滨群体药动学诊断图

Fig. 2 Capecitabine population pharmacokinetic diagnostic chart

表 2 卡培他滨群体药动学模型的验证

Table 2 Verification of capecitabine population pharmacokinetic model

参数	单位	最终模型	Bootstrap 验证值	95% 置信区间
CL	L·h <sup>-1</sup>	265.00	266.14	232.48~298.25
V	L	329.00	318.95	220.50~436.96
K <sub>a</sub>	h <sup>-1</sup>	2.15	2.16	1.59~2.72
$\omega_{CL}^2$	—	0.21	0.20	0.12~0.30
$\omega_V^2$	—	1.32	1.36	0.85~1.80
$\sigma_{PRO}^2$	—	0.35	0.36	0.28~0.43

$\omega_{CL}$ -CL 的个体间变异的方差;  $\omega_V$ -V 的个体间变异的方差;  $\sigma_{PRO}$ -比例型误差

$\omega_{CL}$ -inter-individual variation of CL;  $\omega_V$ -inter-individual variation of V;  $\sigma_{PRO}$ -estimated value of proportional error

**2.6.2 可视化预测检验法 (visual predictive check, VPC)** VPC 是目前较为广泛使用的模型评价方法, 可以直观地评价模型的准确性和预测能力<sup>[8]</sup>。由于 VPC 只能通过图形做出判断, 故其使用存在一定的局限性。故本研究中 VPC 方法只作为辅助评价模型的参考。

采用 VPC 法进行模型的验证, 结果见图 3。图中, 上、中、下直线分别为 2.5%、50%、97.5% 分位数, 上、中、下阴影分别为以上分位数的 95% 置信区间。如图所示, 95% 的数据点都集中在 95% 的图形区间或阴影内, 说明模型拟合效果较好。

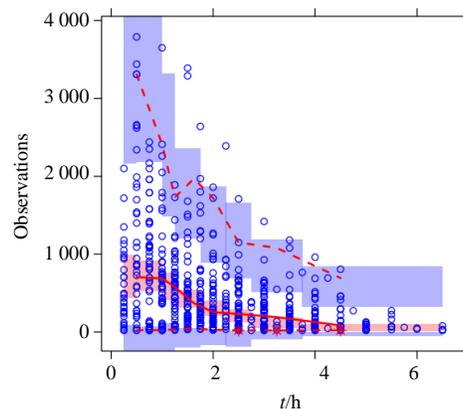


图 3 卡培他滨群体药动学 VPC 检验图

Fig. 3 Population pharmacokinetic model validation by VPC

### 3 讨论

群体药动学是传统药动学结合统计学方法发展出的一个新的研究方法,该方法可以将生理、病理及合并用药等可能影响药物体内代谢的因素模型化,可以应用模型化方法计算患者个体药物动力学参数,有利于制订相对合理的个体化给药方案。本研究建立了卡培他滨在中国肠癌患者中群体药动学模型,并估算了相关群体药动学参数。

卡培他滨药动学研究国内外均不多见<sup>[9-11]</sup>,群体药动学目前只有部分国外研究<sup>[12-15]</sup>。卡培他滨相关药动学研究涉及癌症类型较为广泛,包括结直肠癌、乳腺癌、骨癌及胃癌等<sup>[9-15]</sup>。卡培他滨虽已有肠癌相关的药动学研究<sup>[12-13]</sup>,但多为针对国外肠癌群体的研究,缺少对我国肠癌群体的研究,本研究弥补了这方面的不足。卡培他滨口服后经肝脏及肿瘤组织代谢为多种代谢产物,除原型药物外主要包括5'-脱氧-5-氟胞苷(5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-DFC)、5'-脱氧-5-氟尿嘧啶(5'-deoxy-5-fluorouracil, 5'-DFUR)和5-FU等。由于研究设计所限,本研究主要集中于对卡培他滨原型药物的药动学研究。将来可补充收集卡培他滨于肠癌群体的代谢物数据,建立包括其自身及代谢物的PPK联立模型。类比相关研究<sup>[14-15]</sup>,原则上可以更好地拟合卡培他滨于该群体的药动学特征。

检索文献可知,包括肝肾相关清除因素在内的多种因素可能对卡培他滨的药动学参数有影响<sup>[12-15]</sup>。Urien等<sup>[14]</sup>研究发现,患者肝功能(总胆红素)可显著影响卡培他滨清除率。其他研究<sup>[12, 13-15]</sup>则着重于考察卡培他滨的代谢物的显著性影响因素,对本研究参考价值有限。本研究考察了对卡培他滨清除率可能有影响的人口统计学因素(年龄、性别、体质量等)及肝肾清除相关因素(肌酐清除率、胆红素及白蛋白等),发现考察的所有参数对卡培他滨清除率均无显著性影响。具体原因可能是本研究纳入样本量较小,所以固定效应因素的影响未能有效显现。将来可补充收集卡培他滨的相关样本后再重建协变量模型,理论上可以更好地揭示协变量与卡培他滨清除之间的相关性。

本研究对卡培他滨于中国肠癌患者的群体药动学特征进行了初步分析及探讨,后续试验可以扩大样本规模或增加样本种类,进一步完善相关群体药动学模型,并将模型应用于临床给药方案的优化,为临床患者提供合适的个体化给药计划。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 李平,王芳芳.卡培他滨同步化疗对局部晚期直肠癌患者血清T细胞、VEGF、CEA、COL IV的影响[J].现代肿瘤医学,2020,28(15):2672-2675.
- [2] 田美娟,王丽,张佳,等.口服小剂量环磷酰胺联合卡培他滨维持治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效[J].现代肿瘤医学,2019,27(12):2097-2100.
- [3] 曹玉娟,王德林,刘承伟,等.伊立替康或奥沙利铂联合卡培他滨治疗结直肠癌伴肝转移的临床研究[J].中国肿瘤临床,2014,41(9):593-596.
- [4] 钱军,秦叔逵,梅静峰,等.奥沙利铂联合卡培他滨二线治疗晚期胃癌的临床观察[J].中华肿瘤杂志,2004,26(12):746-748.
- [5] Deng P, Ji C, Dai X, et al. Simultaneous determination of capecitabine and its three nucleoside metabolites in human plasma by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 989: 71-79.
- [6] 熊璐琪,赵博欣.液相色谱-串联质谱法快速同时测定人血浆中卡培他滨及其活性代谢物[J].医药导报,2019,38(6):786-791.
- [7] Das S, Krishen A. Some bootstrap methods in nonlinear mixed-effect models [J]. *J Stat Plan Inference*, 1999, 75(2): 237-245.
- [8] 任宇鹏,邓晨辉,王曦培,等.模型评价方法的比较:正态化预测分布误差与可视化预测检验[J].药学学报,2011,46(9):1123-1131.
- [9] 余俊先,孟化,王康里,等.HPLC法测定胃癌患者卡培他滨血药浓度及其药动学研究[J].中国药房,2013,24(2):123-125.
- [10] 叶敏,朱珠,付强,等.卡培他滨乳腺组织穿透及向氟尿嘧啶转化的药动学研究[J].中国药学:英文版,2006,15(3):131-138.
- [11] 徐国防,高盼,刘平,等.卡培他滨片在肿瘤患者中的生物等效性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2020,25(10):1119-1124.
- [12] Gieschke R. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(3): 252-263.
- [13] Gieschke R, Reigner B, Blesch K S, et al. Population pharmacokinetic analysis of the major metabolites of capecitabine [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2002, 29(1): 25-47.
- [14] Urien S, Rezaí K, Lokiec F. Pharmacokinetic modelling of 5-FU production from capecitabine: A population study in 40 adult patients with metastatic cancer [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2005, 32(5/6): 817-833.
- [15] Lunar N, Etienne-Grimaldi M C, Macaire P, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of capecitabine and its metabolites in breast cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(2): 229-239.

[责任编辑 刘东博]