

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01329

群体药代动力学用于丙戊酸钠个体化给药

游春华^{1,2}, 恽芸蕾¹, 高守红^{1*}, 张 凤¹, 陈万生¹, 熊筱娟²

1. 第二军医大学长征医院药材科, 上海 200003
2. 宜春学院江西省天然药物活性成分研究重点实验室, 宜春 336000

[摘要] 丙戊酸钠是目前临床上最常用的广谱抗癫痫药物。其治疗窗窄, 体内代谢受多种因素的影响, 不同个体间差异较大, 临床需对其进行个体化给药。群体药代动力学是近年来发展迅速的一种药代动力学的群体分析方法。本文对近年来丙戊酸钠体内代谢过程和群体药代动力学研究及应用作一综述, 分析归纳影响丙戊酸钠代谢的可能因素, 如人口学特征、合并用药及遗传因素等, 从而为临床个体化给药提供参考。

[关键词] 丙戊酸钠; 群体药代动力学; 个体化给药

[中图分类号] R 971.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)12-1329-04

Population pharmacokinetics in individualized drug dosage regimes of valproate

YOU Chun-hua^{1,2}, YUN Yun-lei¹, GAO Shou-hong^{1*}, ZHANG Feng¹, CHEN Wan-sheng¹, XIONG Xiao-juan²

1. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Key Laboratory of Natural Active Pharmaceutical Constituents of Jiangxi Province, Yichun University, Yichun 336000, Jiangxi, China

[Abstract] Valproate is commonly used as a first-line broad-spectrum anti-epileptic drug. Valproate has a narrow therapeutic window, its metabolism is affected by many factors, and it has great individual differences, which makes individualized drug dosage regime needed for valproate. Population pharmacokinetics is a population analytical method developed in recent years. This paper reviewed the *in vivo* metabolic process and the population pharmacokinetics of valproate in recent years, and analyzed the factors that may affect the metabolism of valproate, including demographic factors, genetic factors and concomitant medications, hoping to provide reference for clinical individualized drug dosage regime.

[Key words] valproate; population pharmacokinetics; individual treatment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(12):1329-1332]

癫痫是一种严重影响患者身心健康、生活质量及家庭幸福的神经系统常见多发病, 已成为重要的公共卫生问题^[1]。治疗药物丙戊酸钠 (valproate, VPA) 是临床上最常用的一线广谱抗癫痫药物, 可用于各种类型癫痫的治疗^[2]。在临床中发现, VPA 的体内代谢较复杂, 受多种因素的影响, 个体间存在较大差异, 治疗窗窄^[3]。因此, 为提高 VPA 的疗效, 降低不良反应发生次数, 临床需要个体化给药。近年来, 国内外的研究主要集中在用群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PPK) 的方法来获

取影响 VPA 体内药代动力学参数的因素, 并定量考察这些变异性因素对 VPA 代谢过程的影响, 从而实现预测 VPA 体内浓度的目标。本文针对 VPA 药代动力学特点及国内外 VPA 的 PPK 研究情况进行综述, 为临床合理、安全用药提供参考。

1 VPA 的药代动力学

VPA 的代谢动力学符合一室模型及一级动力学过程, 口服给药吸收迅速, 有效血药浓度为 50~100 $\mu\text{g/mL}$, 超过 100 $\mu\text{g/mL}$ 时易产生不良反应^[4]。VPA 入血后, 84%~94% 与血浆白蛋白结合, 游离的 VPA 浓度较低。VPA 大约 97% 在肝脏代谢, 主

[收稿日期] 2015-03-19 **[接受日期]** 2015-06-03

[基金项目] 国家自然科学基金 (81302856), 上海市科学技术委员会计划项目 (13ZR1413800). Supported by National Natural Science Foundation of China (81302856) and Project of Shanghai Science and Technology Committee (13ZR1413800).

[作者简介] 游春华, 硕士. E-mail: youchunhua0808@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-60748763, E-mail: gaoshouhong@126.com

要有3条代谢途径: I相线粒体内 β -氧化、CYP450酶介导的 ω -氧化和II相尿苷酸二磷酸葡萄糖醛酸酶(UGT)的酸化作用^[5-7]。VPA的主要代谢途径及其部分产物总结如表1所示,其中研究发现代谢产物4-ene-VPA、2,4-diene-VPA与肝毒性有关^[8]。VPA的药代动力学受年龄、性别、体质量、合并用

药、基因多态性、肝肾功能等影响^[9],存在个体差异,为此临床需个体化给药。实施个体化给药的前提是获取药代动力学参数,传统获取药代动力学参数方法取样点多、时间长、患者痛苦大、依从性差,临床难以推广;但PPK取样点少、患者依从性好,且更具有时效性。

表1 VPA的体内代谢途径及产物总结

Tab 1 Major metabolic pathways and metabolites of VPA

Metabolic pathway	Cell organelle	Metabolite
β -oxidation	Mitochondrion	2-propylpent-2-enoic acid(2-ene-VPA), 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid(3-OH-VPA), 2-n-propyl-3-oxopentanoic acid(3-keto-VPA), 3-oxovalproate(3-oxo-VPA)
ω -oxidation	Endoplasmic reticulum	2-propylpent-4-enoic acid(4-ene-VPA), 3-OH-VPA, 4-hydroxy-2-propylpentanoic acid(4-OH-VPA), 5-hydroxy-2-propylpentanoic acid(5-OH-VPA), 2,4-diene-VPA, 4-oxo-2-propylpentanoic acid(4-keto-VPA)
UGT-acidification	Endoplasmic reticulum	VPA-gluc-uronide conjugate(VPA-G)

VPA: Valproate; UGT: Uridine diphosphate glucuronosyltransferase

2 VPA的PPK研究

PPK是关于个体之间药物浓度变异来源和相关性的研究,是研究药动学群体参数的原理、计算方法和应用的一门学科^[10]。它考察患者群体中影响药物浓度的因素,如群体典型值、个体间和个体内变异等。在临床中往往会出现同一药物即使单位体质量给予同样剂量,在不同个体间也会产生差异,这种变异可能与人口学特征、联合用药、遗传等因素有关。近年来,PPK将经典的药动学的基本原理和统计学模型相结合,与传统药代动力学相比,PPK具有既能通过相对密集数据建模,也能通过相对稀疏的数据或相对密集与相对稀疏数据组合建模来获取PPK参数值的优势。目前,PPK广泛应用于新药生物利用度研究、新药开发和临床评价、药物常规监测、群体药效学、个体化给药等。

2.1 人口学特征对VPA PPK的影响 VPA是临床常用治疗多种癫痫的药物。儿童和老年人对药物的体内代谢过程与成人有差异,主要可能是儿童生长发育尚未成熟,而老人随着年龄的增长,各器官出现不同程度的功能退化,因此药物在儿童与老年人体内代谢具有特殊性。Jiang等^[11]通过NONMEM软件为癫痫患儿建PPK模型,并确定最终PPK模型为 $CL/F(L/h) = 0.106^{0.98 \times CO} + 0.0157 \times \text{年龄}$ (式中CL为清除率, F为生物利用度, CO为合并用

药),从模型可以看出VPA的清除率随着年龄增长而下降。Serrano等^[12]用NONMEM法拟合分析了年龄、体质量、合并用药等因素对0.1~14岁癫痫患儿VPA清除率的影响,结果发现在癫痫患儿中随着年龄、体质量的增加,VPA的清除率逐渐降低。Fattore等^[13]收集71例平均年龄为(70±4.7)岁的老年癫痫患者,对照组为20~50岁的中青年患者,研究结果发现老年人对VPA的清除率与年龄、给药剂量、合并用酶诱导剂有关。

上述PPK研究表明,年龄、体质量等因素会影响癫痫患儿及老年癫痫患者VPA的清除率,为此临床用药应将这些影响因素纳入调整患者剂量考察范围,从而使临床个体化给药方案达到最佳治疗效果。

2.2 联合用药对VPA PPK的影响 癫痫患者一般需要长期服用抗癫痫药物,治疗期间,因治疗需要常常会联合使用其他药物。Correa等^[14]收集墨西哥110例癫痫患者,用NONMEM法分析体质量、身高、年龄、合并用苯巴比妥等因素对VPA清除率的影响,并建立最终模型为: $CL/F(L/h) = (0.466 + 0.00363TBW + 0.000282DD) \times (1 + 0.236PB)$ (式中TBW为体质量, DD为日剂量, PB为苯巴比妥),研究结果显示,联合用酶诱导剂苯巴比妥可使VPA的清除率增加28.9%。Yukawa等^[15]收集400例癫痫患者(0.3~54.8岁)792个血

样,用 NONMEM 法分析药物相互作用对 VPA 清除率的影响,结果发现联合用苯巴比妥可使 VPA 的清除率增加 10%,联用卡马西平也能增加 VPA 的清除率。Lin 等^[16]收集 199 例青年癫痫患者资料,研究结果发现联用苯巴比妥时 VPA 的清除率增加 11%,联用卡马西平时 VPA 的清除率增加 36%。

综上所述,VPA 合并使用具有肝药酶诱导作用的抗癫痫药,其清除率会相应发生变化。目前对 VPA 联合使用其他常用药物研究相对较少,为此很有必要开展 VPA 清除率与临床常用其他药物的相关性研究,以使临床更加合理地使用 VPA。

2.3 遗传因素对 VPA PPK 的影响 相对于其他抗癫痫药(如卡马西平),有关 VPA 代谢酶基因多态性的研究较少,目前主要集中在 CYP450 酶和 UGT 酶。Ho 等^[17]在研究 CYP2C9 基因型与 VPA 肝毒性代谢产物形成时发现,突变基因 CYP2C9* 2 和 CYP2C9* 3 减弱 VPA 在肝脏中的转化过程。Tan 等^[5]研究发现,VPA 体内代谢与 CYP2A6、CYP2B6 及 CYP2C9 基因突变有关。Jiang 等^[18]收集 287 例基因型为 CYP2C19* 2/* 3 和 CYP2C9* 3 的中国癫痫患者,用 NONMEM 法分析并建立最终模型:CL/F(L/h)=0.095 1×(1+e^{0.026 7×(3-基因型)})+0.007 1×年龄,研究结果表明引入基因型可以提高药代动力学参数的准确性,同时发现 CYP2C19 和 CYP2C9 基因型显著影响 VPA 的代谢过程。孙妍萍等^[19]研究发现,UGT1A6 是 VPA 的代谢酶,其基因多态性位点 552A>C 在中国人群中突变率为 22.4%,其基因 552 位点含有 C 等位基因的患者应增加 VPA 的用药剂量。Inouse 等^[20]收集 78 例癫痫患儿研究基因 UGT2B7-161C>T 突变对 VPA 浓度的影响时发现,携带 CC 基因型的患者 VPA 血药浓度显著低于携带 CT 或者 TT 基因型患者。

研究发现,VPA 的体内代谢还可能与 CYP2A6、CYP2D6、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B7、UGT2B15 等基因突变有关^[5,21-23],但目前有关这些基因多态性对 VPA 的血药浓度影响的研究较少,难以作为影响因素纳入 PPK 模型研究。

3 小结

PPK 作为一门近年来兴起的学科,正广泛应用

于新药生物利用度研究、新药开发和临床评价、个体化给药等领域,具有较好的发展前景。VPA 临床治疗窗窄,部分代谢产物不良反应严重,体内代谢个体间差异较大,为此临床应依据血药浓度监测结果及患者年龄、体质量、合并用药等因素来调整 VPA 的给药剂量。癫痫在中国的发病率为 0.7%,且每年新增患者约 40 万^[24]。目前癫痫 VPA 个体化治疗主要是通过监测 VPA 血药浓度来评价 VPA 疗效、控制发作,但调整最佳剂量需一定时间,给患者带来的痛苦大。PPK 是目前个体化给药研究的一个热点方向,其取样点少,患者依从性好,且更具有时效性。本文通过查阅国内外文献,将 VPA 的体内代谢过程及对 VPA PPK 参数有影响的人口学特征、合并用药及基因多态性因素进行综述,以期为建立符合中国人群的 VPA 的 PPK 模型提供参考。目前,国内基因组学对 VPA 的 PPK 参数的影响的相关研究较少,将基因组学作为影响因素纳入 PPK 模型研究是未来值得关注的热点问题,也是临床个体化给药的需要。

[参考文献]

- [1] 齐明山,张庆. CYP 基因多态性与抗癫痫药物代谢相关性的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29:572-573.
- [2] Zighetti M L, Fontana G, Lussana F, Chiesa V, Vignoli A, Canevini M P, et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis [J]. *Epilepsia*, 2015, 56:e49-e52.
- [3] 袁孔现,毛名扬,詹三华. HPLC 测定血清中丙戊酸浓度质控方法的研究[J]. 河北医药, 2015, 37:613-615.
- [4] 卢建. 丙戊酸钠在儿科患者中的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 1995, 10:173-174.
- [5] Tan L, Yu J T, Sun Y P, Ou J R, Song J H, Yu Y. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112:320-323.
- [6] Amini-Shirazi N, Ghahremani M H, Ahmadvkhanhi R, Mandegary A, Dadgar A, Abdollahi M, et al. Influence of CYP2C9 polymorphism on metabolism of valproate and its hepatotoxic metabolite in Iranian

- patients[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2010, 20: 452-457.
- [7] Kiang T K, Ho P C, Anari M R, Tong V, Abbott F S, Chang T K. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 94:261-271.
- [8] Ghodke-Puranik Y, Thorn C F, Lamba J K, Leeder J S, Song W, Birnbaum A K, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Pharmacogenet Genom*, 2013, 23:236-241.
- [9] Sagar K S, Duggirala N, Patel C Y, Acharya L D, Mallayasamy S. Design of drug dosage regimen for valproate: exploring modeling and simulation based approach[J]. *Int J Pharmacol Clin Sci*, 2014, 3: 22-27.
- [10] Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 32: 669-670.
- [11] Jiang D C, Wang L, Wang Y Q, Li L, Lu W, Bai X R. Population pharmacokinetics of valproate in Chinese children with epilepsy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28:1677-1684.
- [12] Serrano B B, García Sánchez M J, Otero M J, Buelga D S, Serrano J, Domínguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children [J]. *J Clin Pharm Ther*, 1999, 24:73-80.
- [13] Fattore C, Messina S, Battino D, Croci D, Mamoli D, Perucca E. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: a case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 70: 153-160.
- [14] Correa T, Rodriguez I, Romano S. Population pharmacokinetics of valproate in Mexican children with epilepsy [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2008, 29: 511-520.
- [15] Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics [J]. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37: 1160-1167.
- [16] Lin W W, Jiao Z, Wang C L, Wang H Y, Ma C L, Huang P F, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese epileptic patients and its application in an individualized dosage regimen [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37:76-83.
- [17] Ho P C, Abbott F S, Zanger U M, Chang T K H. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes[J]. *Pharmacogenomics J*, 2003, 3: 335-342.
- [18] Jiang D C, Bai X R, Zhang Q X, Lu W, Wang Y, Li L, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65: 1187-1193.
- [19] 孙妍萍, 谭兰, 王雁, 宋敬卉. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A6 基因多态性对丙戊酸钠代谢的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87:2033-2035.
- [20] Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, et al. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7-161C > T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36:406-409.
- [21] Krishnaswamy S, Hao Q, Al-Rohaimi A, Hesse L M, Moltke L L V, Greenblatt D J. UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 pharmacogenetics: II. Functional impact of the three most common nonsynonymous UGT1A6 polymorphisms (S7A, T181A, and R184S) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313:1340-1346.
- [22] Chung J Y, Cho J Y, Yu K S, Kim J R, Lim K S, Sohn D R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83: 595-600.
- [23] Ethell B T, Anderson G D, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65:1441-1449.
- [24] 肖湘. 群体药代动力学在儿科抗癫痫药合理使用中的应用[J]. *淮海医药*, 2014, 32:413-414.