

老年感染患者替加环素群体药动学模型的建立及评价

胡锦涛^{1#}, 郑昕昕^{1#}, 吴轩宇¹, 葛卫红^{1, 2, 3}, 王敏^{1, 2, 3}, 朱怀军^{1, 2, 3*}

1. 南京中医药大学 鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

3. 南京临床药学中心, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 基于群体药动学 (PPK) 理论建立老年感染患者替加环素 PPK 模型并进行评价。**方法** 收集2019年1月1日—2022年8月30日在南京大学医学院附属鼓楼医院住院且静脉使用替加环素的老年患者为研究对象, 回顾性收集符合纳入及排除标准患者的性别、年龄、体质量、药物剂量、给药时间、治疗药物监测采样时间、血药浓度、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、白蛋白 (ALB)、直接胆红素 (DBIL)、总胆红素 (TBIL)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 以及采用 Cockcroft-Gault 公式计算的肌酐清除率 (CrCL) 等资料。患者临床给药方案为静脉滴注替加环素 50 mg 或 100 mg, 首剂加倍, 每 12 小时给药 1 次。利用非线性混合效应模型法建立 PPK 模型, 并计算药动学参数。最终模型采用拟合优度诊断、自举法 (BS)、可视化预测检验法 (VPC) 进行内部评价, 采用拟合优度诊断、VPC 和预测检验误差进行外部验证, 考察最终模型的预测性能。**结果** 纳入 108 例老年患者数据, 其中建模组 79 例患者数据, 血药浓度监测点 309 个; 外部验证组 29 例患者数据, 血药浓度监测点 87 个。患者感染类型主要包括肺部感染、腹腔感染、皮肤和软组织感染。最终 PPK 模型为二室模型, 模型参数清除率 (CL)、中央室分布体积 (V_1)、房室间清除率 (Q)、周边室分布体积 (V_2) 的典型值分别为 $8.85 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 、50.4 L、19.1 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ 、202.0 L, BUN 对替加环素的 CL 存在显著影响, 模型的内部验证和外部验证均表现良好, 说明最终模型的预测性能稳定可靠。**结论** 建立的 PPK 模型为首个针对老年患者的替加环素 PPK 模型, 可为老年患者个性化使用替加环素提供参考。

关键词: 替加环素; 老年感染患者; 群体药动学模型; 药动学参数; 模型评价

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 07-1534-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.018

Establishment and evaluation of population pharmacokinetic model of tigecycline in elderly patients with infection

HU Jinwei¹, ZHENG Xinxin¹, WU Xuanyu¹, GE Weihong^{1, 2, 3}, WANG Min^{1, 2, 3}, ZHU Huaijun^{1, 2, 3}

1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

2. Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

3. Nanjing Medical Center for Clinical Pharmacy, Nanjing 210008, China

Abstract: **Objective** Based on the population pharmacokinetic (PPK) theory, to establish a PPK model of tigecycline in elderly patients with infection and to evaluate the PPK model. **Methods** The elderly patients hospitalized in the Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University from January 1, 2019 to August 30, 2022 who used tigecycline intravenously were collected as research objects. The gender, age, body mass, drug dose, administration time, therapeutic drug monitoring sampling time, blood concentration, alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), albumin (ALB), direct bilirubin (DBIL), total bilirubin (TBIL), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), creatinine clearance rate (CrCL) calculated by Cockcroft Gault formula and other data. The clinical administration scheme of patients was intravenous drip of tigecycline 50 mg or 100 mg, the first dose was doubled, and the drug was administered

收稿日期: 2023-03-21

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2020YFC2008303)

#共同第一作者: 胡锦涛, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: hjviv126@163.com

郑昕昕, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 1320853869@qq.com

*通信作者: 朱怀军, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药理学。E-mail: huaijun.zhu@gmail.com

once every 12 h. The PPK model was established by nonlinear mixed effect model, and the pharmacokinetic parameters were calculated. The final model was internally evaluated by goodness-of-fit diagnosis, bootstrap method, and visual predictive checks. The predictive performance of the final model was examined using goodness-of-fit plots, visual predictive checks, and predictive test errors for external validation. **Results** A total of 108 elderly patient data were included, including data from 79 patient in the modeling group with 309 blood drug concentration monitoring points, data from 29 patients in the external validation group with 87 monitoring points for blood drug concentration. The main types of infection in patients include lung infections, abdominal infections, skin and soft tissue infections. The final PPK model was a two-compartment model, and the typical estimates of clearance (CL), central ventricular volume of distribution (V_1), atrioventricular clearance (Q), and peripheral ventricular volume of distribution (V_2) were $8.85 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, 50.4 L, $19.1 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, and 202.0 L, respectively. BUN has a significant effect on the CL of tigecycline. Both internal and external validation of the model performed well, indicating that the predictive performance of the final model is stable and reliable. **Conclusion** The established PPK model is the first PPK model of tigecycline for elderly patients, which can provide a reference for the individualized use of tigecycline in elderly patients.

Key words: tigecycline; elderly patients with infection; population pharmacokinetic model; pharmacokinetic parameters; model evaluation

替加环素是一种广谱抗菌药物,对多重耐药菌有较强的抗菌活性,在临床上主要用于复杂的腹腔、皮肤和软组织感染以及社区获得性肺炎的治疗^[1-3]。目前多重耐药菌的流行日益严峻,学术界指出抗菌药物应依据药动学/药效学(PK/PD)理论指导用药,PK/PD理论的临床应用可以发挥抗菌药物最大治疗效益^[4]。群体药动学(PPK)模型将传统药动学理论和统计学模型相结合,探索药物体内过程的群体规律,计算PPK参数值,优化患者给药方案,有助于个体化用药的开展^[5]。目前国内外已有多个研究建立了替加环素PPK模型^[6-10],现有模型纳入的患者群体包括重症感染患者、社区和医院获得性肺炎感染患者、脓毒症患者等。目前国内外已建立的替加环素PPK模型在年龄范围上多为成年人,年龄在18~90岁,65岁以上的人群占比较小,尚无针对老年患者这一特殊群体的研究。Zhou等^[10]建立的模型筛选出年龄是显著影响因素,年龄的增加与药物清除率的降低有相关性,提示老年人群可能与成年人群存在药物代谢差异。替加环素在临床上通常用于危及生命的多药耐药菌感染的治疗,而高龄患者由于危重感染,合并多种基础疾病以及自身免疫功能受损等原因,大多感染情况较为严重,不良反应发生的机率较高,死亡率也较高^[11-12]。因此有必要建立适用于老年(≥ 65 岁)患者的替加环素PPK模型,提高药物使用的安全性,为临床精准治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2019年1月1日—2022年8月30日在南京大学医学院附属鼓楼医院住院且静脉使用替加环

素的老年患者作为研究对象。本研究已获得南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准(编号:2022-040-01)。纳入标准:①静脉使用替加环素 ≥ 3 d;②年龄 ≥ 65 岁;③用药期间至少存在3个有效的替加环素血药浓度监测值。排除标准:①缺乏关键临床数据的患者;②中途停止使用替加环素的患者。

1.2 数据收集

通过本院住院信息管理系统(HIS)回顾性收集符合纳入及排除标准患者的基本资料、用药数据以及生化功能检测数据等,具体包括性别、年龄、体质量、药物剂量、给药时间、治疗药物监测采样时间、血药浓度、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、白蛋白(ALB)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)以及采用Cockcroft-Gault公式计算的肌酐清除率(CrCL)等。

1.3 给药剂量和治疗药物监测

患者临床给药方案为静脉滴注替加环素50 mg或100 mg,首剂加倍,每12小时给药1次。患者使用替加环素第4天后,采集谷、中、峰浓度3个时间点的外周静脉血样本进行治疗药物监测。峰浓度的采集时间为静脉滴注结束后0.5 h,中浓度采集时间为给药时间相隔的中间时间点(静脉滴注结束后6 h),谷浓度的采集时间为下次给药前0.5 h内。本研究中替加环素的血药浓度测定采用已建立的方法^[13],样本采集后 $3\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心5 min,取血清样本200 μL ,加入40 μL 10%的高氯酸混匀, $14\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心5 min后取上清液150 μL 进样。采用2D-LC-UV系统[包括LC-20A色谱部件(日本岛津公司)与FLC2701全自动二维液相色谱

谱耦合仪(湖南德米特公司)]进行测定,血清质量浓度在 $0.03\sim 30.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好,最低检测限为 $10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,最低定量限为 $30\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,批内和批间精密度的相对标准偏差(RSD)均小于10%,标准误差均小于10%。

1.4 基础模型的建立

利用NONMEM软件(Version 7.3, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, 美国)建立PPK模型,根据目标函数值(objective function value, OFV)的数值大小选择结构模型,使用个体间和个体内变异交互作用的一阶条件估算法(FOCE-I)计算模型参数,采用指数模型评估个体间变异,选择比例模型评估个体内变异。

1.5 最终模型的建立

本研究纳入人口统计学信息、用药信息及生化指标等协变量考察对药动力学参数的影响。采用向前纳入法建立全量回归模型,若加入某一协变量后,OFV下降超过6.63[自由度(df)=1, $P<0.01$],则说明该协变量对模型的影响具有统计学意义。当具有统计学意义的协变量全部引入到模型中后,全量回归模型的建立完成^[14]。随后进行逆向剔除,从建立的模型中依次删除协变量,观察OFV的变化情况。当OFV增加小于10.83(df=1, $P<0.001$)时,认为该协变量对模型无显著性影响,从全量回归模型中剔除,重复此步骤直至OFV数值的改变超过10.83。检查参数估计值的相对标准误差(RSE)和收缩值,对模型进行精细调整,得到最终模型^[15]。模型建立的流程示意图如图1所示。

1.6 模型内部评价

使用R软件(Version 4.0.2)对最终模型进行可视化评估,绘制拟合优度图,包括实际观测值-群体预测值(dependent variable-population prediction, DV-PRED)、实际观测值-个体预测值(dependent variable-individual prediction, DV-IPRED)、条件权重残差-群体预测值(conditional weighted residuals-population prediction, CWRES-PRED)和条件权重残差-时间(conditional weighted residuals-time, CWRES-TIME)散点图。通过比较散点图的聚集趋势和离散程度评估模型预测值与实际观测值的拟合程度,从而评价最终模型的拟合效果。

采用自举法(BS)对最终模型进行1 000次重复随机抽样生成新的数据集,利用NONMEM软件进行参数拟合,计算模型成功拟合参数的次数比例(稳健率),以及这些拟合参数的中位数值和95%

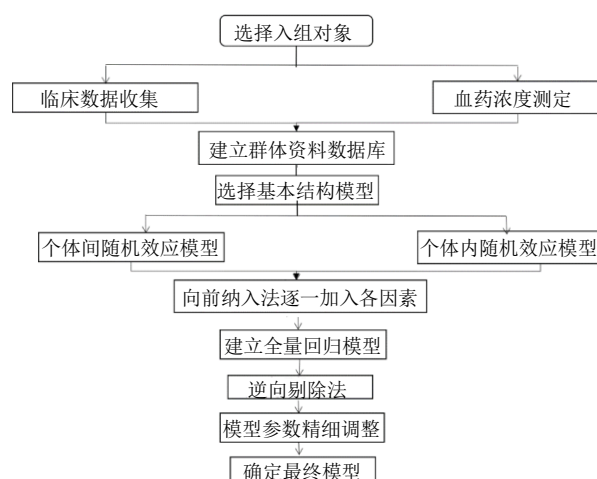


图1 模型建立的流程示意图

Fig. 1 Schematic diagram of model establishment process

置信区间(CI),以评估模型的稳定性和可靠性^[16]。

可视化预测检验法(VPC)利用最终模型的参数对数据集进行1 000次模拟,计算最终模型拟合浓度的第5、50、95百分位数的95%CI,并与观测值进行可视化比较,以确定观测数据和模拟数据之间的系统偏差。

1.7 模型的外部验证

最终模型的外部验证采用拟合优度法、可视化预测检验法和预测误差检验法进行评估和诊断。采用拟合优度法绘制DV-PRED、DV-IPRED散点图;可视化预测检验法绘制VPC图;预测误差检验法计算预测误差(PE)、预测误差的中位数(MDPE)、绝对预测误差的中位数(MAPE)。用MDPE和MAPE分别评价预测性能的准确性和精密度。 F_{20} 和 F_{30} 分别代表了群体预测值的PE在 $\pm 20\%$ 和 $\pm 30\%$ 之间的所占比例,是同时评价模型准确性和精密度的复合指标。模型预测良好的数值标准为 $\text{MDPE}\leq\pm 20\%$ 、 $\text{MAPE}\leq 30\%$ 、 $F_{20}\geq 35\%$ 和 $F_{30}\geq 50\%$ ^[17]。

$$\text{PE} = (\text{PRED}_i - \text{DV}_i) / \text{DV}_i$$

$$\text{MDPE} = \text{Median}[(\text{PRED}_i - \text{DV}_i) / \text{DV}_i]$$

$$\text{MAPE} = \text{Median}|(\text{PRED}_i - \text{DV}_i) / \text{DV}_i|$$

i 代表每个个体

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究共纳入108例老年患者数据,其中建模组79例患者数据,血药浓度监测点309个;外部验证组29例患者数据,血药浓度监测点87个。患者感染类型主要包括肺部感染、腹腔感染、皮肤和软组织感染。基本人口学信息及临床指标见表1。

表1 纳入患者的基本人口学信息

Table 1 Basic demographic information of included patients

项目	建模组	外部验证组
<i>n</i> /例	79	29
血样数量	309	87
性别/例(男/女)	54/25	20/9
年龄/岁	75.78±8.72	73.02±7.15
体质量/kg	60.43±9.88	62.80±8.73
ALT/(U·L ⁻¹)	44.38±61.17	39.31±30.59
AST/(U·L ⁻¹)	49.41±56.64	40.80±31.25
γ-GT/(U·L ⁻¹)	75.57±71.46	82.16±61.93
ALP/(U·L ⁻¹)	142.77±98.31	135.27±55.32
ALB/(g·L ⁻¹)	33.76±4.67	34.01±4.50
DBIL/(μmol·L ⁻¹)	14.84±32.18	9.96±10.60
TBIL/(μmol·L ⁻¹)	25.61±46.24	18.23±14.52
BUN/(mmol·L ⁻¹)	17.74±9.55	20.92±11.02
Cr/(μmol·L ⁻¹)	93.05±75.71	100.03±67.32
CrCL/(mL·min ⁻¹)	75.13±53.16	81.34±45.62

2.2 基础模型结果

2种房室模型均可运行成功,如表2所示,二室模型比一室模型的OFV低104.751,拟合效果显著优于一室模型,且现有模型多为二室模型,故本研究采用二室模型作为基础模型。

2.3 最终模型结果

最终模型中,个体间随机效应和个体内随机效应分别采用指数模型和比例模型来描述,CL、 V_1 、 Q 、 V_2 的群体典型值分别为8.85 L·h⁻¹、50.4 L、19.1 L·h⁻¹、202.0 L,BUN对替加环素的CL存在显著影响,最终

表2 基础模型的PPK估算结果

Table 2 PPK estimation results of basic model

参数	一室模型(RSE/%)	二室模型(RSE/%)
OFV	-270.896	-375.647
CL/(L·h ⁻¹)	8.8 (5.6)	8 (8)
V_1 /L	86.2 (9.4)	52.3 (8)
Q /(L·h ⁻¹)	—	18.5 (17)
V_2 /L	—	278 (22)
ω^2 CL	0.162 (18.3)	0.233 (20)
$\omega^2 V_1$	0.109 (43.7)	0 (fixed)
$\omega^2 Q$	—	0 (fixed)
$\omega^2 V_2$	—	0.227 (72)
σ^2	0.145 (11.1)	0.113 (13)

RSE-相对标准误差;CL-清除率; Q -房室间清除率; V_1 -中央室分布体积; V_2 -周边室分布体积; ω^2 CL、 $\omega^2 V_1$ 、 $\omega^2 Q$ 、 $\omega^2 V_2$ -个体间变异的方差; σ^2 -个体内变异的方差;fixed-该参数被固定为零

RSE-relative standard error; CL-clearance; Q -inter-compartmental clearance; V_1 -central compartment volume of distribution; V_2 -peripheral compartment volume of distribution; ω^2 CL, $\omega^2 V_1$, $\omega^2 Q$, $\omega^2 V_2$ -variance of inter-individual variation; σ^2 -variance of intra-individual variation; fixed-the parameter is fixed to zero

模型公式如下:

$$CL = \theta_1 \times [1 + (BUN - 15.5) \times \theta_5]$$

$$V_1 = \theta_2$$

$$Q = \theta_3$$

$$V_2 = \theta_4$$

θ_1 、 θ_2 、 θ_3 、 θ_4 分别为CL、 V_1 、 Q 、 V_2 的群体典型值, θ_5 为协变量系数

最终模型的药动学参数估计值如表3所示。

表3 最终模型的药动学参数估计值

Table 3 Pharmacokinetic parameter estimates for the final model

参数	估计值	RSE/%	收缩值/%	95%CI
OFV	-394.142	—	—	—
CL(L·h ⁻¹)	θ_1 8.85	7.9	—	7.472~10.228
V_1 (L)	θ_2 50.4	12.7	—	37.836~62.964
Q (L·h ⁻¹)	θ_3 19.1	27.9	—	8.653~29.547
V_2 (L)	θ_4 202	20.8	—	119.484~284.516
BUN	θ_5 -0.011 9	17.3	—	-0.016~-0.008
ω^2 CL	0.203	20.0	6	—
$\omega^2 V_1$	0(fixed)	—	—	—
$\omega^2 Q$	0(fixed)	—	—	—
$\omega^2 V_2$	0(fixed)	—	—	—
σ^2	0.111	11.2	9	—

fixed-该参数被固定为零

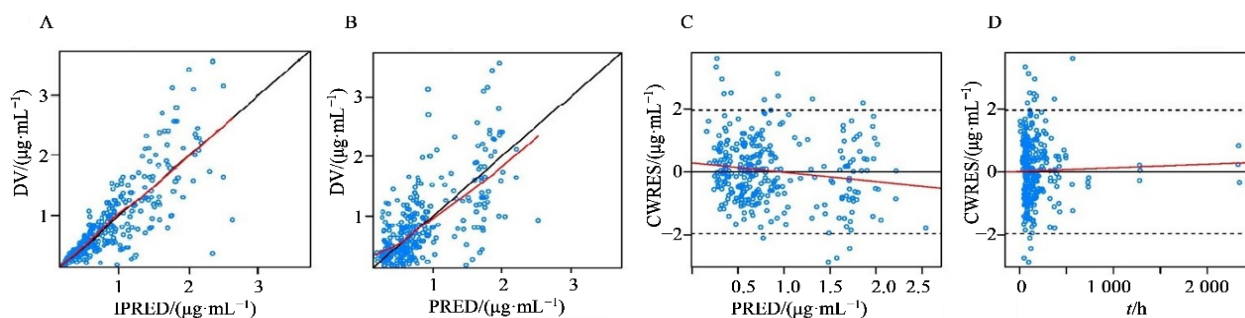
fixed-the parameter is fixed to zero

2.4 内部验证结果

2.4.1 拟合优度图 最终模型的拟合优度图如图2所示,蓝色散点为实际观测值,红色线条为拟合线,黑色实线为参考线。散点分布越均匀,拟合线和参考线重合度越高,表示诊断结果越好。从图中可以看出,PRED和IPRED散点均匀对称分布在参考线两侧;CWRES-TIME趋势线在观测点密集的时间段与零线重叠度较高,后半部分略微向上偏移;CWRES-PRED趋势线略有偏差,在低浓度时拟合

偏高,在高浓度时拟合偏低,呈现向下的趋势变化,但散点绝大部分都在 ± 2 的数值以内,且均匀分布在零线两侧,模型总体上较为稳定。

2.4.2 BS法 采用BS法进行1 000次拟合,成功拟合的次数为1 000次,参数估算中位数与最终模型的相对偏差均小于10%,且最终模型的参数估算值与BS法参数结果的95%CI一致性良好,结果见表4。由此可见,本研究最终模型稳健性较好,预测准确度较高。



A-DV-IPRED 散点图; B-DV-PRED 散点图; C-CWRES-PRED 散点图; D-CWRES-TIME 散点图

A-DV-IPRED scatter plot; B-DV-PRED scatter plot; C-CWRES-PRED scatter plot; D-CWRES-TIME scatter plot

图2 替加环素PPK模型内部验证的拟合优度诊断图

Fig. 2 Diagnostic chart of goodness-of-fit for internal validation of tigecycline PPK model

表4 BS法拟合参数结果

Table 4 Fitting parameter results of bootstrap method

参数	估算 值(RSE/%)	BS法		偏差/%
		中位数	95%CI	
θ_1	8.85(7.9)	8.809	7.743~9.952	-0.039
θ_2	50.4(12.7)	48.557	38.580~62.314	-1.890
θ_3	19.1(27.9)	20.426	10.994~27.213	1.323
θ_4	202.0(20.8)	207.837	129.245~274.076	6.176
θ_5	-0.011 9(17.3)	-0.010 8	-0.017~-0.006	0.001
$\omega^2 CL$	0.203(20.0)	0.202	0.132~0.273	-0.001
$\omega^2 V_1$	0(fixed)	—	—	—
$\omega^2 Q$	0(fixed)	—	—	—
$\omega^2 V_2$	0(fixed)	—	—	—
σ^2	0.111(11.2)	0.110	0.091~0.131	-0.002

fixed-该参数被固定为零

fixed-the parameter is fixed to zero

2.4.3 VPC法 利用NONMEN软件的VPC模块对模型及数据集进行1 000次模拟,结果见图3。图中横坐标代表距离末次给药的时间(h),纵坐标代表实际观测浓度,散点为实际观测浓度值,最下面的蓝色线条、中间的红色线条以及最上面的蓝色线条分别为实际观测浓度的第5、第50和第95百分位数,最下面的蓝色阴影区域、中间的红色阴影区域以及最上面的蓝色阴影区域分别代表模拟浓度值

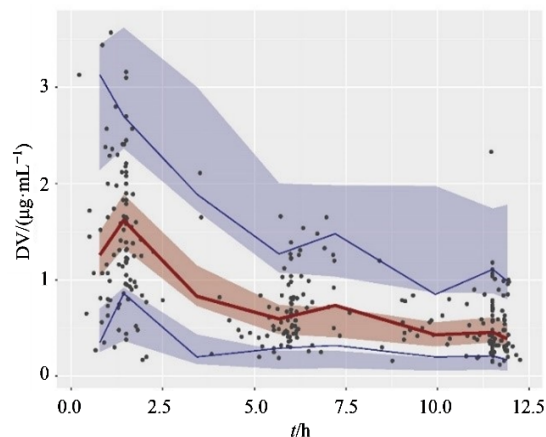


图3 模型内部验证的VPC结果

Fig. 3 VPC result of internal validation of the model

数据第5、第50和第95百分位数的95%CI。各个百分位数对应的线条与阴影区域重合度越高,则置信区间本身拟合所得结果与实际情况越符合,说明该模型的拟合效果越佳。

在模型的VPC结果中,91.91%的实际观测浓度落在基于模拟预测浓度的95%CI内,且3个线条与对应区域的阴影区域重合度比较高。这表明模拟数据与实测数据在整体上具有相似分布特征,最终模型有良好的预测性能。

2.5 外部验证结果

PPK模型的外部验证组共纳入29例老年患者的87个血药浓度点,以此构建外部验证数据集对最终模型进行外部评价。拟合优度诊断结果见图4,散点均匀分布在参考线两侧,拟合趋势线的 R^2 为0.81;VPC诊断结果见图5,线条与对应区域的阴影

区域重合度较高,97.78%的实际观测浓度落在预测浓度的95%CI内;群体预测误差检验法计算结果为:MDPE=4.05%,MAPE=25.75%, $F_{20}=36.78\%$, $F_{30}=59.77\%$,预测误差结果均在预设的范围标准内,认为最终模型具有良好的预测性能。

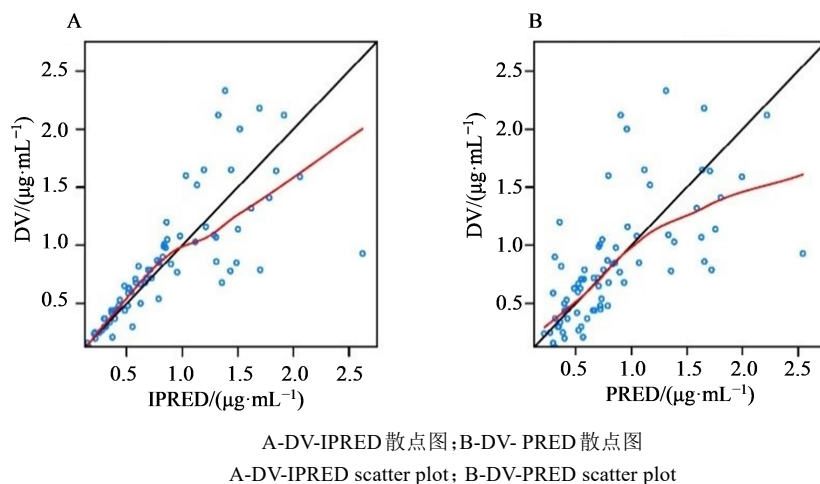


图4 模型外部验证的拟合优度诊断图

Fig. 4 Goodness-of-fit diagnostic diagram for external validation of the model

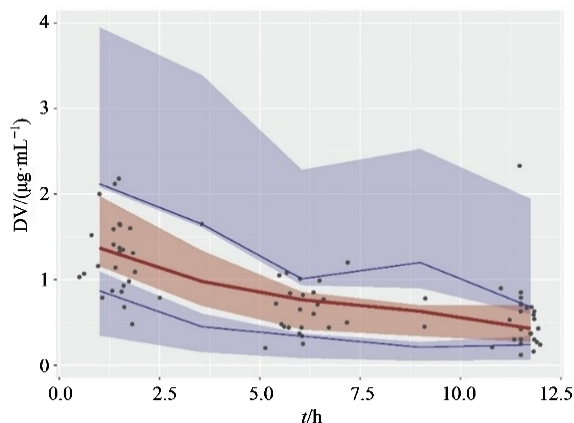


图5 模型外部验证的VPC结果

Fig. 5 VPC result of external validation of the model

3 讨论

本研究利用建立PPK模型的方法考察老年感染患者生理、病理等因素对替加环素代谢过程的影响,相比于传统的治疗药物监测,PPK模型能够更加准确地预测患者体内的药物代谢情况,对药动学群体参数、个体间变异和个体内变异进行数值化评估,确定相关且具有显著差异的协变量,进而达到精准用药治疗和提高用药合理性的目的^[18]。

本模型纳入的群体为使用替加环素的老年患者,目前尚无文献针对这个年龄分布的人群做过模

型研究。在现有的替加环素PPK模型中,大部分研究都采用了二室模型作为结构模型,这些模型的药动学参数 CL 、 V_1 、 Q 、 V_2 典型值的范围分别为7.50~25.2 L·h⁻¹,46.4~162 L,56.4~86.1 L·h⁻¹,87.9~644 L,本研究的 CL 、 V_1 、 V_2 参数拟合结果都在此区间范围内^[6-10,14]。 Q 的群体典型值小于既往模型的参数值,该参数与药物在中央室和周边室的动态分布有关,由于建模群体的不同可能导致一定的差异性。本研究纳入的人群为老年患者,随着年龄增加,老年人血浆蛋白水平下降^[12],替加环素属于高蛋白结合型的药物,血浆蛋白水平下降导致药物游离部分增加,药物在体内的分布也会有所变化。基础模型的OFV值为-373.320,加入BUN后最终模型的OFV为-394.142,数值下降了20.822,说明加入BUN这一协变量之后模型的拟合性能更优。个体间变异和个体内变异的收缩值在一定程度上反映了诊断图的可信程度,一般应小于20%,最终模型个体间变异和个体内变异的收缩值均在10%以内,参数估算的准确性得到保证。CWRES趋势线在浓度较高和较低时产生一定的偏移,可能与治疗药物监测的准确性有关,在极大或极小浓度值时可能存在一定的偏差^[19],总体上偏移的程度较小,目前的模型仍然适用于临床实践中的大多数样本。

在既往研究中,多数模型最终纳入的显著协变

量包括胆红素、AST、Cr、BUN等,提示肝肾功能的改变可能引起替加环素血药浓度的差异。本研究使用替加环素的老年患者数据为群体建模对象,筛选出BUN对替加环素的清除率存在显著影响,与既往2项研究中纳入的显著协变量一致^[8-9]。不同模型最终纳入显著协变量的不同可能与建模的人群有关,与本研究纳入显著协变量一致的2个模型在疾病类型(复杂性腹腔内感染、复杂的皮肤和软组织感染和医院获得性肺炎)或年龄分布(虽然为成人患者,其平均年龄大于65)上具有较大的相似性。BUN是血液中除去蛋白质外其他含氮化合物的主要成分,含量约为55%,血液中BUN的浓度常用于表示尿素的含量水平。尿素在肝细胞中合成,是蛋白质代谢的最终产物,溶于血浆后90%经肾小球滤过,随后在尿液中排出。当肾实质受损时,肾小球滤过率的下降可导致血液中BUN的含量升高,因此血液中BUN的含量高低可用于反映肾小球滤过功能^[20]。最终结果发现,在老年患者群体中,BUN是影响替加环素清除率的一个重要因素,BUN的值越大,清除率越小,提示老年人肾功能损害情况下,清除率则随之降低。替加环素消除的减慢可能引起药物体内蓄积,从而增加不良反应发生的风险,包括肝功能受损,凝血功能异常,如部分活化凝血酶原时间延长,纤维蛋白原水平下降等^[21-23]。

PPK模型的建立可为老年感染患者个性化使用替加环素提供参考。据文献报道,曲线下面积(AUC_{0-24})与最低抑菌浓度(MIC)的比值(AUC_{0-24}/MIC)是替加环素首选的PK/PD指标^[24],而具体的PK/PD目标值主要取决于感染的类型,分别为复杂性皮肤软组织感染: $AUC_{0-24}/MIC \geq 17.9$ ^[25],复杂性腹腔感染: $AUC_{0-24}/MIC \geq 6.96$ ^[26],医院获得性肺炎感染: $AUC_{0-24}/MIC \geq 4.5$ ^[27]。结合PPK模型和替加环素的PK/PD指标,可在用药前根据PPK参数模拟不同给药方案,估算 AUC_{0-24} ,并结合MIC预测不同方案的治疗效果,制定初始给药计划^[28]。患者给药后,可采用贝叶斯法结合血药浓度监测数据,估算患者个体PK参数和 AUC_{0-24} ,结合MIC值对药物治疗方案进行调整,该法可显著提高患者达到目标治疗窗的比例、降低药物不良反应的发生率、缩短住院时间、改善临床结局^[29]。

本研究通过建立老年感染患者替加环素,PPK模型并考察了模型的预测性能,首次探讨了替加环

素在老年群体的药动学特性,为替加环素更好地发挥临床疗效、减少药物不良反应以及个体化用药提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, et al. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative infections [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(20/21): 345-352.
- [2] Wang J, Pan Y P, Shen J L, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 24.
- [3] 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.
Li Y J, Wang H T, Ma X P, et al. Efficacy of polymyxin B combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium and tigecycline in treatment of multidrug-resistant acinetobacter *Baumannii pneumonia* [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(2): 376-380.
- [4] Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111.
- [5] 苏汉中, 张善堂, 陈卫东, 等. 群体药动学及其应用研究进展 [J]. 安徽医药, 2015, 19(2): 205-209.
Su H Z, Zhang S T, Chen W D, et al. Review on population pharmacokinetics and its application [J]. Anhui Med Pharm J, 2015, 19(2): 205-209.
- [6] Van Wart S A, Owen J S, Ludwig E A, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in patients with complicated intra-abdominal or skin and skin structure infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(11): 3701-3707.
- [7] Rubino C M, Forrest A, Bhavnani S M, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in patients with community- or hospital-acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12): 5180-5186.
- [8] 邵蓉. 人血浆中替加环素浓度的测定及其群体药代动力学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
Shao R. Determination of tigecycline in human plasma and its application to population pharmacokinetics study [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017.

- [9] Yang T L, Mei H K, Wang J, et al. Therapeutic drug monitoring of tigecycline in 67 infected patients and a population pharmacokinetics/microbiological evaluation of *A. baumannii* study [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 678165.
- [10] Zhou Y G, Xu P, Li H D, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analysis of tigecycline in patients with hospital-acquired pneumonia [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(7): 2838-2846.
- [11] 孙兴让. 替加环素注射剂治疗多重耐药菌感染老年危重症患者疗效及不良反应分析 [J]. 实用医技杂志, 2019, 26(8): 1045-1046.
- Sun X R. Analysis of efficacy and adverse reactions of tigecycline injection in the treatment of elderly critically ill patients infected with multidrug-resistant bacteria [J]. J Pract Med Tech, 2019, 26(8): 1045-1046.
- [12] 王楠. 老年人用药特点分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(2): 69-71.
- Wang N. The analysis of the characteristics of drug use in the elderly [J]. China Health Stand Manag, 2015, 6(2): 69-71.
- [13] 罗雪梅, 金路, 梁培, 等. 全自动二维液相色谱法测定腹腔感染患者血清中替加环素的浓度 [J]. 药学与临床研究, 2016, 24(4): 305-307.
- Luo X M, Jin L, Liang P, et al. Establishment of a 2D-LC-UV method for the determination of tigecycline in human serum and its clinical application [J]. Pharm Clin Res, 2016, 24(4): 305-307.
- [14] Borsuk-De Moor A, Rypulak E, Potręć B, et al. Population pharmacokinetics of high-dose tigecycline in patients with sepsis or septic shock [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e02273-e02217.
- [15] Chen X A, Wang D D, Xu H, et al. Optimization of initial dosing scheme of tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome patients based on CYP3A5 genotype and coadministration with Wuzhi-capsule [J]. Xenobiotica, 2020, 50(5): 606-613.
- [16] Comets E, Rodrigues C, Jullien V, et al. Conditional non-parametric bootstrap for non-linear mixed effect models [J]. Pharm Res, 2021, 38(6): 1057-1066.
- [17] 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.
- [18] 芮建中, 张震, 李金恒. 群体药代动力学/群体药效动力学原理及研究方法 [J]. 医学研究生学报, 2005, 18(3): 246-249.
- Rui J Z, Zhang Z, Li J H. The principles and approaches of population pharmacokinetics and population pharmacodynamics [J]. J Med Postgrad, 2005, 18(3): 246-249.
- [19] Wang Z Z, Li L, Huang S Q, et al. Joint population pharmacokinetic modeling of venlafaxine and O-desmethyl venlafaxine in healthy volunteers and patients to evaluate the impact of morbidity and concomitant medication [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 978202.
- [20] 徐小用, 刁宗礼, 苏建荣. 单纯血尿素氮升高患者肾小球滤过率下降趋势分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(22): 2262-2264.
- Xu X Y, Diao Z L, Su J R. Reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with elevated blood urea nitrogen but normal for any other markers of kidney damage [J]. J Clin Exp Med, 2017, 16(22): 2262-2264.
- [21] Fan G J, Jin L, Bai H S, et al. Safety and efficacy of tigecycline in intensive care unit patients based on therapeutic drug monitoring [J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(6): 835-840.
- [22] Yang X X, Jin L, Luo X M, et al. Serum concentration as a predictor of tigecycline-induced hypofibrinogenemia in critically ill patients: A retrospective cohort study [J]. Int J Infect Dis, 2022, 123: 136-142.
- [23] 王敏, 杨娜, 罗雪梅, 等. 重症患者替加环素血药浓度与凝血指标相关性研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2058-2061.
- Wang M, Yang N, Luo X M, et al. Research on the correlation between the concentration of tigecycline and coagulation parameters in critically ill patients [J]. China Pharm, 2021, 24(11): 2058-2061.
- [24] Koomanachai P, Kim A, Nicolau D P. Pharmacodynamic evaluation of tigecycline against *Acinetobacter baumannii* in a murine pneumonia model [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(5): 982-987.
- [25] Meagher A K, Passarell J A, Cirincione B B, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6): 1939-1945.
- [26] Passarell J A, Meagher A K, Liolios K, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 204-210.
- [27] Bhavnani S M, Rubino C M, Hammel J P, et al. Pharmacological and patient-specific response

- determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2): 1065-1072.
- [28] 梅和坤. 替加环素血药浓度监测及群体药代动力学/药效动力学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.
- Mei H K. Monitoring tigecycline plasma concentration and application to population pharmacokinetic/pharmacodynamic study in patients [D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical School, 2019.
- [29] 周尔君, 潘雁, 朱敏, 等. 基于最大后验贝叶斯法的个体化用药研究进展 [J]. 药学进展, 2020, 44(6): 411-417.
- Zhou E J, Pan Y, Zhu M, et al. Advance of research on individualized dosing based on maximum a posteriori Bayesian method [J]. Prog Pharm Sci, 2020, 44(6): 411-417.

[责任编辑 刘东博]