

度洛西汀在抑郁患者中的群体 药代动力学研究

Population pharmacokinetics of duloxetine in patients with depression

钟易霖^{1,2}, 曾环思², 钟彩妮²,
曾位位^{1,3}

(1. 汕头大学 医学院, 广东 汕头 515041; 2. 深圳市
市精神卫生中心/深圳市康宁医院 深圳市精
神心理疾病临床医学研究中心, 广东 深圳
518118; 3. 深圳市龙岗区第二人民医院, 广东 深
圳 518100)

ZHONG Yi - lin^{1,2}, ZENG Huan - si²,
ZHONG Cai - ni², ZENG Wei - wei^{1,3}

(1. Medical College Shantou University,
Shantou 515041, Guangdong Province,
China; 2. Department of Medical Library,
Shenzhen Mental Health Center/ Shenzhen
Kangning Hospital, Shenzhen 518118,
Guangdong Province, China;
3. Longgang Second People's Hospital,
Shenzhen 518100, Guangdong Province,
China)

基金项目: 广东省高水平临床重点专科 (深圳市
配套建设经费) 资助项目
(SZGSP013); 深圳市康宁医院院内
课题项目 (KN2023B017)

作者简介: 钟易霖 (1993 -), 女, 主管药师, 主要
从事临床药学研究

通信作者: 曾位位, 主管药师, 硕士生导师
Tel: (0755) 82927024
E - mail: zwwspring@126.com

摘要:目的 建立度洛西汀 (DLXT) 在住院抑郁患者中的群体药代动力学 (PPK) 模型, 考察影响因素, 为临床制定个体化给药方案提供参考。方法 回顾性纳入 2022 年 1 月至 2025 年 10 月在深圳市康宁医院住院并接受口服 DLXT 治疗的 325 例患者, 收集其用药情况、血药浓度等临床相关信息。采用非线性混合效应模型法 (NONMEM) 建立 DLXT 的 PPK 模型, 采用拟合优度图 (GOF)、可视化预测检验 (VPC) 和自举法 (Bootstrap) 分别对模型的稳定性和预测性能进行评估。根据最终筛选出的显著协变量, 模拟不同给药方案下, 不同人群 DLXT 的稳态血药浓度 (C_{ss}) 随时间变化的情况。结果 基于 325 例住院患者的 450 个血药浓度数据, 成功建立了 DLXT 的一阶吸收和消除的一房室模型。表观清除率 (CL/F) 的个体间变异为 42.2%, 比例型残差变异为 27.1%, 性别是影响 CL/F 的显著协变量。最终模型表示为: $CL/F (L \cdot h^{-1}) = 64.6 \times (1 - 0.25 \times Gender)$ (其中 $Gender$ 为指示变量: 男性 = 0, 女性 = 1), 表观分布容积为 1 530 L, 吸收速率常数固定为 $0.168 h^{-1}$ 。蒙特卡洛模拟结果显示, 相同给药剂量下女性的 C_{ss} 较男性高。结论 建立了 DLXT 在住院抑郁患者中的 PPK 模型, 最终模型具有较好的稳定性和可靠性, 可用于临床个体化用药的参考。

关键词: 度洛西汀; 群体药代动力学; 非线性混合效应模型; 蒙特卡洛模拟

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.009

中图分类号: R749; R969.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)10-1403-06

Abstract: Objective To establish a population pharmacokinetic (PPK) model of duloxetine (DLXT) in hospitalized patients with depression, to investigate its influencing factors, and to provide reference for individualized medication. **Methods** A total of 325 patients who were hospitalized and received oral DLXT treatment at Shenzhen Kangning Hospital from January 2022 to October 2025 were retrospectively included, and their medication information, plasma concentrations, and other clinically relevant data were collected. Nonlinear mixed-effects modeling (NONMEM) was used to establish a PPK model of DLXT concentrations. Goodness-of-fit (GOF) plots, visual predictive check (VPC) and Bootstrap were used to evaluate the stability and predictive performance of the model, respectively. Based on the significant covariates identified in the final model, the steady-state plasma concentrations (C_{ss}) of DLXT over time were simulated under different dosage regimens in various populations. **Results** A one-compartment model with first-order absorption and elimination was developed using 450 plasma concentration data points from 325

inpatients. The inter-individual variability of apparent clearance (CL/F) was 42.2%, and the proportional residual variability was 27.1%. Gender was identified as a significant covariate affecting CL/F . The final model was expressed as: $CL/F(L \cdot h^{-1}) = 64.6 \times (1 - 0.25 \times Gender)$, where $Gender$ is an indicator variable (male = 0, female = 1). The apparent volume of distribution was 1 530 L, and the absorption rate constant was fixed at $0.168 h^{-1}$. Monte Carlo simulations showed that the C_{ss} in females was higher than that in males at the same doses. **Conclusion** A PPK model for DLXT in hospitalized patients with depression was successfully established. The final model is stable and reliable, and it can be used for individualized dosing regimens in clinical practice.

Key words: duloxetine; population pharmacokinetics; nonlinear mixed-effects modeling; monte carlo simulation

度洛西汀(duloxetine, DLXT)广泛用于治疗中重度抑郁症、伴有躯体症状和疼痛的抑郁障碍、焦虑症以及慢性疼痛(如糖尿病周围神经痛)等^[1]。尽管DLXT的治疗疗效和安全性已获临床认可,但特殊人群或复杂用药场景中,其剂量与血药浓度呈非线性相关,血药浓度在个体间差异较大^[2]。现有的DLXT群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型研究主要集中在国外患者或健康志愿者的临床试验^[3-6],而在中国抑郁患者真实世界的PPK研究数据较少。因此,亟需探讨国内人群的药代动力学(pharmacokinetic, PK)特征以制定个体用药策略。本研究拟采用非线性混合效应模型(nonlinear mixed effects-modeling, NONMEM)法,分析我院DLXT的血药浓度和临床资料数据,构建PPK模型探究影响其体内PK参数的潜在协变量,为DLXT的临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 研究对象

收集2022年1月至2025年10月期间,在深圳市康宁医院住院并接受DLXT口服治疗的325名患者作为研究对象。本研究方案已获得深圳市康宁医院伦理委员会审核批准,批件号为2021-12-6-3。

纳入标准 ①服用DLXT的住院患者;②年龄介于10-80岁;③期间至少监测1次DLXT血药浓度。

排除标准 ①存在药物过量或中毒情况;②服药依从性差;③合并严重躯体疾病;④临床资料不全。

2 治疗方法、血样采集和血药浓度测定

患者连续口服DLXT治疗,药品信息包括盐酸DLXT肠溶胶囊(商品名:欣百达),规格:每片60 mg,批准文号:国药准字HJ20150287,美国礼来公司生产(原研药);盐酸DLXT肠溶胶囊(东阳光),规格:每片20 mg,批准文号:国药准字H20203727,广东东阳光股份有限公司生产(仿制药);盐酸DLXT肠溶胶囊(优必罗),规格:每片20 mg,批准文号:国药准字

H20130056,江苏恩华股份有限公司生产(仿制药)。给药方案由临床医师根据诊疗需求和药品说明书制定,小剂量开始逐渐加大剂量至60-120 mg,1日1次(QD)或1日2次(BID)。DLXT半衰期为9-19 h,3-6天达稳态^[4-6],临床通常在患者达治疗剂量的第4-7天于清晨服药前进行采血。取上清血浆400 μ L,采用二维高效液相色谱法测定DLXT血药浓度。检测方法学的线性范围为14.40-230.46 $ng \cdot mL^{-1}$,定量下限(below quantification limit, BQL)为14.40 $ng \cdot mL^{-1}$,检测方法学日内、日间变异均<15%。BQL的血药浓度数据共33个(占7.33%),采用半数替换法赋值^[7]。

3 数据收集

采用EXCEL整理临床资料,一般资料包括:年龄、性别、体重;DLXT药品信息包括:生产厂家、给药时间、剂量、间隔等;合并用药如氟西汀、米氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮、阿立哌唑、氯氮平、坦度螺酮、丁螺环酮、劳拉西泮等;血药浓度包括抽血时间;检查项目包括肝功能、肾功能指标等,取入院后第一次测量的数据,多次住院则取首次接受DLXT治疗的入院检查数据。

4 PPK模型建立

建模软件使用NONMEM (Version 7.5.0)和Perl-speaks-NONMEM (PsN, Version 5.2.6),使用软件Pirana (Version 3.0)进行可视化操作,使用R (Version 4.5.3)处理数据、Graphpad prism (Version 9.0)绘制图形。

4.1 基础模型建立

在构建结构模型时,根据不同房室模型的拟合效果,基于赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)对目标函数值(objective function value, OFV)进行量化比较(公式①),通常选择AIC值较低且稳定性更好的模型为结构模型。PPK的核心参数涵盖吸收速率常数(absorption rate constant, K_a)、表观分布容积(apparent volume of distribution, V/F)以及表观清除率

(apparent clearance, CL/F) 等关键指标。个体间变异 (Inter-individual variability, IIV) 常用指数型函数 (公式②) 进行拟合, 残差变异 (residual unexplained variability, RUV) 则需综合考量 AIC 和收缩值, 分别尝试混合型 (公式③)、加和型 (公式③中, $\varepsilon_1 = 0$) 或比例型 (公式③中, $\varepsilon_2 = 0$) 函数拟合, 从而确定最优基础模型。

$$AIC = OFV + 2 \times p \quad ①$$

$$P_i = TV \times e^{\eta_i} \quad ②$$

$$Y = F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2 \quad ③$$

其中 p 定义为估计参数的个数; P_i 定义为个体参数估计值, TV 定义为群体典型值, η_i 定义为个体的随机效应, 服从正态分布 ($0, \omega^2$); Y 定义为观测值, F 定义为预测值, ε_1 定义为比例型误差, 服从正态分布 ($0, \sigma_1^2$), ε_2 定义为加和型误差, 服从正态分布 ($0, \sigma_2^2$)。

4.2 协变量模型建立

在基础模型基础上, 逐一考察潜在影响 DLXT PPK 参数的协变量。采用向前纳入与后退剔除的方法筛选具有显著意义的协变量。分类协变量用比例型函数模型分析, 对于连续型则分别用加和、比例或指数型函数模型分析。向前纳入时, 若某协变量的加入使 OFV 下降超过 3.84 ($P < 0.05, df = 1$), 则判定该协变量有统计学意义并予以保留; 后退剔除时, 逐一移除已入选的协变量, 若移除后 OFV 增加超过 10.83 ($P < 0.001, df = 1$), 则判定该协变量有意义并予以保留, 否则将其从模型中剔除。

4.3 模型验证

对最终建立的 PPK 模型, 综合运用拟合优度评价图 (goodness-of-fit, GOF)、可视化预测检验 (visual predictive check, VPC) 与非参数自举法 (Bootstrap) 对模型的拟合优度、稳定性以及可靠性进行系统评估。GOF 包括群体预测值 (population predicted concentration, PRED) 对观测值 (observation concentration, DV)、个体预测值 (individual predicted concentration, IPRED) 对 DV、条件权重残差 (conditional weighted residuals, CWRES) 分别对 PRED 和时间的散点图, 考察模型的拟合性能。基于模型仿真 1 000 套数据绘制 VPC 图, 评估模拟数据与观测值随时间的变化情况和一致性, 当模拟数据的第 5、50 及 95 百分位数覆盖大部分观测数据点, 且中位数落于模拟数据的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 内, 表示模型具有良好的预测性能。采用 Bootstrap 方法进行 1 000 次重复抽样, 当各参数频数分布符合正态分布, 估算成功率高于 85%, 且各参数估计值均落于 Bootstrap 抽样分布的

95% CI 内时, 表示模型具有良好的稳定性和可靠性。

4.4 模型应用

根据经过验证的 DLXT PPK 模型, 划分有显著意义的协变量为不同组别, 应用蒙特卡洛模拟生成数据集, 模拟稳态血药浓度 (steady-state concentration, C_{ss}) 随时间分布情况。根据德国神经精神药理学与精神病学协会指南^[8] 推荐, DLXT 的有效治疗参考范围为 30–120 ng · mL⁻¹。结合 DLXT 药品说明书设定 60 mg QD/ BID、120 mg QD/ BID 4 种剂量方案, 连续用药 1 周, 于第 8 日清晨服药前采血拟合 C_{ss} , 绘制 C_{ss} –时间图。

结 果

1 研究对象一般资料

本研究共纳入 325 例住院患者的 450 份血药浓度, DLXT 的剂量为 67.17 ± 25.40 mg (20–120 mg, QD/BID), 提供 1 个血药浓度的患者 231 例 (占 71.08%), 2 个血药浓度的 72 例 (占 22.15%), 3 个及以上的 22 例 (占 6.77%), 一般临床资料见表 1。

2 群体药动力学模型

2.1 基础模型

确定结构模型时, 分别计算一房室模型 (ADVAN2 TRANS2) 和二房室模型 (ADVAN4 TRANS4) 的 AIC , 其值为 3 236.27 和 3 238.46, 显示一房室 AIC 较小, 因此选择一级吸收和消除的一房室模型作为 DLXT 的结构模型。通过比较, 混合型 RUV 模型的 AIC 为 3 213.31, 收缩值为 32%; 加和型 AIC 为 3 211.31, 收缩值为 31%; 比例型 AIC 为 3 236.27, 收缩值为 30%。根据选择 AIC 值较小且收缩值小于等于 30% 的标准^[9], 最终选择比例型作为 RUV 模型。基于文献^[3-4] 将 K_a 固定为不同的值, 模型 OFV 变化无显著差异 ($\Delta OFV = 0.12 < 3.84, P > 0.05$), 结合人群特征选择 0.168 h⁻¹ 为固定值。模型各项参数估计结果见表 2。

2.2 协变量模型

第一轮向前筛选中, 性别、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 和年龄均对 CL/F 有显著影响 ($\Delta OFV > 3.84$, 均 $P < 0.05$); 第二轮, 在性别基础上, 加入 TBIL、DBIL 和年龄, 显示有显著影响 ($\Delta OFV > 3.84, P < 0.05$); 第三轮, 在 TBIL 基础上, 年龄对 CL/F 有显著影响 ($\Delta OFV > 3.84, P < 0.05$)。后退剔除时, 分别剔除性别、TBIL 和年龄 ($\Delta OFV < 10.84$, 均 $P > 0.001$) 无显著影响, 仅

表1 患者一般临床资料

Table 1 General information of patients

Item	Mean $\pm$ SD	Median (Range)
Number of patients	325	—
Gender (Male/Female)	125/200	—
DLXT concentrations (ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	52.73 $\pm$ 37.88	42.35 (7.2 – 194.5)
Age (years)	46.99 $\pm$ 15.20	47.00 (14.00 – 78.00)
Body weight (kg)	61.31 $\pm$ 12.60	59.30 (34.50 – 116.00)
TP/ (g $\cdot$ L $^{-1}$)	65.73 $\pm$ 5.03	65.30 (53.40 – 83.90)
ALB/ (g $\cdot$ L $^{-1}$)	41.11 $\pm$ 3.01	40.70 (34.30 – 55.60)
TBIL/ (μ mol $\cdot$ L $^{-1}$)	12.57 $\pm$ 5.45	11.40 (3.30 – 37.20)
DBIL/ (μ mol $\cdot$ L $^{-1}$)	3.60 $\pm$ 1.97	3.14 (0.10 – 12.70)
ALT/ (U $\cdot$ L $^{-1}$)	22.41 $\pm$ 23.55	16.00 (4.00 – 308.00)
AST/ (U $\cdot$ L $^{-1}$)	19.97 $\pm$ 14.51	17.00 (9.00 – 193.00)
UR/ (mmol $\cdot$ L $^{-1}$)	4.49 $\pm$ 1.27	4.36 (1.30 – 10.30)
Scr/ (μ mol $\cdot$ L $^{-1}$)	64.87 $\pm$ 14.77	63.00 (36.00 – 128.00)
TG/ (mmol $\cdot$ L $^{-1}$)	1.42 $\pm$ 1.36	1.05 (0.23 – 15.67)
TC/ (mmol $\cdot$ L $^{-1}$)	4.59 $\pm$ 0.97	4.59 (1.95 – 7.41)
HDL/ (mmol $\cdot$ L $^{-1}$)	1.27 $\pm$ 0.35	1.23 (0.64 – 3.27)
LDL/ (mmol $\cdot$ L $^{-1}$)	2.80 $\pm$ 0.80	2.89 (0.59 – 5.07)
Ccr (mL $\cdot$ min $^{-1}$)	0.73 $\pm$ 0.17	0.71 (0.41 – 1.45)
Olanzapine (n/%)	33/10.15	—
Clozapine (n/%)	7/2.15	—
Risperidone (n/%)	16/4.92	—
Aripiprazole (n/%)	10/3.08	—
Quetiapine (n/%)	37/11.38	—
Mirtazapine (n/%)	39/12.00	—
Lorazepam (n/%)	61/18.77	—
Buspirone (n/%)	23/7.08	—
Tandospirone (n/%)	35/10.77	—
Valproic Acid (n/%)	13/4.0	—
Fluoxetine (n/%)	3/0.92	—

TP: Total protein; ALB: Albumin; TBIL: Total bilirubin; DBIL: Direct bilirubin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; TG: Triglycerides; TC: Total cholesterol; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; Scr: Serum creatinine; Ccr: Creatinine clearance; Male: Ccr = (140 – age) $\times$ body weight / (0.818 $\times$ Scr); Female: Ccr = (140 – age) $\times$ body weight / (0.818 $\times$ Scr) $\times$ 0.85.

性别对 CL/F 具有显著影响 ($\Delta OFV = 27.82 > 10.84$, $P < 0.001$), 保留性别得到最终模型。

2.3 最终模型

最终模型的 PK 参数可表示为公式④ – ⑥。性别对 DLXT 的 CL/F 有显著影响, 模型参数估计值见表2。

$$K_a (h^{-1}) = 0.168 (\text{Fixed}) \quad ④$$

$$CL/F (L \cdot h^{-1}) = 64.6 \times (1 - 0.25 \times \text{Gender}) \quad ⑤$$

$$\text{Gender: male} = 0, \text{female} = 1$$

$$V/F (L) = 1530$$

⑥

2.4 模型评价

2.4.1 GOF 结果

GOF 结果见图1, DLXT 的 DV 与 PRED、IPRED 的散点围绕 $y = x$ 趋势线均匀随机散布; CWRES 值基本落在可接受 (± 2) 区间内, 且不随时间和 DLXT 的

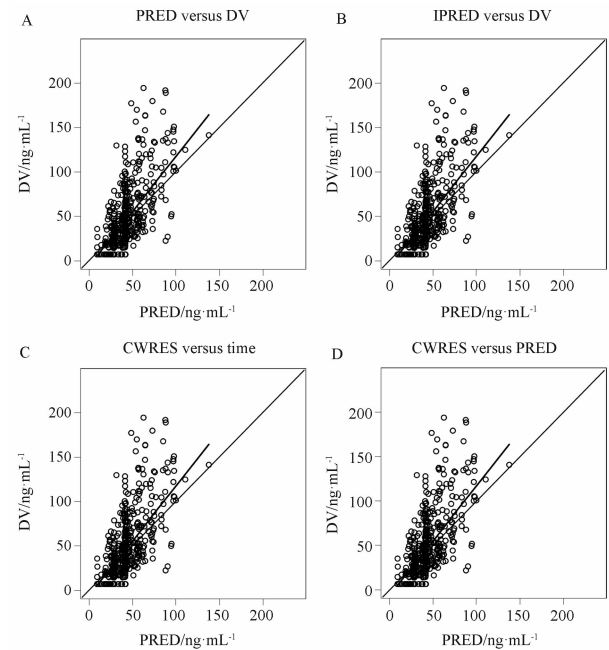


图1 DLXT 最终模型的拟合优度图

Figure 1 Goodness-of-fit plots for the final model of DLXT. DV: Dependent variable; PRED: Population prediction; IPRED: Individual prediction; CWRES: Conditional weighted residuals. The dotted lines indicate the smooth lines between the scatters, respectively.

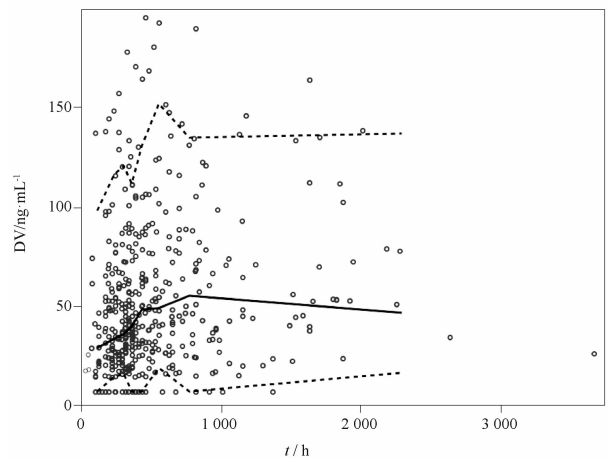


图2 DLXT 最终模型的 VPC 图

Figure 2 VPC for the final model of DLXT

Scatter points: observed DV; Solid line: median of observed DV; Dashed lines: 5th and 95th percentiles of observed DV; Gray shaded area: 95% CIs for the corresponding simulated percentiles.

PRED 表现出明显的变化趋势,显示最终模型拟合性较好。

2.4.2 VPC 结果

VPC 结果(图 2)显示,观测值(第 5、50 和 95 百分位)较好地落于模拟得出的 95% CI 内,模型较好的拟合了观测数据的整体趋势和变异性,表明模型预测性良好。

2.4.3 Bootstrap 结果

Bootstrap 参数估算成功率为 99.70%,各参数估计值与 Bootstrap 结果的中位数基本吻合,均落在 Bootstrap 的 2.5% - 97.5% 分位数内,显示 DLXT 的最终模型稳定性和可靠性较好。结果详见表 2。

3 模型应用

基于模型的模拟仿真显示(图 2),在连续 7 日以 60 mg QD、120 mg QD、30 mg BID 和 60 mg BID 给药方案治疗后,相较于 QD 方案,BID 方案的 C_{ss} -时间曲线较为平稳,峰谷波动小;同一治疗方案下,女性患者的 C_{ss} 高于男性。

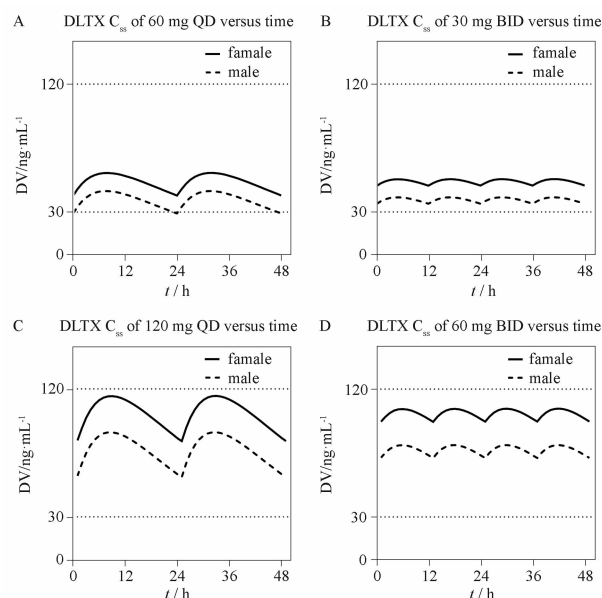


图 3 模拟 DLXT 的稳态血药浓度

Figure 3 Simulated steady - state concentrations of DLXT in male and female patients

C_{ss} : Steady - state concentrations

表 2 DLXT 的 PPK 参数估计和 Bootstrap 结果

Table 2 PPK parameter estimation and Bootstrap results of DLXT

Parameter	Base model		Final model	Bootstrap
	One - compartment	Two - compartment		
	Estimate (RSE%)	Estimate (RSE%)		Median (95% CI)
OFV	3 228.27	3 226.46	3 200.44	3192.79
AIC	3 236.27	3 238.46	3 210.44	3 202.79
CL/F (L/h)	54.5 (4%)	51.5 (6%)	64.6 (5%)	64.2 (56.73 - 71.33)
Q/F (L/h)	-	5.36 (88%)	-	-
V/F (L)	1 590 (15%)	1 330 (27%)	1 530 (16%)	1 533 (927 - 2 026)
V_2/F (L)	-	889 (46%)	-	-
K_a (h^{-1})	0.168 (Fixed)	0.168 (Fixed)	0.168 (Fixed)	0.168 (Fixed)
$\theta_{\text{Gender on CL/F}}$	-	-	0.250 (16%)	0.249 (0.160 - 0.324)
$\eta_{CL/F}$	0.201 (11%)	0.201 (13%)	0.178 (12%)	0.175 (0.132 - 0.215)
ε	0.0731 (14%)	0.0725 (14%)	0.0732 (15%)	0.0719 (0.0519 - 0.0956)

Q/F: Apparent clearance of the peripheral compartment; V_2/F : Apparent volume of distribution of the peripheral compartment; $\theta_{\text{Gender on CL/F}}$: Effect of Gender on CL/F; $\eta_{CL/F}$: Interindividual variability of CL/F; ε : Proportional residual error; Fixed: Fixed value.

讨 论

本研究基于住院抑郁患者真实世界的数据,成功建立了 DLXT 一阶吸收和消除的一房室的 DLXT PPK 模型,考察了影响 DLXT 药代动力学参数的协变量。DLXT 的 CL/F 为 $64.6 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (Male)、 $48.5 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (Female), 低于中国健康受试者的 CL/F

($75.5 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$)^[3] 和日本抑郁儿童青少年患者的 CL/F ($81.4 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$)^[6]。这一差异与人群特点相关,有报道显示 DLXT 在抑郁儿童青少年中的 CL/F 高于成人,平均 C_{ss} 较成人低约 30%^[5]。

本研究发现性别是影响 CL/F 的显著协变量,女性患者的 CL/F 较男性低约 25%,与 LOBO 等人^[4] 基于多中心临床研究数据的研究结果相似。女性体脂率较高、药物处置能力较差等因素导致 DLXT 清除速

率较低。此外,DLXT在体内主要由细胞色素P450(cytochrome P450,CYP450)系代谢,其中CYP1A2是最主要的代谢酶^[8,10],而女性的CYP1A2酶活性低于男性^[4,8],因此女性的 CL/F 低于男性。本研究BQL数据占比为7.33%,采用半数替换法,可能会低估参数的IIV和RVU,但因其BQL数据比例较低($<10\%$)且主要分布在末端消除相,对 CL/F 、 V/F 的估计偏差在可接受范围内^[7,11]。临床给药方案方面,模拟结果显示60 mg QD、120 mg QD、30 mg BID和60 mg BID 4种方案均能使DLXT血药浓度维持在治疗参考范围内,提示4种方案均具有可行性。服药方案为BID时,血药浓度波动更为平稳。在同一治疗方案下女性较高的血药浓度意味着其疗效与不良反应风险可能与男性不同,因此,在临床剂量调整中需特别关注性别差异,并可考虑更个体化的给药方案。

本研究存在若干局限性。首先,作为一项回顾性研究,血药浓度数据点相对稀疏且主要来自消除相,缺乏吸收相的密集采样数据,无法准确估算 K_a ,因此参考文献^[4]固定为 0.168 h^{-1} ,但研究中我们参考不同文献^[3-4]进行敏感性分析,显示固定不同的 K_a 值对模型的OFV影响不大。其次,DLXT主要经CYP1A2、CYP2D6代谢^[8,10],本研究的大部分受试者未进行相关的代谢酶基因检测,未考察基因多态性对血药浓度和PK的影响,对模型的拟合性能有一定的影响,未来将设计前瞻性研究,全面考察DLXT的PK的影响因素。

综上所述,本研究通过考察人口学特征,合并用药和肝肾功能等对DLXT血药浓度和PK参数的影响,成功构建了DLXT在中国住院抑郁患者的PPK模型,为DLXT临床个体化应用提供参考。

参考文献:

[1] DANIELA R, MANUEL O J, CARLOS S, *et al.* A systematic review

of efficacy, safety, and tolerability of duloxetine [J]. *Frontiers in psychiatry*, 2020, 11: 554899.

[2] DONATIS D D, FLORIO V, PORCELLI S, *et al.* Duloxetine plasma level and antidepressant response [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 127—132.

[3] 黄志伟, 王蕊, 余一旻, 等. 度洛西汀在中国健康受试者中的群体药代动力学研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4): 598—602.

[4] LOBO E D, QUINLAN T, O' BRIEN L, *et al.* Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: Implications for dosing recommendation [J]. *Clinical pharmacokinetics*, 2009, 48(3): 189—197.

[5] LOBO E D, QUINLAN T, PRAKASH A. Pharmacokinetics of orally administered duloxetine in children and adolescents with major depressive disorder [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(8): 731—740.

[6] YOKOKAWA S R, RYUJI K, KAZUNORI U, *et al.* Population pharmacokinetics of duloxetine in Japanese pediatric patients with major depressive disorder [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 51: 100496.

[7] 钟彩妮, 曾环思, 钟易霖, 等. 氟西汀总活性成分在抑郁患者中的群体药动学研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(04): 100—107.

[8] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, *et al.* Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1-02): 9—62.

[9] SAVIC R M, KARLSSON M O. Importance of Shrinkage in Empirical Bayes Estimates for Diagnostics: Problems and Solutions [J]. *AAPS J*, 2009, 11(3): 558—569.

[10] BOUSMAN CA, STEVENSON JM, RAMSEY LB, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(1): 51—68.

[11] BERGSTRAND M, KARLSSON M O. Handling data below the limit of quantification in mixed effect models [J]. *AAPS J*, 2009, 11(2): 371—380.

(本文编辑:冀希炜 收稿时间 2026-02-09)