

多黏菌素 B 在重症感染患者中的群体药动学研究

杨晓姣, 周瑾, 董艳, 肖笼珂, 赵振宇*

天津医科大学朱宪彝纪念医院 天津市内分泌研究所 国家卫健委激素与发育重点实验室 天津市代谢型疾病重点实验室, 天津 300134

摘要: **目的** 建立多黏菌素 B 在重症感染患者中的群体药动学模型, 为个体化给药提供科学依据。**方法** 检索 PubMed、Embase、Web of Science、CNKI 数据库中关于静脉滴注多黏菌素 B 的药动学文献, 提取多黏菌素 B 在重症感染患者中的药动学数据, 使用 Monolix 软件建立多黏菌素 B 的群体药动学模型, 并对模型进行图形评价和 Bootstrap 法验证。**结果** 多黏菌素 B 在重症感染患者中的药动学特性符合房室模型, 多黏菌素 B 的清除率 (CL)、中央室表观分布容积 (V1)、周边室表观分布容积 (V2)、隔间清除率 (Q) 的群体典型值分别为 4.36 L/h、16.19 L、35.14 L、0.4 L/h, 患者的年龄对模型参数 Q 有显著影响, 模型评价表明模型稳定, 且有较好的预测效能。**结论** 本研究建立了重症感染患者多黏菌素 B 的群体药动学模型, 可为多黏菌素 B 在成年重症感染患者中的个体化用药提供参考。

关键词: 多黏菌素 B; 群体药动学; 重症感染; 清除率; 中央室表观分布容积; 周边室表观分布容积

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2864-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.035

Population pharmacokinetics of polymyxin B in patients with severe infection

YANG Xiao-jiao, ZHOU Jin, DONG Yan, XIAO Long-ke, ZHAO Zhen-yu

NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Abstract: Objective To develop a population pharmacokinetics model of polymyxin B in patients with severe infection to provide scientific basis for individualized drug administration. **Methods** The literatures about the pharmacokinetics of polymyxin B were retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, CNKI databases, and related pharmacokinetic data were collected from published clinical trials literatures. Then the population pharmacokinetics model of polymyxin B was constructed by Monolix, and the population pharmacokinetics model was validated by pattern evaluation and bootstrap method. **Results** The population pharmacokinetics characters of polymyxin B were best described by compartment model. The typical population values of CL, V1, V2, Q were 4.36 L/h, 16.19 L, 35.14 L, 0.4 L/h. Age of patients as a covariate affected the Q in this study. Model validation showed that the population pharmacokinetics model of polymyxin B established by this study was reliable and had good predictive performance. **Conclusion** The population pharmacokinetics model of polymyxin B in patients with severe infection is established successfully and could provide basis for the individualized dosage regimen in adult patients with severe infection.

Key words: polymyxin B; population pharmacokinetic; severe infection; clearance rate; V1; V2

目前多药耐药及泛耐药革兰阴性菌感染逐年增多, 其所致重症感染花费大、死亡率高, 是治疗上的难题, 耐药菌的出现增加了抗菌药物的选择压力, 多黏菌素 B 重新成为抗感染治疗的重要选择^[1]。

多黏菌素 B 是窄谱杀菌剂, 通过与细菌外膜上的脂多糖作用, 使外膜膨胀, 借助自促摄取机制穿过外膜, 破坏细胞膜磷脂双分子层的完整性, 造成细菌内物质外漏, 引起细菌死亡^[2]。多黏菌素 B 于 20 世

收稿日期: 2022-08-08

基金项目: 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目资助 (TJYXZDXK-032A); 天津医科大学朱宪彝纪念医院院基金 (ZXY-YJJ2020-8)

作者简介: 杨晓姣, 女, 主管药师, 主要从事临床药学工作。E-mail: xiaojiao055@sina.com

*通信作者: 赵振宇, 男, 主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

纪 50 年代获准上市, 当时药物研发的审查标准较简单, 可用于指导临床使用的信息很少, 且因多黏菌素 B 显著的肾毒性及神经毒性制约了其在临床中的应用^[3]。因此研究不同病理生理情况下多黏菌素 B 的药动学/药效学 (PK/PD) 迫在眉睫。目前, 多黏菌素 B 在重症感染患者中的群体药动学研究国内外已有报道, 但单项研究中病例数较少, 本研究在多篇文献基础上, 采用非线性混合效应模型法, 建立重症感染患者中多黏菌素 B 药动学模型, 为个体化给药提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从 PubMed、Embase、Web of Science、CNKI 收集和筛选出符合要求的文献和病例作为群体药动学研究对象。

1.2 软件

群体药动学分析软件: Monolix (版本 2021R1, Lixoft); R 语言集成开发环境: R Studio; 操作系统: 中文 Windows 10。

1.3 研究方法

1.3.1 文献数据获取 (1) 文献检索方法: 以“多黏菌素 B”“药动学”“群体药动学”“治疗药物监测”为检索词, 检索建库至 2022 年 7 月的 CNKI 数据库; 以“polymyxin B”“population pharmacokinetic”“pharmacokinetic”“TDM”“Therapeutic drug monitoring”为检索词, 检索建库至 2022 年 7 月的 PubMed、Embase、Web of Science 数据库, 语种限制为英文。(2) 文献纳入及排除标准: 符合下列条件的文献纳入研究: ①研究对象为静脉滴注多黏菌素 B, 使用时间 ≥ 3 d 的重症感染患者; ②文献包含多黏菌素 B 的血药浓度或药时曲线数据; ③文献包含用药人群的人口统计学资料。符合下列条件的文献从研究中排除: ①药动学数据或人口统计学资料严重缺失; ②重复发表的文献。(3) 文献数据提取方法: 用 GetData 软件打开文献中的药时曲线图, 设定标尺刻度, 选择点捕捉模式, 读取相关矢量坐标点。

1.3.2 群体药动学模型的建立 采用 Monolix 软件对重症感染患者的多黏菌素 B 血药浓度数据进行处理, 采用清除率、分布容积等作为模型参数。(1) 选择一室、二室模型尝试建立群体药动学房室模型, 依次用比例型(constant)、指数型(proportional)、加和型(combined1、combined2)和正态分布型

(normal)、对数正态分布型(lognormal)对个体内和个体间的变异进行拟合, 建立自由效应模型。自由效应模型包括个体间变异和个体内变异。个体间变异指除确定性以外的变异, 不同患者之间的随机误差导致的群体中每一个体的药动学参数并不完全相同, 而是围绕着群体均值在一定范围内波动。个体内变异包括取样、分析方法、模型设定和实验研究人员等造成的误差, 以及个体随时间的变异导致拟合值与观测值之间的差异^[4]。在房室模型基础上分别比较不同自由效应模型。本研究中, 以-2 对数似然值(-2LL, OFV)、赤迟信息准则(AIC)、贝叶斯信息准则(BIC)为主要的拟合优度参考, 选择目标函数值(OFV)和变异值最小的群体药动学模型。(2) 采用 *t* 检验考察自由效应之间的相关性, 若 $P < 0.1$, 表明两参数间的随机效应存在显著相关性, 需要将其关联; 关联之后再次检验, 若 $P > 0.01$, 则所考察的两参数无需关联。(3) 建立协变量模型。采用向前纳入(检验水平 $\alpha = 0.05$)和向后剔除(检验水平 $\alpha = 0.01$)同时进行的方法将协变量性别、年龄、体质量、肌酐清除率逐一加入模型参数中, 选择 OFV 和参数标准差最小的群体药动学模型。

1.3.3 群体药动学模型的验证 使用图形法及重新取样法对模型进行验证, 图形法采用模型拟合优度图(goodness of fit plots)、模型预测诊断图(visual predictive check, VPC); 重新采样法选用自举采样法(bootstrap)。VPC 是基于模型大量仿真和图形来判断模型仿真的数据是否分布在观察数据的可信置信区间内, 从而判断模型的稳定性与适宜性。bootstrap 是一种数据重采样技术, 从 n 个观察值中有放回的随机抽样 n 个观察值, 组成一个新样本, 然后计算模型的参数值^[5]。本研究采用 1 000 次 bootstrap 对最终模型进行验证, 对验证成功所得的参数进行统计学计算, 得到的最终模型参数中位数和 95% 置信区间(CI), 与最终模型群体参数比较。

2 结果

2.1 基本资料

按照筛选标准从文献中筛选出文献 9 篇^[6-13, 21], 全部为英文文献, 共纳入患者 112 例, 收集血药浓度样本数 396 个。112 例重症感染患者的性别、年龄、体质量、血肌酐等人口学资料见表 1, 重症感染患者群体多黏菌素 B 药时曲线见图 1。

2.2 群体药动学模型的建立

2.2.1 基础模型的建立 分别尝试使用一室模型

表 1 人口学统计资料

人口学特征	数值
n (男/女) /例	81/31
年龄/岁	52.72±17.68
体质量/kg	71.34±37.62
血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	135.21±63.97

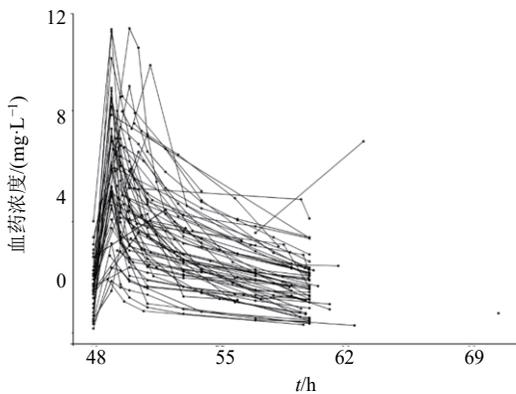


图 1 重症感染患者的多黏菌素 B 药时曲线 (n = 112)

Fig. 1 Blood concentration-time curves of polymyxin B in severe infection patients (n=112)

和二室模型对多黏菌素 B 进行建模,在房室模型基础上分别比较不同自由效应模型。结果提示,二室模型,个体内变异模型为 combined2,个体间变异模型为 lognormal,此组合拟合效果最好,其模型参数的结果见表 2,其中 Tlag_pop、Cl_pop、V1_pop、Q_pop、V2_pop 分别为吸收延迟时间、清除率、中央室表观分布容积、隔间清除率、周边室表观分布容积的群体典型值。个体内变异和个体间变异不同模型拟合结果的比较见表 3。

2.2.2 协变量模型的建立 采用 t 检验考察自由效应之间的相关性,将参数 Cl 与 Q、V1 与 V2 关联;用向前纳入(检验水平 $\alpha=0.05$)和向后剔除(检验水平 $\alpha=0.01$)同时进行的方法将协变量年龄、性别、体质量、肌酐清除率逐一加入参数中,发现年龄对多黏菌素 B 的 Q 有显著影响, $Q=10^{(0.292+0.047\times\text{年龄})}$,最终模型参数结果见表 4,其中 beta_Q_age 为年龄对隔间清除率的影响系数; omega_Tlag、Omega_Cl、omega_V1、omega_Q、omega_V2 分别为 Tlag、Cl、V1、Q、V2 的个体间变异效应系数, corr_Q_Cl、corr_V2_V1 分别为 Cl 与 Q、V2 与 V1 的相关系数。

2.2.3 模型的验证 模型的拟合优度图见图 2,群

表 2 多黏菌素 B 药动学基础模型参数值

参数	估计值	相对标准差/%	个体间变异系数
Tlag_pop/h	0.31	19.60	0.63
Cl_pop/($\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$)	4.50	6.95	0.45
V1_pop/L	12.86	11.30	0.35
Q_pop/($\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$)	7.27	31.50	1.38
V2_pop/L	23.72	15.60	0.68

表 3 个体内变异和个体间变异不同模型拟合结果

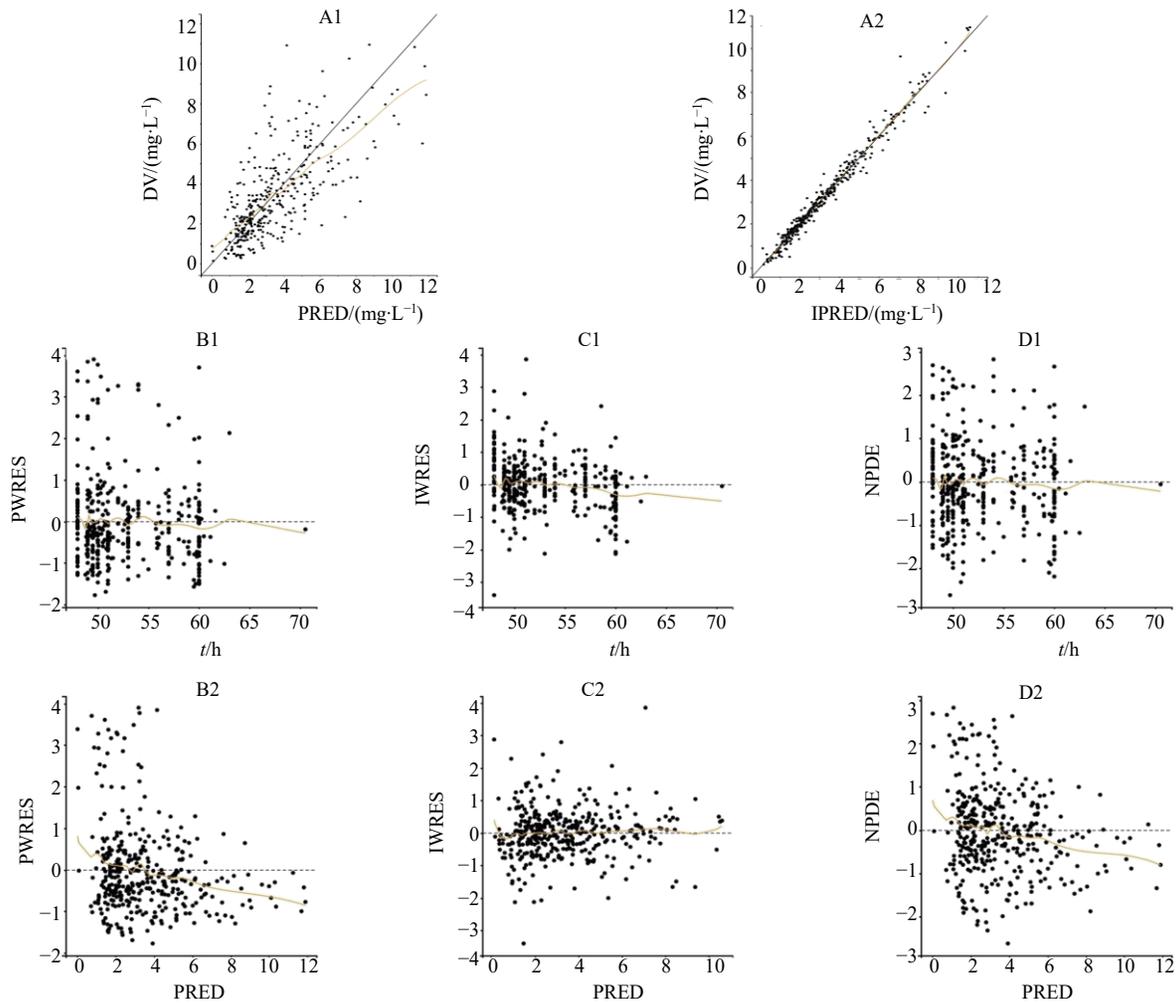
个体内变异	个体间变异	OFV	BIC
constant	normal	954.78	1 001.04
proportional		938.69	984.94
combined1		911.47	961.93
combined2		898.64	949.10
constant	lognormal	881.93	928.18
proportional		881.55	927.80
combined1		843.54	894.00
Combined2		835.37	885.83

表 4 多黏菌素 B 最终群体药动学模型参数值

Table 4 Population pharmacokinetic model estimates and bootstrap results for polymyxin B

参数	最终模型		bootstrap 结果		收缩值/%
	估计值	RSE/%	中位数	95%CI	
Tlag_pop	0.420	26.2	0.416	(0.024, 0.805)	-3.30
Cl_pop	4.360	6.33	4.291	(3.423, 5.115)	-2.08
V1_pop	16.190	10.4	16.244	(10.631, 20.806)	10.70
Q_pop	0.400	40.4	0.483	(0.081, 15.378)	-14.40
beta_Q_age	0.047	13.9	0.042	(-0.005, 0.069)	-
V2_pop	35.140	16.2	36.739	(17.071, 93.593)	9.46
omega_Tlag	0.500	42.5	0.493	(0.118, 1.889)	-
omega_Cl	0.460	9.26	0.456	(0.311, 0.608)	-
omega_V1	0.550	12.8	0.530	(0.312, 0.813)	-
omega_Q	0.690	17.7	0.686	(0.249, 1.395)	-
omega_V2	0.770	19.6	0.819	(0.358, 1.921)	-
corr_Q_Cl	0.630	21.2	0.655	(0.183, 0.881)	-
corr_V2_V1	0.850	21.0	0.786	(0.27, 0.893)	-

体预测值 (PRED) 和个体预测值 (IPRED) 与实际观察值 (DV) 的诊断图显示模型的预测值集中在对角线 (图 2-A1、A2); 群体权重残差 (PWRES)、个体权重残差 (IWRES, $\text{IWRES}=\text{DV}-\text{IPRED}$)、正态分布预测分布误差 (NPDE) 分布诊断图提示,残差基本分布在 $Y=\pm 2$ 之间,未出现位于 ± 4 之外的



A1-群体预测值与多黏菌素 B 血药浓度的实际观察值的诊断图 A2-个体预测值与多黏菌素 B 血药浓度的实际观察值的诊断图 B1-群体权重残差对时间的散点图 B2-群体权重残差对浓度观测值的散点图 C1-个体权重残差对时间的散点图 C2-个体权重残差对浓度观测值的散点图 D1-正态分布预测分布误差对时间的散点图 D2-正态分布预测分布误差对浓度观测值的散点图

A1-scatter plot of population predictive values and actual observed value of polymyxin B A2-scatter plot of individual predicted values and actual observed value of polymyxin B B1-scatter plot of population weight residual versus time B2- scatter plot of population weight residual versus observations C1- scatter plot of individual weight residual versus time C2- scatter plot of individual weight residual versus observations D1- scatter plot of normalized predictive distribution error versus time D2- scatter plot of normalized predictive distribution error versus observations

图 2 模型的拟合优度图

Fig. 2 Goodness of fit graph of the model

情况,表明模型预测性能较好(图 2-B1、B2、C1、C2、D1、D2)。从 VPC 图(图 3)可以看出,模型预测的 90%CI 基本覆盖了相应观测值得 10%、50%、90%的分位数,说明所建立的模型稳定,预测性能良好,估计的参数可信度高。采用 Bootstrap 验证法重采样 1 000 次,所得参数的中位数和最终模型接近,且参数估计与最终模型的参数估计值 95%CI 基本重叠,结果见表 4。用 Monolix 自带的收敛评估工具,对不同的随机初始值执行多次的参数估计与模型评估,结果显示,给予各个参数不同随机初始值,均能收敛到同一数值附近,且收敛值均小于 20%,表明模型的稳定性良好。最终多黏菌素 B 群

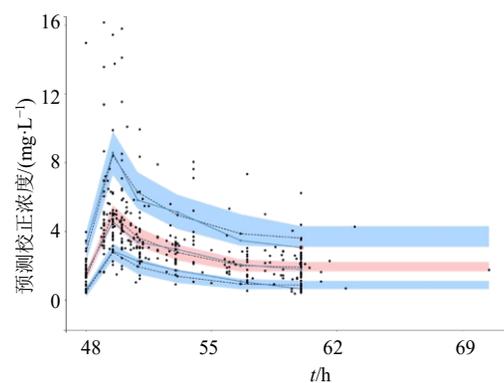


图 3 模型预测诊断图结果

Fig. 3 Diagnostic map of model predicts the results

体药动学模型各项参数符合实际意义, 个体间变异、个体内变异均在允许的误差范围之内, 模型的最终拟合优度良好。

3 讨论

群体药动学是将经典的药动学基本原理和统计学模型相结合以分析药动学特性中存在的变异性, 研究药物体内过程的群体规律、药动学参数的统计分布及其影响因素。群体药动学研究是采用非线性混合效应模型, 结合经典的药动学理论和统计学原理, 定量地考察不同因素对药物个体参数及群体药代特征参数的影响。群体药动学研究利用零散的数据资料就可以建立模型, 拟合计算出某一人群的群体药动学参数, 可为临床制定个体化给药提供科学的依据^[4]。本研究针对重症感染患者探讨多黏菌素 B 在体内的处置规律, 为临床用药过程中较好地预测给药剂量和提高抗感染疗效提供合理依据, 减少药品不良反应的发生。

本研究结果显示, 多黏菌素 B 在重症感染患者的群体药代动力学符合二室模型, CL、V₁、V₂ 的群体典型值分别为 4.36 L/h、16.19 L、35.14 L, 与张俊^[15]、Wang 等^[6]报道中的值较为接近。Avedissian 等^[16]、Miglis 等^[17]等分别报道多黏菌素 B 在 9 名囊性纤维化患者及 52 名革兰阴性杆菌感染患者中的群体药动学, Q 值分别为 2.32 L/h、1.79 L/h, 本研究 Q 群体典型值为 0.4 L/h, 与文献研究有明显的差别, 这可能与患者不同的疾病状态等因素有关。

本研究协变量模型提示年龄能影响多黏菌素 B 的隔间清除率, 且呈正相关, 其结果与最近的研究报道 Wang 等^[6]、Crass 等^[7]、Luo 等^[18]的结果不一致, 这是第 1 项证明年龄对重症感染患者多黏菌素 B 清除率有显著影响的群体药代动力学研究, 可能与年龄可影响患者机体各项功能有关。Luo 等^[18]、Avedissian 等^[16]、Yu 等^[19]、Wang 等^[20]报道了肌酐清除率对多黏菌素 B 清除率有显著影响, 本研究纳入重症感染患者的肌酐清除率 (9~356 mL/min) 分布范围较大, 未发现肾功能状态对多黏菌素 B 的清除率有显著影响, 这与 Sandri 等^[21]、Wang 等^[6]的结论一致, 且现行共识及指南建议, 对于肾功能不全的患者, 多黏菌素 B 不需要调整剂量^[22]。Sandri 等^[21]、Crass 等^[7]等研究发现体质量显著影响多黏菌素 B 的群体药动学, 这是目前仅有的 2 项观察到体质量与多黏菌素 B 的群体药动学有关的研究, 共识指南建议采用体质量调整剂量策略^[22]。Pai 等^[23]指

出, 体质量调整剂量策略可能会导致低体质量患者暴露不足或病态肥胖患者暴露过度, Wang 等^[6]研究多黏菌素 B 在肥胖患者中的群体药动学, 未发现体质量对多黏菌素 B 的群体药动学参数有显著影响, 并建议肥胖患者采用调整体质量剂量策略, 每日剂量小于 250 mg。体质量与多黏菌素 B 清除率之间的关系仍有争议, 本研究未发现体质量与多黏菌素 B 的群体药代动力学参数有显著相关性, 后续研究应针对低体质量患者, 确认体质量与多黏菌素 B 的群体药动学之间的关系, 以及是否应调整当前的多黏菌素 B 剂量策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李燕菊, 汪海涛, 马新萍, 等. 多粘菌素 B 联合头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 376-380.
- [2] 刘亮, 张冕, 刘雅楠, 等. 多粘菌素 B 血药浓度监测研究进展 [J]. 中国药师, 2021, 24(3): 536-541.
- [3] Avedissian S N, Scheetz M H. Does renal function matter for polymyxin B? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 87(7): 2629-2632.
- [4] Nguyen T M, Ngo T H, Truong A Q, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of ceftazidime and imipenem in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 456.
- [5] 张韶, 单爱莲. 群体药代动力学的验证和仿真 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12): 883-886.
- [6] Wang P, Zhang Q, Feng M, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in obese patients for resistant gram-negative infections [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 754844.
- [7] Crass R L, Al Naimi T, Wen B, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in hospitalized adults with cystic fibrosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(10): e0079221.
- [8] L H Kwa A, Lim T P, G H Low J, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B1 in patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial infections [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 60(2): 163-167.
- [9] Sandri A M, Landersdorfer C B, Jacob J, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(3): 674-677.
- [10] Zavascki A, Goldani L Z, Cao G Y, et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(10): 1298-1304.

- [11] Tam V H, Lee L S, Ng T M, *et al.* Performance of population pharmacokinetic models in predicting polymyxin B exposures [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1814.
- [12] Yu X B, Pan J Y, Zhou Z Y, *et al.* TDM-guided medication of polymyxin B in a patient with CRKP-induced bloodstream infection: A case report [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(1): 201-204.
- [13] Li Y Q, Chen K F, Ding J J, *et al.* External evaluation of published population pharmacokinetic models of polymyxin B [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(12): 1909-1917.
- [14] 张昭, 单爱莲, 赵荣生, 等. 群体药代动力学研究方法 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(9): 643-646.
- [15] 张俊, 张素枝, 孙志, 等. 多黏菌素 B 在脓毒血症患者中的群体药代动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(9): 744-748.
- [16] Avedissian S N, Miglis C, Kubin C J, *et al.* Polymyxin B pharmacokinetics in adult cystic fibrosis patients [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(7): 730-738.
- [17] Miglis C, Rhodes N J, Avedissian S N, *et al.* Population pharmacokinetics of polymyxin B in acutely ill adult patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(3): e01475.
- [18] Luo X, Zhang Y, Liang P, *et al.* Population pharmacokinetics of polymyxin B and dosage strategy in critically ill patients with/without continuous renal replacement therapy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106214.
- [19] Yu X B, Jiao Z, Zhang C H, *et al.* Population pharmacokinetic and optimization of polymyxin B dosing in adult patients with various renal functions [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1869-1877.
- [20] Wang P, Zhang Q, Zhu Z, *et al.* Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of polymyxin B in Chinese patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial infections [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 829.
- [21] Sandri A M, Landersdorfer C B, Jacob J, *et al.* Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: Implications for selection of dosage regimens [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 524-531.
- [22] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 292-310.
- [23] Pai M P. Polymyxin B dosing in obese and underweight adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(12): 1785.

[责任编辑 高源]