

## · 研究论文 ·

## 奥卡西平在癫痫患者中的群体药动学研究

刘 萌<sup>1</sup>, 马春来<sup>2</sup>, 焦 正<sup>2\*</sup>, 高玉成<sup>2</sup>, 刘艺茜<sup>2</sup>, 吴洵昞<sup>3</sup>

(1. 六安市中医院药剂科, 安徽 六安 237006; 复旦大学附属华山医院 2. 药剂科, 3. 神经内科, 上海 200040)

**摘要:** 奥卡西平 (OXC) 是常用的新型抗癫痫药物。本研究前瞻性收集了 184 例癫痫患者的 196 份常规监测的 OXC 活性代谢产物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平 (MHD) 血药浓度和相关信息。采用非线性混合效应模型法 (NONMEM), 建立癫痫患者中 OXC 的群体药动学模型, 并考察了性别、年龄、体重、合并用药及与 OXC 体内代谢相关的基因单核苷酸多态性 (*UGT2B7 c.802T>C*, *ABCC2 c.1249G>A*, *ABCC 23972C>T*) 对 MHD 药动学的影响。结果显示最终模型的药动学参数的群体典型值为:  $CL/F = 1.84 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ ,  $V/F = 275 \text{ L}$ 。性别和 *UGT2B7 c.802T>C* 对 MHD 体内清除率有显著性影响。 $CL/F$  的最终模型为:  $CL/F = 1.84 \times 0.848^{UGT2B7} \times 1.17^{GENDER}$ 。公式中, 若患者男性则  $GENDER = 1$ , 若为女性  $GENDER = 0$ ; *UGT2B7 c.802T>C* 若为 *TT/TC* 型, 则  $UGT2B7 = 1$ , 若为 *CC* 型, 则  $UGT2B7 = 0$ 。此外, 应用 Bootstrap 和正态预测分布误差法 (NPDE) 对建立的最终模型进行验证, 结果显示建立的模型稳定、可靠。本研究首次应用 NONMEM 法考察了代谢酶和转运体的基因多态性对 OXC 药动学的影响, 可为 OXC 的临床个体化给药提供参考依据。

**关键词:** 癫痫; 奥卡西平; 10-羟基卡马西平; 群体药动学; 非线性混合效应模型; 个体化给药

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 08-1318-06

## Population pharmacokinetics of oxcarbazepine in Chinese epilepsy patients

LIU Meng<sup>1</sup>, MA Chun-lai<sup>2</sup>, JIAO Zheng<sup>2\*</sup>, GAO Yu-cheng<sup>2</sup>, LIU Yi-xi<sup>2</sup>, WU Xun-yi<sup>3</sup>

(1. Department of Pharmacy, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an 237006, China;

2. Department of Pharmacy, 3. Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**Abstract:** Oxcarbazepine (OXC) is a common antiepileptic drugs. In this study, one hundred and eighty four epilepsy patients with 196 observations of oxcarbazepine's active metabolite, 10,11-dihydro-10-monohydroxy carbamazepine (MHD) were collected prospectively from routine clinical monitoring. Nonlinear mixed effect modeling was employed to develop a population pharmacokinetic model of oxcarbazepine in Chinese patients with epilepsy to investigate the impact of gender, age, weight, co-medications and genetic polymorphisms of *UGT2B7 c.802T>C*, *ABCC2 c.1249G>A*, *ABCC 23972C>T* on pharmacokinetic characteristics of OXC. The population estimate of apparent clearance ( $CL/F$ ) and apparent volume of distribution ( $V/F$ ) was  $1.84 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  and  $275 \text{ L}$ , respectively. Gender and *UGT2B7 c.802T>C* affected the clearance rate of MHD significantly. The established model was:  $CL/F = 1.84 \times 0.848^{UGT2B7} \times 1.17^{GENDER}$ . Where the genotype of *UGT2B7 c.802T>C* was *CC*,  $UGT2B7 = 0$ , otherwise  $UGT2B7 = 1$ . When the patient was male,  $GENDER = 1$ , otherwise  $GENDER = 0$ . The final model was evaluated by normalized predictive distribution error (NPDE) and bootstrap method. The model was stable and reliable, which offers a powerful approach for rational use of OXC in epilepsy patients.

收稿日期: 2018-03-05; 修回日期: 2018-04-19.

基金项目: 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划资助项目(2016ZB0301-01); 2016 上海市卫生计生系统临床药理学重点专科建设项目.

\*通讯作者 Tel: 86-21-52888712, E-mail: zjjiao@fudan.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0187

**Key words:** epilepsy; oxcarbazepine; 10-hydroxycarbazepine; population pharmacokinetics; nonlinear mixed effect model; individualized therapy

奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是目前新型抗癫痫药物之一, 为卡马西平 10-酮基类衍生物。OXC 可阻断电压依赖性钠通道, 还可阻断 N 型和 P 型钙通道, 从而抑制突触神经冲动传播, 发挥抗惊厥作用<sup>[1]</sup>。目前, OXC 已成为癫痫全面强直阵挛发作和局灶性发作的一线治疗用药<sup>[2]</sup>。

OXC 口服吸收迅速且完全, 在体内经芳香基酮降解酶作用下, 迅速代谢为活性代谢产物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平 (10,11-dihydro-10-monohydroxy carbazepine, MHD)。之后, MHD 主要经葡萄糖醛酸基转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 代谢, 生成葡萄糖醛酸化物质经肾排出体外<sup>[3]</sup>。由于 OXC 不经肝脏 CYP450 酶代谢, 与其他药物间相互作用较少, 故不良反应发生率较卡马西平降低<sup>[4]</sup>。OXC 的有效治疗浓度为 3~35 mg·L<sup>-1</sup><sup>[5]</sup>, 需要个体化给药。

有研究表明<sup>[6-12]</sup>, 年龄、体重、性别等因素均可对 OXC 的体内清除率和表观分布容积产生影响。另有研究结果提示: 参与 OXC 体内代谢的 UGT 和 ATP 结合盒转运体 C2 (ATP-binding cassette C2, ABCC2) 的单核苷酸基因多态性 (SNPs) 可对 OXC 维持剂量产生影响<sup>[13, 14]</sup>, 但不同基因多态性对 OXC 药动学参数的定量分析尚未见报道。为进一步考察 OXC 在不同患者体内代谢变异的来源, 特别是遗传因素对其药动学的影响, 本研究采用群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 方法, 利用临床常规监测数据, 建立 OXC 群体药动学模型, 获得癫痫患者的群体药动学特征, 为个体化给药提供依据。

## 方法

**患者和样本收集** 前瞻性收集了复旦大学附属华山医院神经内科诊治的服用 OXC 的癫痫患者的资料。入选标准: 根据国际癫痫联盟 1989 年标准诊断为癫痫的患者、男女和年龄不限、接受奥卡西平片口服治疗至少 7 日以上、肝肾功能正常; 排除标准: ① 因不良反应停药患者; ② 缺失服药时间、服药剂量、性别、年龄、体重、ABCC2 和 UGT2B7 的 SNPs 或合并用药信息任一项的患者; ③ 肝肾功能异常的患者; ④ 依从性不佳的患者。记录患者性别、年龄、体重、合并用药及 UGT2B7 (*c.802T>C*) 和 ABCC2 (*3972C>T*、*c.1249G>A*) 的 SNPs 信息。本研究获得

复旦大学附属华山医院伦理委员会的批准, 患者于试验前签署知情同意书。

**血药浓度的测定** 血药浓度的测定方法采用已验证的高效液相色谱 (HPLC) 法<sup>[15]</sup>。色谱条件: Agilent Zorbax RX-C8 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-0.1%三氟乙酸 (200 : 135 : 665); 流速: 1.5 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 40 °C; 检测波长 215 nm。MHD 定量的线性范围: 1~50 mg·L<sup>-1</sup>, 日内和日间的变异均小于 <15%。

**基因分型** 留取 EDTA 抗凝全血 1 mL, 采用离心柱法提取外周血基因组 DNA。采用 Primer Premier (Version 5.0, Premier Corp, Canada) 设计引物, ABCC2 和 UGT2B7 的 3 个位点的引物见表 1。

**Table 1** Primer sequence of different SNPs

SNP	Primer sequence	bp
UGT2B7 <i>c.802 T&gt;C</i>	F ATGGGGAAAGCTGACGTATG	127
	R TTACCTTAGGCAGGGGTTTG	-
ABCC2 <i>c.1249 G&gt;A</i>	F TCAATCCTTATCTTTAGGCAT	249
	R ACAGTATCGCATTAAATTGGG	-
ABCC2 <i>3972C&gt;T</i>	F CAAATGATGAAGGCTTAGGG	236
	R CTGGGTGACTGATAAGAGGC	-

采用高分辨率熔解曲线 (high resolution melting, HRM) 法对 ABCC2 *c.1249 G>A*、ABCC2 *3972C>T*、UGT2B7 *c.802 T>C* 进行基因型测定。PCR 反应体系如下: TaKaRa Premix 溶液 10 μL, DNA 模板 1 μL 和正反引物各 0.5 μL, SYTO-9 染料 0.6 μL, 加纯水补足至 20 μL。根据片段特点调整退火温度, PCR 反应条件: 95 °C 预变性 10 min, 94 °C 变性 20 s, 55~61 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 20 s, 共 40 个循环, 72 °C 延伸 5 min。熔解曲线温度范围为 70~90 °C。为了确保结果判读的准确性, 每次实验均设突变纯合子对照管、突变杂合子对照管及野生纯合子对照管。通过 PCR 产物的荧光解链曲线判断基因分型。

**数据分析软件** 采用非线性混合效应模型软件 NONMEM<sup>®</sup> (Version 7.4, Icon Inc, PA, USA) 和 gFortran 编译器 (Version 4.60, <http://gcc.gnu.org/fortran/>) 进行群体药动学分析。采用 R 软件 (Version 3.3.2, <http://www.r-project.org>) 和 Xpose (Version 4.5.0, Uppsala University, Sweden, <http://xpose.sourceforge.net>) 进行绘图和可视化评价。建模和参数估算时采

用个体间变异与残差变异有交互作用的一级速率条件算法 (first order conditional estimation with  $\eta$ - $\varepsilon$  interaction, FOCE-I)。

**基础模型** 根据文献<sup>[6-12]</sup>报道, 采用一级吸收和消除的一房室模型来描述 MHD 的体内过程。另外, 由于大部分数据为稳态谷浓度数据, 因此将药动学参数吸收速率常数 ( $K_a$ ) 固定为  $0.598 \text{ h}^{-1}$ <sup>[6,7]</sup>。

个体间变异模型采用指数模型 (式 1):

$$P_i = \text{TV}(P) \times e^{\eta} \quad (1)$$

式 1 中  $P_i$  为第  $i$  名受试者的 PK 参数值,  $\text{TV}(P)$  为该参数的群体典型值,  $\eta$  是呈正态分布、均数为 0、方差为  $\omega^2$  的个体间变异。

残差模型分别采用加和型 (式 2)、比例型 (式 3) 及混合型 (式 4) 对数据进行拟合, 取拟合度最佳者。

$$Y = F + \varepsilon_1 \quad (2)$$

$$Y = F \times (1 + \varepsilon_1) \quad (3)$$

$$Y = F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2 \quad (4)$$

式 2~4 中  $Y$  为实测值,  $F$  为模型预测值,  $\varepsilon_n$  是服从均数为 0、方差为  $\sigma_n^2$  正态分布的残差。

**协变量筛选** 本研究仅采集了谷浓度, 故仅考察了下列因素对  $CL/F$  的影响: 年龄、性别、体重、*UGT2B7* (*c.802T>C*) 和 *ABCC2* (*3972C>T* 和 *c.1249G>A*) 单核苷酸基因多态性以及是否合并使用丙戊酸钠和肝药酶诱导剂 (卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥)。NONMEM 法计算采用扩展的最小二乘法原理, 用加法、乘法或指数等模型分别引入协变量, 比较协变量纳入前后模型的目标函数值 (objective function value, OFV) 的差异, 作假设检验和统计学分析。

本研究采用逐步回归法 (stepwise regression) 筛选协变量, 包括前向纳入 (forward inclusion) 和逆向剔除 (backward elimination) 两个过程。前向纳入时, 纳入协变量后的模型与原模型相比, OFV 降低大于 3.84 ( $c^2$  检验,  $P < 0.05$ ,  $df = 1$ ) 时, 则视该变量为有意义的协变量, 模型中予以保留。逆向剔除中, 减少协变量后的模型与原模型相比, OFV 值升高大于 6.63 时 ( $c^2$  检验,  $P < 0.01$ ,  $df = 1$ ), 协变量在模型中予以保留。协变量筛选时, 还须考虑参数估算值的合理性。

**模型评价** 首先, 绘制模型拟合优度 (goodness-of-fit) 的诊断图进行直观评价。拟合优度的诊断图主要包括: 群体预测值-实测值 (PRED-DV)、个体预测值-实测值 (IPRED-DV)、条件权重残差-时间 (CWRES-TIME) 和条件权重残差-群体预测值 (CWRES-PRED) 的散点图。其次, 选用 Bootstrap 法进行模型评价。即从含有  $n$  个样本的原数据集中有

放回的随机抽取  $n$  个样本, 组成一个新的数据集, 然后采用 NONMEM 求算模型参数值。上述过程重复 2 000 次后, 计算各参数的中位数、2.5%~97.5% 区间, 与原始计算结果值进行统计学比较以评价模型。最后, 采用正态预测分布误差法 (normalized predictive distribution error, NPDE) 评价模型。其过程如下: 基于最终模型和参数估算值, 应用 MCS 产生 2 000 套模拟数据集; 用作图和统计学检验考察标准化预测误差的分布。该法评估基于模型的模拟数据集是否可表征真实数据的分布特征。

**模型应用** 根据最终模型及其参数估算值, 结合 MCS 法以原数据集为模板, 模拟 200 次, 绘制不同协变量患者的稳态谷浓度分布的箱型图。

## 结果

### 1 患者

最终纳入癫痫患者 184 例及其门诊随访血药浓度监测的谷浓度数据 196 个。人口学和实验室检查资料见表 2。*ABCC2* *3972C>T* 和 *c.1249G>A* 和 *UGT2B7* *c.802T>C* 的基因型测定结果详见表 3, 均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ )。

**Table 2** Patients' demographic features. <sup>a</sup>Expressed as number of subjects (%). MHD: 10,11-Dihydro-10-monohydroxy carbamazepine

Characteristics	Mean $\pm$ SD (range)
No. of subjects (male/female)	184 (107/77)
No. of plasma concentrations	196
Age /years	29.8 $\pm$ 15.1 (9-85)
Weight /kg	61.0 $\pm$ 11.7 (31-100)
Dose range of oxcarbazepine /mg $\cdot$ d <sup>-1</sup>	250-2 000
MHD concentration /mg $\cdot$ L <sup>-1</sup>	15.6 $\pm$ 6.93 (0.872-35.2)
Comedication information	
Valproate <sup>a</sup>	36 (19.6%)
Topiramate <sup>a</sup>	9 (4.89%)
Lamotrigine <sup>a</sup>	3 (1.63%)
Gabapentin <sup>a</sup>	1 (0.543%)
Levetiracetam <sup>a</sup>	3 (1.63%)
Phenobarbital <sup>a</sup>	4 (2.17%)
Carbamazepine <sup>a</sup>	3 (1.63%)
Phenytoin <sup>a</sup>	3 (1.63%)

### 2 群体药动力学模型

残差模型拟合结果显示, 加和型模型拟合精度优于比例型或混合型模型, 故采用加和型模型。基础模型  $CL/F$  和  $V/F$  的群体典型值分别为  $1.90 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$  和  $266 \text{ L}$ 。

前向纳入过程显示, 性别和 *UGT2B7* *c.802T>C*

**Table 3** Genotype frequencies of *ABCC2* and *UGT2B7*.  
<sup>a</sup>Expressed as number of subjects (%)

SNPs		Genotype frequency <sup>a</sup>		
<i>ABCC2</i>	<i>3972C&gt;T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
		142 (77.17%)	40 (21.74%)	2 (1.09%)
	<i>c.1249G&gt;A</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
		130 (70.65%)	50 (27.17%)	4 (2.18%)
<i>UGT2B7</i>	<i>c.802T&gt;C</i>	<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>
		18 (9.78%)	89 (48.37%)	77 (41.85%)

基因多态性对奥卡西平的  $CL/F$  有显著性影响, ( $P < 0.05$ ), 逆向剔除过程中上述协变量被保留在最终模型中 ( $P < 0.01$ )。  $CL/F$  的最终模型公式见式 5。

$$CL/F = 1.84 \times 0.848^{UGT2B7} \times 1.17^{GENDER} \quad (5)$$

式 5 中, 若患者为男性则  $GENDER = 1$ , 若为女性则  $GENDER = 0$ ; *UGT2B7 c.802T>C* 若为 *TT/TC* 型则  $UGT2B7 = 1$ , 若为 *CC* 型, 则  $UGT2B7 = 0$ 。最终模型的参数估算结果见表 4。

### 3 模型评价

基础模型和最终模型的拟合优度诊断图见图 1。

由图可见, 最终模型较基础模型有显著改进。最终模型的  $PRED$  和  $IPRED$  与观测值数据点在截距为 0、斜率为 1 的直线 (即  $y=x$ ) 两侧随机均匀分布; 同时,  $CWRES$  对时间和  $PRED$  的散点图无明显趋势性分布。

$Bootstrap$  的计算结果参见表 3。  $Bootstrap$  计算成功率为 93%,  $bootstrap$  计算获得的参数和最终模型  $NONMEM$  估算值的偏差均  $< 10\%$ , 显示模型稳定、参数计算可靠。

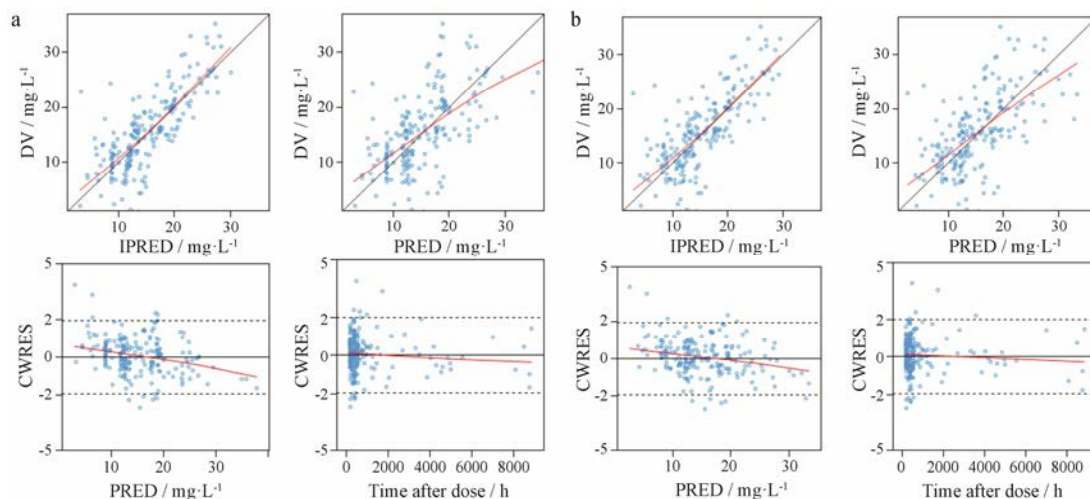
$NPDE$  的结果见图 2:  $QQ$  图和  $NPDE$  分布直方图与标准正态分布接近,  $NPDE$  对时间和  $NPDE$  对  $PRED$  图中, 散点均匀分布在  $x$  轴两侧, 无明显偏移。此外, 统计学检验表明  $NPDE$  均值为 0.075 9, 方差为 0.978,  $t$  检验、方差检验 (Fisher 检验) 及正态性检验 (Shapiro-Wilks 检验) 的  $P$  值均大于 0.05, 整体检验  $P$  值为 0.253, 故可认为  $NPDE$  分布与标准正态分布没有显著性差异。最终模型的预测性良好。

### 4 模型应用

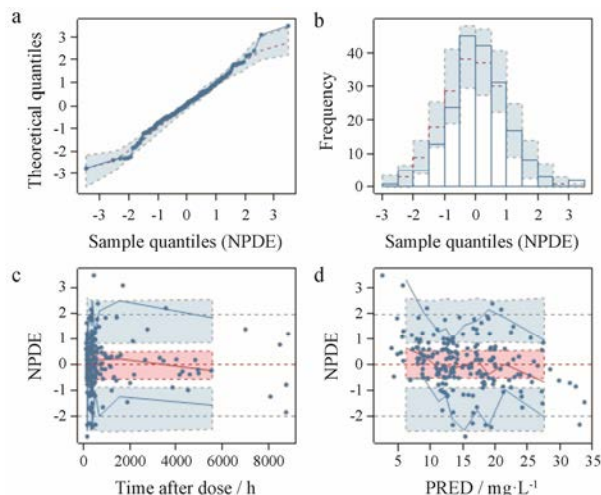
根据常用日剂量将患者分为 300、600、900、1 200、

**Table 4** Estimated parameters of final model and bootstrap analysis. RSE: Relative standard error. Bias% = (Bootstrap - Final model) / Final model  $\times 100\%$ 

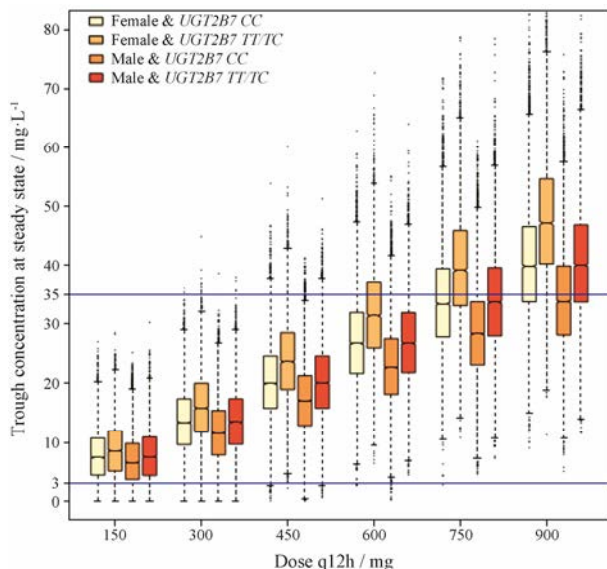
Parameter	Final model		Bootstrap (2 000 times)		Bias/%
	Estimate	RSE/%	Estimate	2.5%–97.5%	
$CL/F / L \cdot h^{-1}$	1.84	6.8	1.83	1.74–2.06	0.543
$V/F / L$	275	10.5	275	254–291	0
$K_a / h^{-1}$	0.598 (fixed)	–	0.598 (fixed)	–	–
$\theta_{CL-UGT2B7}$	0.848	6.7	0.844	0.803–0.858	-0.472
$\theta_{CL-GENDER}$	1.17	7.0	1.17	1.12–1.33	0
Inter-individual variability					
$CL/F / \%$	19.9	62.7	19.4	14.1–36.8	-2.51
Residual variability					
Additive error / $mg \cdot L^{-1}$	5.15	24.4	5.10	4.6–6.34	-0.97

**Figure 1** Goodness-of-fit plot for the base model (a) and the final model (b). DV: Dependent variable (observed concentration); IPRED: Individual prediction; PRED: Population prediction; CWRES: Conditional weighted residual

1 500 和 1 800 mg 共 6 组, 每组再按照性别和 *UGT2B7* 基因型分为 4 个亚组, 即 *UGT2B7 TT/TC* & 男性组、*UGT2B7 TT/TC* & 女性组、*UGT2B7 CC* & 男性组及 *UGT2B7 CC* & 女性组。各组稳态谷浓度箱型图见图 3。



**Figure 2** Normalized prediction distribution error (NPDE) plots of final model. a: Quantile-quantile plot of the distribution of the NPDE against theoretical distribution (semitransparent blue fields); b: Histogram of the distribution of the NPDE against theoretical distribution (semitransparent blue fields); c: NPDE vs time after the first dose; d: NPDE vs predicted concentrations



**Figure 3** Box plot distribution of steady state trough concentration of MHD according to daily dose, gender and *UGT2B7* genotype

### 讨论

目前, 国内外已有 OXC 的群体药动学研究<sup>[6-12]</sup>, 结果提示性别、年龄、体重、合并用药等因素均可对 OXC 的药动学参数产生影响。但既往研究均未对遗传因素进行分析。本研究首次通过 NONMEM 法, 定

量考察了 *UGT2B7* (*c.802T>C*) 和 *ABCC2* (*3972C>T*, *c.1249 G>A*) 基因多态性对 OXC 药动学的影响, 建立了群体药动学模型、估算了群体药动学参数, 可为个体化给药提供依据。

本研究发现了 *UGT2B7* (*c.802 T>C*) 基因多态性与 MHD 清除率间存在显著性关系, 携带 *UGT2B7* 突变纯合子 *CC* 患者的 MHD 清除率较野生纯合子 *TT* 和杂合子 *TC* 患者 MHD 清除率增加 17.9%。相对于野生型患者, 携带此等位基因突变的患者对 MHD 的代谢更快。目前已有关于 *UGT2B7* 基因多态性与药物代谢相关的多篇报道<sup>[16]</sup>, 如 *UGT2B7* 基因多态性可影响丙戊酸钠<sup>[17, 18]</sup>、卡马西平<sup>[19]</sup>、拉莫三嗪<sup>[20]</sup>等抗癫痫药物的代谢。其原因可能是 *UGT2B7* 基因多态性引起的酶亲脂性变化, 从而改变 *UGT2B7* 酶的活性, 引起其对底物代谢的改变<sup>[21]</sup>。

本研究结果还提示, 女性患者体内 MHD 清除率低于男性。这表明 OXC 在体内的代谢可能存在性别差异。这与 Yu 等<sup>[9]</sup>和 Peng 等<sup>[8]</sup>的群体药动学研究结果一致。Wang 等<sup>[22]</sup>通过回顾性分析方法考察男女性别间单位剂量血药浓度差异, 发现女性患儿 MHD 血药浓度显著高于男性患儿。可能的原因: ① 与男性相比, 女性脂肪组织含量较多, 肾小球滤过率低, OXC 作为脂溶性药物, 清除率可能低于男性; ② 动物实验研究表明<sup>[23, 24]</sup>, 受到雄性激素影响, 肝细胞溶质和微粒体内的芳香基酮还原酶活性存在性别差异, 雄性动物显著高于雌性动物。该酶作为人体内将 OXC 转化为 MHD 的催化酶, 不同性别的 OXC 和 MHD 体内代谢可能存在差异; ③ 可能存在其他因素引起了男女性别间的体内清除率差异。

此外, 本研究结果表明中国癫痫患者的 MHD 清除率群体典型值为  $1.84 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ , 与国内外报道的  $2.13\sim 2.38 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ <sup>[6, 7, 9-10]</sup>相近。本研究中 MHD 表观分布容积群体典型值为 275 L, 与文献报道的  $14.2\sim 177 \text{ L}$ <sup>[7-10]</sup>有一定差异。这可能与不同研究中采用的研究方法、血药浓度数据采集时间以及患者的生理病理差异等因素相关。

本研究为单中心研究, 纳入的样本数有限, 所建模型的外推性有待进一步验证。其次, 本研究仅收集了稳态谷浓度数据且大多数患者仅有一个血药浓度点, 缺少分布相和吸收相的样本, 虽可获得较为可靠的 *CL/F* 值, 但对 *V/F* 估算效果不佳, 且在建模过程中当考察协变量对 *V/F* 影响时, *V/F* 的相对标准误过大, 说明参数估算的可靠性较差。因此, 为获得较为可靠的结果, 本研究中仅考察协变量对 *CL/F* 的影响,

下一步研究将在增加样本量的同时, 进一步优化采集方案, 尽可能考察协变量对  $V/F$  的影响。

综上所述, 本文首次通过 NONMEM 法, 考察遗传性因素对 OXC 代谢产物 MHD 药动学参数的影响, 结果表明 *UGT2B7 (c.802 T>C)* 基因多态性和性别是影响 MHD 清除率的重要因素, 可为该药的个体化给药方案制定提供依据。

## References

- [1] Mclean MJ, Schmutz M, Wamil AW, et al. Oxcarbazepine: mechanisms of action [J]. *Epilepsia*, 1994, 35: S5–S9.
- [2] China Association Against Epilepsy. Guidelines for the Clinical Management of Epilepsy (临床诊疗指南: 癫痫病分册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 61.
- [3] Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy [J]. *CNS Drugs*, 2001, 15: 137–163.
- [4] Emilien G, Maloteaux JM. Pharmacological management of epilepsy. Mechanism of action, pharmacokinetic drug interactions, and new drug discovery possibilities [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, 36: 181–194.
- [5] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2008, 49: 1239–1276.
- [6] Park KJ, Kim JR, Joo EY, et al. Drug interaction and pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine in Korean patients with epilepsy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2012, 35: 40–44.
- [7] Sallas WM, Milosavljev S, D'Souza J, et al. Pharmacokinetic drug interactions in children taking oxcarbazepine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74: 138–149.
- [8] Peng J, Zhang H, Liu Z, et al. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese children with epilepsy [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52: 684–692.
- [9] Yu Y, Zhang Q, Xu W, et al. Population pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine active metabolite in Chinese patients with epilepsy [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 41: 345–351.
- [10] Sugiyama I, Bouillon T, Yamaguchi M, et al. Population pharmacokinetic analysis for 10-monohydroxy derivative of oxcarbazepine in pediatric epileptic patients shows no difference between Japanese and other ethnicities [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 30: 160–167.
- [11] Wang Y, Zhang H, Niu C, et al. Population pharmacokinetics modeling of oxcarbazepine to characterize drug interactions in Chinese children with epilepsy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35: 1342–1350.
- [12] Viola MS, Bercellini MA, Saidón P, et al. Pharmacokinetic variability of oxcarbazepine in epileptic patients [J]. *Medicina (Buenos Aires, Argent)*, 2000, 60: 914–918.
- [13] Lu Y, Fang Y, Wu X, et al. Effects of UGT1A9 genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73: 307–315.
- [14] Ma CL, Wu XY, Jiao Z, et al. *SCN1A*, *ABCC2* and *UGT2B7* gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepine therapy [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16: 347–360.
- [15] Ma CL, Jiao Z, Yang J, et al. Isocratic reversed-phase HPLC for simultaneous separation and determination of seven antiepileptic drugs and two of their active metabolites in human plasma [J]. *Chromatographia*, 2007, 65: 267–275.
- [16] Holthe M, Rakvåg TN, Klepstad P, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (*UGT2B7*) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients [J]. *Pharmacogenomics J*, 2003, 3: 17–26.
- [17] Sun Y, Zhuo W, Lin H, et al. The influence of UGT2B7 genotype on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 114: 78–80.
- [18] Du Z, Jiao Y, Shi L. Association of *UGT2B7* and *UGT1A4* polymorphisms with serum concentration of antiepileptic drugs in children [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4107–4113.
- [19] Hung CC, Chang WL, Ho JL, et al. Association of polymorphisms in *EPHX1*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *ABCC2*, *SCN1A* and *SCN2A* genes with carbamazepine therapy optimization [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13: 159–169.
- [20] Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72: 555–562.
- [21] Sastre JA, Varela G, López M, et al. Influence of uridine diphosphate-glucuronyltransferase 2B7 (*UGT2B7*) variants on postoperative buprenorphine analgesia [J]. *Pain Pract*, 2015, 15: 22–30.
- [22] Wang B, Wang Y, Zhou R, et al. Retrospective analysis on results of serum oxcarbazepine active metabolite concentration monitoring on children with epilepsy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2012, 29: 461–465.
- [23] Imamura Y. Physiological, genetic and pathological factors regulating the reductive metabolism of drugs with a ketone group [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1999, 119: 835–849.
- [24] Imamura Y, Kimura R, Kozono Y, et al. Strain- and sex-related differences of acetoheamide reductase activities in liver microsomes and cytosol of rats: the Wistar-Imamichi strain lacks the male-specific microsomal enzyme activity [J]. *Life Sci*, 1995, 57: 1811–1817.