

# 辛伐他汀在年轻健康受试者中的群体药动学研究

朱立勤<sup>1\*</sup>, 章袁<sup>2</sup>, 季双敏<sup>3</sup>, 庄艳楠<sup>4</sup>, 陈敬国<sup>4</sup>(1.天津市第一中心医院, 天津 300192; 2.天津医科大学, 天津 300070; 3.北京大学医学部, 北京 100191; 4.天津中医药大学, 天津 300193)

中图分类号 R969.1; R972<sup>6</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0915-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.19

**摘要** 目的: 考察口服辛伐他汀在年轻健康受试者体内的群体药动学模型。方法: 利用中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed电子检索系统等收集与辛伐他汀药动学相关的文献共29篇, 以文中涉及到的474名年轻健康受试者为研究对象, 运用非线性混合效应模型(NONMEM)建立辛伐他汀的药动学模型。考察年龄、体质量、身高等对药动学参数的影响, 并以Bootstrap法进行模型验证。结果: 本研究建立了年轻人口服辛伐他汀一级吸收和消除的一房室药动学模型。体内的辛伐他汀表观清除率(CL/F)、表观分布容积(V/F)和口服吸收系数( $K_a$ )的群体典型值分别为1 630 L/h、4 320 L、1.46 h<sup>-1</sup>; 年龄、体质量、身高等因素加入模型之后, 基本模型并未有明显改善( $P > 0.05$ )。结论: 年轻人CL/F和V/F值高于文献中的老年人群值。

**关键词** 辛伐他汀; 年轻受试者; 非线性混合效应模型; 群体药动学

## Population Pharmacokinetics Study of Simvastatin in Young Healthy Volunteers

ZHU Li-qin<sup>1</sup>, ZHANG Yuan<sup>2</sup>, JI Shuang-min<sup>3</sup>, ZHUANG Yan-nan<sup>4</sup>, CHEN Jing-guo<sup>4</sup>(1.Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2.Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3.Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 4. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the population pharmacokinetics (PPK) model of simvastatin in young healthy volunteers with oral administration. METHODS: 474 young healthy volunteers in 29 literatures of simvastatin literatures retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, PubMed were chosen as research object. Nonlinear mixed effect modeling (NONMEM) was employed to establish the PPK model of simvastatin. The fixed effects including age, weight, height on pharmacokinetic parameters of PPK were estimated. The final PPK model was validated by Bootstrap method. RESULTS: One-compartment models with first-order absorption and elimination were built. The typical population values, such as CL/F, V/F and  $K_a$ , were 1 630 L/h, 4 320 L and 1.46 h<sup>-1</sup> in youngers. The basic model couldn't be improved after involved the fixed effects, such as age, weight, height ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: CL/F and V/F of the youngers are higher than those of the elders from literature.

**KEY WORDS** Simvastatin; Young volunteers; NONMEM; Population pharmacokinetics

数, 结果见表2; 苯海拉明平均药-时曲线见图3。

表2 20名健康志愿者口服氨麻苯美片受试制剂与参比制剂后苯海拉明的主要药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of diphenhydramine in 20 healthy volunteers after oral administration of test preparation and reference preparation ( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

参数	试验制剂	参比制剂
$t_{1/2}$ , h	9.892 ± 1.615	10.745 ± 3.227
$t_{max}$ , h	2.00 ± 0.81	1.78 ± 0.55
$c_{max}$ , ng/ml	90.4 ± 20.6	103.0 ± 30.1
AUC <sub>0-36h</sub> , ng·h/ml	806.293 ± 211.453	827.856 ± 192.449
AUC <sub>0-∞</sub> , ng·h/ml	869.941 ± 242.684	904.895 ± 223.996

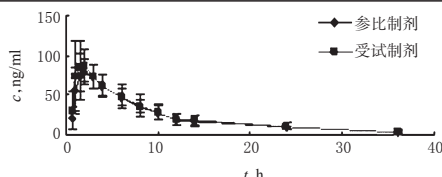


图3 20名健康志愿者口服氨麻苯美片受试制剂与参比制剂后苯海拉明的平均药-时曲线( $n=20$ )

Fig 3 Mean plasma concentration-time curves of diphenhydramine in 20 healthy volunteers after oral administration of test preparation and reference preparation ( $n=20$ )

\*主任药师, 博士。研究方向: 临床药理学。电话: 022-23626417。

E-mail: zlq0713@yahoo.com.cn

## 3 讨论

已有文献报道采用液-质联用(LC-MS)法、高效液相色谱(HPLC)法、气相色谱(GC)法<sup>[1-4]</sup>等测定血浆中苯海拉明的浓度。但LC-MS法灵敏度欠佳, HPLC法往往专属性不强、耗时较长, 而GC法在样品处理上又比较繁琐。上述方法对单独组分的确定尚存在问题, 因此很难满足同时测定多种待测物的需要。本研究建立的LC-MS/MS法, 血浆样品用量少, 操作步骤简便易行, 且测试速度快, 样品检测时间仅3 min。试验结果证实, 该法灵敏、准确、专属性强、重现性好, 经方法学的全面考察确证其符合生物样品测定的要求, 适用于苯海拉明血浆浓度测定及其药动学和生物利用度研究。2种制剂生物等效。

## 参考文献

- [1] 朱运贵, 王峰, 肖钦雯. 盐酸苯海拉明片在中国健康人体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2006, 17(14): 1 084.
- [2] 邹梅, 程刚, 安峰. 扑苯黄片相对生物利用度的研究[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(1): 36.
- [3] Chao ST, Prather D, Pinson D, et al. Effect of food on bioavailability of pseudoephedrine and brompheniramine administered from gastrointestinal therapeutic system[J]. Pharm Sci, 1991, 80(5): 432.
- [4] 韩莹, 陈笑艳, 谢智勇, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中伪麻黄碱和苯海拉明[J]. 药学报, 2003, 38(1): 67.

(收稿日期: 2012-10-24 修回日期: 2012-12-27)

辛伐他汀(Simvastatin)为3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂<sup>[1-2]</sup>,目前广泛应用于高脂血症、冠心病等的治疗。辛伐他汀为前体药物,在人体内的血药浓度较低,口服生物利用度为仅5%,口服吸收后对肝脏有高度选择性,通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4代谢,大部分在肝脏进行首关吸收。其主要作用在肝脏,随后经胆汁排泄。目前,辛伐他汀在年轻受试者中的经典药动学研究国内、外已有报道<sup>[3-7]</sup>,本研究采用非线性混合效应模型(NONMEM)法,建立年轻受试群体中辛伐他汀药动学模型,为个体化给药提供临床参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

从中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed电子检索系统、Medline收集和筛选出符合要求的29篇文献中共474例年龄在18~35岁之间的年轻健康受试者作为受试群体药动学研究对象。

### 1.2 软件

运用NONMEM软件Version VI, Level 1.1 (Globomax Corp MD, USA);中文Win 2007操作系统。

### 1.3 研究方法

1.3.1 文献数据获取方法。(1)文献检索方法。以辛伐他汀、药动学、生物利用度、生物等效性等为检索词,检索1990年1月至2012年1月CNKI、万方数据库、维普数据库;以Simvastatin、pharmacokinetics、population、bioavailability等为检索词,检索PubMed电子检索系统和Medline数据库。文献检索语种限制为中文或英文。(2)文献纳入及排除标准。符合下列条件的文献纳入研究:①研究对象为服用辛伐他汀片,剂量为20 mg、qd的年轻健康受试者;②文献包含辛伐他汀的血药浓度或药-时曲线数据;③文献包含用药人群的人口统计学资料等。符合下列条件的文献从研究中排除:①非人体临床研究试验;②药动学数据或人口统计学资料严重缺失;③重复发表的文献和普通综述性文献。(3)文献数据提取方法。将文献中药-时曲线图以高精度(600 dpi)扫描入计算机,用Photoshop软件读出相关的矢量坐标点。

1.3.2 群体药动学模型的建立方法。以NONMEM对年轻受试群体辛伐他汀血药浓度数据进行处理,拟合模型。采用逐步回归法考察年龄(Age)、性别(Gend)、体质量(WT)、身高(HT)、肌酐清除率(Ccr)等固定效应对药动学参数的影响。若将某一个相关因素引入模型后目标函数(Objective function value, OFV)的下降值>3.8,表示该因素的加入使模型拟合优度显著改善( $\chi^2$ , df=1,  $P<0.05$ ),模型中保留该因素;再在此基础上引入下一因素。将有显著性影响者保留在模型中,建立全量回归模型。从全量回归模型中每次剔除一个固定效应因素,以考察因素存在的必要性。此时用更严格的统计学标准进行检验( $\chi^2$ , df=1,  $P<0.01$ ),若OFV增加值>7.88,那么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,得到最终回归模型。个体间变异模型和残差模型分别用加法模型、乘法模型和指数模型进行拟合,取OFV和变异值最小的模型为最终统计学模型。残差指个体间变异以外的变异,包括取样、分析方法、模型等造成的误差<sup>[7]</sup>。Bootstrap是一种数据重采样技术<sup>[8]</sup>,1999年被美国FDA推荐作为群体药动学模型的验证方法。一次Bootstrap的基本过程是从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,然后求算模型的参数值<sup>[9]</sup>。本研究采用500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平均值(Mean)和95%置信区间(Confidence interval, CI)与最终模型的群体参数进行比较。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

按照筛选标准从文献中筛选出文献29篇。其中中文22篇,这些文献来自2000—2011年发表的18种杂志,涉及《中国临床药理学杂志》、《中国药房》、《中国药师》、《中国新药杂志》、《中国医院药学杂志》等;外文7篇,来自2003—2009年发表的杂志,涉及《美国心脏病学杂志》(The American Journal of Cardiology)、《英国临床药理学杂志》(British Journal of Clinical Pharmacology)、《生物药剂药物处置杂志》(Biopharm. Drug Dispos.)、《英国癌症杂志》(British Journal of Cancer)、《抗生素与化疗杂志》(Antimicrobial Agent and Chemotherapy)。

474例年轻受试群体的Age、WT、HT、Gend等人口学资料见表1;年轻受试群体辛伐他汀药-时曲线见图1。

表1 年轻受试群体人口学资料( $\bar{x} \pm s$ , n=474)

Tab 1 Demographic information of young population ( $\bar{x} \pm s$ , n=474)

项目	数据
Age, 岁	25.15 ± 6.34
WT, kg	66.97 ± 4.803
HT, cm	172.2
Gend(男性/女性)	456/18

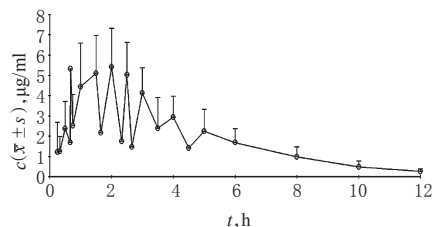


图1 年轻受试群体辛伐他汀药-时曲线(n=474)

Fig 1 Blood concentration-time curves of simvastatin in young population (n=474)

### 2.2 群体药动学模型的建立

2.2.1 基础模型。由于年轻人的数据比较富集,在基础模型建立过程中同时考察一房室和二房室对数据的拟合状况,获得各种模型的目标函数最小值(OFVmin),比较其差值,判断增加房室是否有显著意义。通过OFV和总体拟合优度比较,确定基础药动学模型。本研究最终选用一房室模型进行拟合。年轻受试群体群体药动学基础模型和残差模型分别为指数型(见式1)和混合型(见式2)。

$$\theta_j = \theta \cdot e^{u_j} \dots \dots \dots (1)$$

$$c_{obs} = c_{pred} \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2 \dots \dots \dots (2)$$

$\theta_j$ 是第j个个体的药动学参数, $\theta$ 是该参数的群体典型值。 $u_j$ 是该参数个体值与群体值之间的差异,即参数的个体间变异,符合以0为中心,方差为 $\varepsilon_2$ 的正态分布。 $c_{obs}$ 为观测值, $c_{pred}$ 为模型预测值, $\varepsilon_1$ 、 $\varepsilon_2$ 分别表示残留随机效应中的比例误差和加和型误差,符合均值为0,方差分别为 $\sigma_1^2$ 、 $\sigma_2^2$ 的正态分布。

2.2.2 固定效应模型。由于年轻人的数据中的Age、WT、HT 3个协变量引入基础模型后,各效应因素对清除率(CL)及表观分布容积(V)均无影响( $P>0.05$ ),模型无明显改善,因此将基础模型作为最终模型。

2.2.3 模型评价。绘制年轻受试群体个体血药浓度  $c_{pred}$  与  $c_{obs}$  间的散点图(图2)以及加权残数(WRES)对个体的散点图(图3)。由图2可知,年轻受试群体个体  $c_{pred}$  对  $c_{obs}$  有较好的相关性,趋势线同对角线接近,  $c_{pred}$  在  $c_{obs}$  的上下分布均匀,因此模型能很好地拟合  $c_{obs}$ 。由图3可知,WRES值分布于横轴上下,且绝大部分分布于  $\pm 2$  之间,并且WRES的分布无明显趋势,未见特别异常的点,模型拟合效果较好。

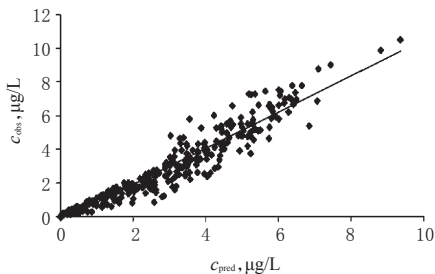


图2 年轻受试群体个体  $c_{pred}$  对  $c_{obs}$  值散点图

Fig 2 Scatter plots of individual predicted concentration vs. observed concentration in young population

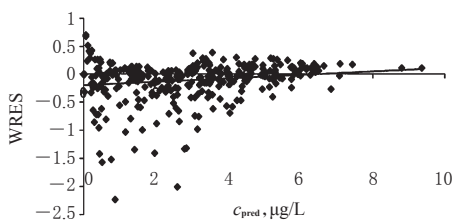


图3 WRES对个体  $c_{pred}$  散点图

Fig 3 Scatter plots of WRES vs. individual predicted concentration

2.2.4 模型验证。对年轻受试群体模型进行Bootstrap验证,500 Bootstrap验证中,成功406次,成功率为81.2%,最终群体参数值和Bootstrap验证结果见表2(表中, $\omega$ 示个体间变异, $\delta$ 示个体内变异)。由表2可知,年轻受试群体最终模型得到的主要药动学参数的估计值在Bootstrap所得到5%~95%分位数之间,与最终模型参数比较差异无显著性,证明模型稳定、可靠,所得参数稳定、可信度较好。最终药动学模型各项药动学参数符合实际意义,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。

表2 年轻受试群体辛伐他汀最终模型与Bootstrap验证结果  
Tab 2 Final model of simvastatin in young population and results of Bootstrap validation

项目	最终模型参数		Bootstrap验证	
	参考值	相对标准误差(RSE),%	平均值	95%CI
CL/F,L/h	1 630	5.6	1 620	(1 460,1 790)
V/F,L	4 320	6.9	4 350	(3 820,4 895)
$K_1, h^{-1}$	1.46	17.1	1.48	(1.09,2.07)
$\omega$ CL/F,%	28.6	29.2	0.28	(0.2,0.36)
$\omega$ V/F,%	37.8	35.7	0.35	(0.23,0.49)
$\omega K_1, \%$	68.4	30.1	0.72	(0.48,0.93)
$\sigma_1, \%$	0.15	27.0	0.15	(0.13,0.19)
$\sigma_2, \%$	0.16	17.2	0.16	(0.11,0.19)

### 3 讨论

临床药动力学研究表明,不同人群对于药物的体内处置过程存在很大差异,临床用药过程中需要全面了解这些特征才能保证药物的安全、有效。目前,辛伐他汀在高血脂患者中广泛应用,本研究首先针对年轻受试者人群探讨药物体内处置规律,为临床合理、安全用药提供参考。

本研究结果显示,辛伐他汀在年轻受试者体内的CL/F群体典型值为1 630 L/h,与欧阳冬生等<sup>[10]</sup>报道的经典法测定辛伐他汀在10名健康男性受试者体内的CL/F为2 080 L/h相比较为接近。而本课题组进行的老年人群群体值为1 230 L/h,年轻受试群体CL高于老年人群。结果提示老年患者的药物清除能力低于年轻人。本研究中,年轻受试者V/F群体典型值为4 320 L,与本课题组进行的老年人群V/F群体典型值2 350 L相比,也有明显的差别,年轻受试者明显高于老年患者,与文献<sup>[5-6]</sup>报道的在年轻健康受试者和老年患者的研究结果一致。

研究显示,老年人代谢能力减弱与其肝质量和肾血流量有密切关系,老年人的肝质量与年轻时相比减轻约15%;肝血流量也随着年龄的增长而下降,每年减少约1.5%,65岁比25岁时减少40%~50%<sup>[10]</sup>;同时老年人肝药酶的活性降低,也是其代谢速度变慢的又一原因。

需要说明的是,由于本研究中年轻受试者的血药浓度数据来自于文献中的药-时曲线图,曲线图采用相应软件读取矢量坐标点的方法,可准确得出血药浓度数据。

### 参考文献

- [1] 张光银,张军平.辛伐他汀联合用药研究进展[J].世界科技研究与发展,2010,32(3):393.
- [2] 何笑荣,邹定.降血脂新药匹伐他汀[J].中国新药杂志,2005,14(4):483.
- [3] 石萍,陈相潘.辛伐他汀口腔崩解片的人体生物等效性研究[J].中国药房,2007,18(35):2 757.
- [4] 李大平,崔风云,郑家润,等.国产辛伐他汀片的生物等效性[J].药物与临床,2009,29(8):105.
- [5] O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, et al. Effects of imatinib mesylate (ST1571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. *British Journal of Cancer*, 2003, 89(10):1 855.
- [6] 任秀华,刘宇,陈倩,等.高效液相色谱串联质谱法测定人血浆中辛伐他汀浓度及药动学研究[J].中国药师,2011,14(8):1 126.
- [7] 焦正,钟明康,施孝金,等.非线性混合效应模型考察丙戊酸、苯妥英和苯巴比妥西平及其环氧化代谢产物相对清除率的影响[J].中国临床药理学杂志,2003,19(5):360.
- [8] Sun H. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective[J]. *Chin Pharmacokinetics*, 1999, 37(1):41.
- [9] 焦正,张明,梁惠琪,等.肾移植患者麦考酚酸的群体药动学研究[J].中国药理学杂志,2007,42(1):57.
- [10] 欧阳冬生,黄松林,谭志荣,等.理舒达人体药动学和相对生物利用度研究[J].中国新药杂志,2004,13(4):39.

(收稿日期:2012-09-05 修回日期:2012-12-13)