

# 基于蒙特卡罗模拟法评价和优化拉莫三嗪儿童给药方案

王鸣璐, 陶玉瑛, 李惟滔, 肇丽梅\* (中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

**摘要:**目的 依据抗癫痫药物药动学/药效学原理,应用蒙特卡罗模拟法评价和优化拉莫三嗪儿童给药方案。方法 根据已公开发表的儿童拉莫三嗪群体药动学研究资料,比较拉莫三嗪用于2~12岁癫痫儿童的25种给药方案以及用于12岁以上癫痫儿童的33种给药方案各运行蒙特卡罗模拟10 000例次可能达到的稳态血药浓度( $c_{ss}$ )值及其概率分布(PTA),据此评价给药方案的合理性,并筛选出最优维持给药方案。结果 在说明书及临床指南推荐剂量范围内,拉莫三嗪用于2~12岁癫痫儿童的9种给药方案中,共有6种维持期给药方案落在治疗窗内的PTA为80.54%~90.69%,超出治疗窗上限的PTA为0.41%~12.50%, $c_{ss}$ 预测均值为4.62~9.28 mg·L<sup>-1</sup>,为最优给药方案。在12岁以上癫痫儿童的15种给药方案中,共有11种给药方案落在治疗窗内的PTA为91.51%~100.00%,超出治疗窗上限的PTA为0.00%~8.49%, $c_{ss}$ 预测均值为6.21~12.44 mg·L<sup>-1</sup>,为最优给药方案。而拉莫三嗪(12.5、25、37.5 mg, bid和25、50 mg, qd)联合丙戊酸钠的5种超说明书给药方案分布于治疗窗内的PTA为100.00%, $c_{ss}$ 预测均值为3.84~11.51 mg·L<sup>-1</sup>,均优于说明书推荐剂量(100~200 mg·d<sup>-1</sup>),临床可谨慎选用。结论 拉莫三嗪依说明书给药可获得较满意的治疗效果,部分超说明书给药方案可达到治疗浓度。

**关键词:**拉莫三嗪;癫痫;儿童;蒙特卡罗模拟;剂量优化

doi:10.11669/cpj.2019.20.014 中图分类号:R969.3 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)20-1706-09

## Evaluation and Optimization of the Dosage Regimens of Lamotrigine for Epileptic Children Based on Monte Carlo Simulation

WANG Ming-lu, TAO Yu-ying, LI Wei-tao, ZHAO Li-mei\* (Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**ABSTRACT; OBJECTIVE** To estimate and optimize the dosage regimens of lamotrigine for epileptic children with the utilization of Monte Carlo simulation based on the pharmacokinetic/pharmacodynamic principle of antiepileptic drugs. **METHODS** Population pharmacokinetic data of lamotrigine for epileptic children in China was obtained from the published literatures. Ten thousand times Monte Carlo simulation were performed for 25 dosing regimens for epileptic children aged 2 to 12 years and 33 dosing regimens for post-12-year-old epileptic children to obtain the steady-state concentration ( $c_{ss}$ ) and the probability of target attainment (PTA). Based on this, the rationality of the dosing regimens were evaluated and the optimal dosing regimen was screened. **RESULTS** Within the recommended dosage range of lamotrigine for epileptic children aged 2 to 12 years, six of the nine pre-established maintenance-phase regimens were found that the PTA that lamotrigine plateau concentrations distributed in therapeutic window ranged from 80.54% to 90.69%, meanwhile the PTA that plateau concentrations distributed over the therapeutic window ranged from 0.41% to 12.50%, and the predicted mean of  $c_{ss}$  ranged from 4.62 to 9.28 mg·L<sup>-1</sup>, so each was the optimization regimen. Among the 15 dosage regimens of lamotrigine for epileptic children over 12 years old, eleven of fifteen pre-established maintenance-phase regimens were found that the PTA that lamotrigine plateau concentrations distributed in therapeutic window ranged from 91.51% to 100.00%, the PTA that plateau concentrations distributed over the therapeutic window ranged from 0.00% to 8.49%, and the predicted mean of  $c_{ss}$  ranged from 6.21 to 12.44 mg·L<sup>-1</sup>, so each was the optimization regimen. Interestingly, five off-label regimens of lamotrigine (12.5, 25, 37.5 mg, bid and 25, 50 mg, qd) in combination with valproic acid were found that the PTA that lamotrigine plateau concentrations distributed in therapeutic window was 100.00%, and the predicted mean of  $c_{ss}$  ranged from 3.84 to 11.51 mg·L<sup>-1</sup>, which were superior to the recommended dosage (100-200 mg·d<sup>-1</sup>), indicating use with caution could be acceptable. **CONCLUSION** In most cases, lamotrigine can be given according to drug instructions to obtain satisfactory therapeutic effect. However, some of off-label drug of use have certain rationality and necessity.

**KEY WORDS:** lamotrigine; epilepsy; children; Monte Carlo simulation; dose optimization

基金项目:国家自然科学基金项目资助(81673510)

作者简介:王鸣璐,女,硕士研究生 研究方向:移动医疗应用程序开发应用及临床药理学 \* 通讯作者:肇丽梅,女,教授,博士生导师  
研究方向:药动学与药物基因组学 Tel:(024)96615-71111 E-mail: zhaolm@sj-hospital.org

拉莫三嗪(lamotrigine,LTG)是苯三嗪类新型抗癫痫药物(anti-epileptic drug,AED),为儿童失神性发作、全身强直-阵挛性发作以及 Lennox-Gastaut 综合征的一线用药<sup>[1]</sup>。LTG 治疗窗窄,体内药动学特征受年龄,性别,体重,合并用药,肝肾功能,特殊生理状态和基因多态性等多种因素影响,具有较大的个体间变异<sup>[2-4]</sup>。临床指南及药品说明书中常规稳态维持剂量的推荐范围过宽<sup>[5-8]</sup>,致使在临床经验性给药时,LTG 剂量方案的选择具有一定的盲目性。此外,由于儿科用药人群的特殊性,抗癫痫药物在儿童癫痫患者中超说明书用药现象极为普遍。研究显示,LTG 超说明书用药比例高达 48.08%,尤其在 0~3 岁婴幼儿中这一比例更上升至 66.67%<sup>[9]</sup>。因此,基于药动学(PK)/药效学(PD)原理,制订科学合理的给药方案,尤其是评价超说明书用药对患儿用药安全的影响尤为重要。

蒙特卡罗模拟(Monte Carlo simulation,MCS)是一种基于人工创造的随机事件或“实验”的分析方法,通常通过计算机运行成千上万次模拟获得较准确的目标事件发生概率,进而为决策提供参考<sup>[10]</sup>。近年来,MCS 进入医药卫生领域,主要用于给药方案的优选。因此,本研究拟采用蒙特卡罗模拟法预测不同给药方案下癫痫儿童的 LTG 稳态血药浓度水平,评价不同方案的安全性和有效性,尤其是超说明书用药的评价,并提出剂量优化建议,以期为拉莫三嗪儿童维持期经验性用药提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 给药方案的设定

**1.1.1 说明书推荐的常规稳态维持给药方案** 依据药品说明书(商品名:利必通;英国葛兰素史克公司)<sup>[5-6]</sup>,临床指南<sup>[7-8]</sup>及参考文献<sup>[11]</sup>,对 LTG 用于儿童癫痫患者的常规稳态维持给药方案总结如下(初始剂量及剂量递增方法不详述):12 岁以上儿童的单药治疗:100~200 mg·d<sup>-1</sup>,1 次·d<sup>-1</sup>或 2 次·d<sup>-1</sup>给药;12 岁以上儿童的添加治疗:①与丙戊酸钠(VPA)合用,100~200 mg·d<sup>-1</sup>,分 1~2 次给药;②与酶诱导剂(enzyme inducer,EI)(如卡马西平、奥卡西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、利福平等)合用,200~400 mg·d<sup>-1</sup>,每日 2 次给药;③与其他不明显抑制或诱导 LTG 葡萄糖醛酸化的药物(如左乙拉西坦,托吡酯等)合用,同单药治疗;2~12 岁儿童的添加治疗:①与 VPA 合用,

1~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 1~2 次给药;②与 EI 合用,5~15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,每日 2 次给药;③与其他不明显抑制或诱导 LTG 葡萄糖醛酸化的药物合用,1~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,每日 2 次给药。

**1.1.2 超说明书用法** 根据《中国儿科超说明书用药专家共识》中对“超说明书用药”的定义<sup>[12]</sup>,LTG 用于儿童癫痫患者的超说明书用法主要包括:①用于 2~12 岁儿童的单药治疗;②同时联合丙戊酸钠和酶诱导剂用于 2~12 岁儿童,12 岁以上儿童的添加治疗;③其他超出说明书推荐用法用量的情况。

**1.1.3 本研究模拟的给药方案** 参考上述剂量范围及我院实际应用情况,本研究拟采用蒙特卡罗模拟法“实验”评价如下共计 58 种稳态维持给药方案:

LTG 用于 2~12 岁儿童的剂量模拟方案(共 25 种):①单药治疗:1.0、2.5、5.0、7.5 mg·kg<sup>-1</sup>,bid 及 2.0、5.0 mg·kg<sup>-1</sup>,qd;②与丙戊酸钠合用:0.5、1.0、1.5、2.5、3.5、5.0 mg·kg<sup>-1</sup>,bid 及 2.0 mg·kg<sup>-1</sup>,qd;③与酶诱导剂合用:2.0、2.5、3.5、5.0、7.5、10.0 mg·kg<sup>-1</sup>,bid;④与丙戊酸钠及酶诱导剂合用:0.5、1.0、2.0、2.5、3.5、5.0 mg·kg<sup>-1</sup>,bid。

LTG 用于 12 岁以上儿童的剂量模拟方案(共 33 种):①单药治疗:12.5、25、50、62.5、75、100 mg, bid 及 100、125、150、200 mg, qd;②与丙戊酸钠合用:12.5、25、37.5、50、75 mg, bid 及 25、50、75、100 mg, qd;③与酶诱导剂合用:25、50、75、100、125、150、200 mg, bid;④与丙戊酸钠及酶诱导剂合用:12.5、25、50、75、100、125、150 mg, bid。

### 1.2 PK/PD 参数的设定

#### 1.2.1 有效浓度范围及实验室预警值的设定

LTG 的临床疗效和不良反应与其血药浓度水平显著相关,选择合适的给药方案使其稳态浓度(steady-state concentration,  $c_{ss}$ )维持在有效浓度范围内,是确保其治疗安全性和有效性的必要条件。因此,本研究将  $c_{ss}$  作为靶指数,通过蒙特卡罗模拟预测各种给药方案下癫痫患儿可能达到的  $c_{ss}$  水平。LTG 有效浓度范围依据国际抗癫痫联盟(ILAE)推荐意见,设定为 2.5~15.0 mg·L<sup>-1</sup>,同时参照神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)2017 年更新的共识指南将实验室预警值设定为 20.0 mg·L<sup>-1</sup><sup>[13-14]</sup>。

**1.2.2 药动学参数的设定** LTG 体内药动学过程符合一级吸收和消除的一房室模型,采用多剂量口服给药按一室模型公式计算  $c_{ss}$ (公式 1)。LTG 在 2~12 岁儿童及 12 岁以上儿童体内的药动学参数分

别引自两项已公开发表的针对我国癫痫儿童群体药动学研究,模型经验证预测性能良好,具体参数值见表1,考虑到LTG联合其他不明显抑制或诱导LTG葡萄糖醛酸化的药物对其药动学参数的影响较小,故本研究不加以讨论。

$$c_{ss} = \frac{K_a F X_0}{V_d (K_a - \frac{CL}{V_d})} \left( \frac{e^{-\frac{CL}{V_d} t}}{1 - e^{-\frac{CL}{V_d} \tau}} - \frac{e^{-K_a t}}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) \quad (\text{公式1})$$

其中, $K_a$ 为吸收速率常数, $F$ 为口服生物利用度, $X_0$ 为LTG单次给药剂量, $CL$ 为清除率, $V_d$ 为表观分布容积, $t$ 为服药后采样时间, $\tau$ 为给药时间间隔。

### 1.3 蒙特卡罗模拟及敏感性分析

采用美国Oracle公司研制的Oracle Crystal Ball软件(V 11.1.1.3.00)对LTG用于2~12岁及12岁以上癫痫儿童的共计58种稳态维持给药方案进行蒙特卡罗模拟。假定药动学参数 $K_a$ 、 $V_d$ 和 $CL$ 服从对数正态分布, $F$ 服从95%~100%的均匀分布, $t$ 服从0~ $\tau$ 的均匀分布,在各给药方案下独立运行模拟10000例次“真实患者”的 $c_{ss}$ 值,置信区间设定为95%,分别考察不同给药方案下拟合得到的10000个 $c_{ss}$ 分布于治疗窗内的目标概率,即目标获得概率(probability of target attainment, PTA)。PTA越接近100%,表明给药方案越好。给药方案的优选标准为 $c_{ss}$ 分布于治疗窗内的PTA > 80%,高于治疗窗上限的PTA < 20%且高于实验室预警值的PTA < 5%。此外,在排除给药剂量对靶指数 $c_{ss}$ 影响的前提下(设定相同的给药方案),对其他影响给药方案治疗效果的因素进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 说明书推荐的常规稳态维持给药方案评价及优化

#### 2.1.1 LTG用于2~12岁癫痫儿童说明书推荐方

案评价及优化 LTG用于2~12岁癫痫儿童的25种给药方案蒙特卡罗模拟结果见表2,筛选得到的最优给药方案见表3。以LTG单药治疗(5.0 mg·kg<sup>-1</sup>, qd)用于2~12岁癫痫儿童的蒙特卡罗模拟结果为例(图1),横坐标为靶指数( $c_{ss}$ )的模拟结果分布,左侧纵坐标为各靶值的出现概率,右侧纵坐标为10000次模拟中各靶值的出现频次。其中,横坐标2.5~15.0 mg·L<sup>-1</sup>之间的区域(图1中蓝色区域)代表在该给药方案下经模拟得到的10000例次 $c_{ss}$ 分布于治疗窗的概率(PTA)为86.86%,右侧数据表给出了该给药方案模拟的统计预测结果。

9种LTG用于2~12岁儿童说明书推荐方案的MCS结果显示,LTG(1.0、1.5 mg·kg<sup>-1</sup>, bid及2.0 mg·kg<sup>-1</sup>, qd)+VPA的3种给药方案分布于治疗窗内的PTA为90.39%~90.69%,超出治疗窗上限的PTA为0.99%~7.37%,超出实验室预警值的PTA为0.21%~2.08%, $c_{ss}$ 预测均值为5.54~8.37 mg·L<sup>-1</sup>。此外,LTG(2.5、3.5、5.0 mg·kg<sup>-1</sup>, bid)+EI的3种给药方案分布于治疗窗内的PTA为80.54%~87.53%,超出治疗窗上限的PTA为0.41%~12.50%,超出实验室预警值的PTA为0.04%~3.84%, $c_{ss}$ 预测均值为4.62~9.28 mg·L<sup>-1</sup>。以上6种给药方案 $c_{ss}$ 落在治疗窗内的PTA最大(均超过80%),且高于治疗窗的PTA最小(均低于15%),即在上述给药方案下治疗的有效率高于80%而不良反应的发生风险控制15%以内,符合优选标准,为最优给药方案。而LTG(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, bid)+VPA以及LTG(7.5 mg·kg<sup>-1</sup>, bid)+EI超出治疗窗上限的PTA分别为34.48%和36.74%,超出该剂量范围不良反应的发生风险较大,不予推荐。

表1 拉莫三嗪(LTG)在不同年龄段中国癫痫儿童中的群体药动学参数。 $\bar{x} \pm s$

Tab. 1 Population pharmacokinetic parameters of lamotrigine in children with epilepsy in different age groups in China.  $\bar{x} \pm s$

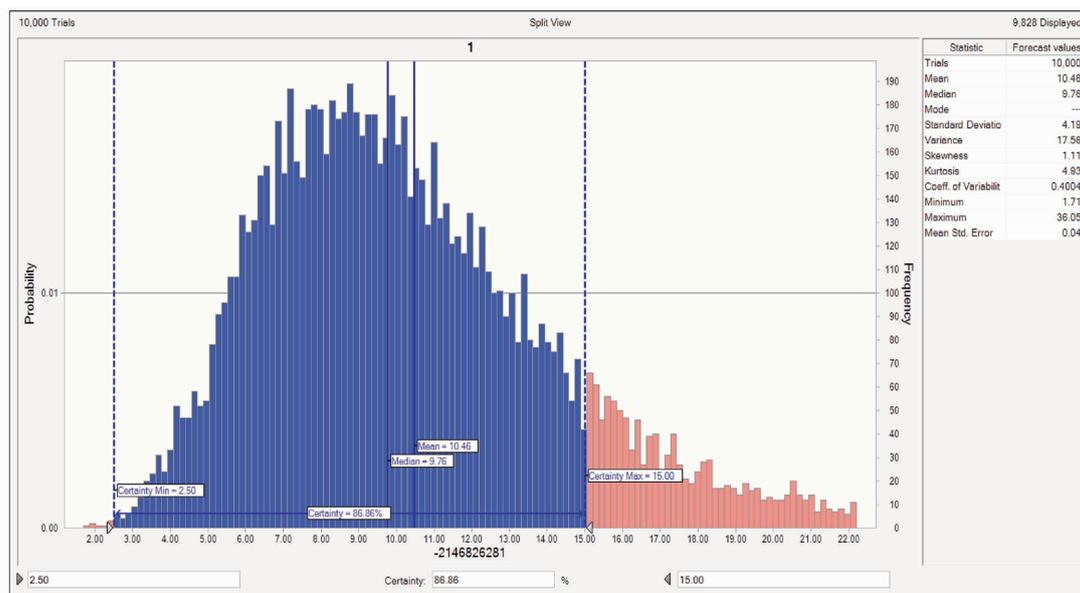
Age stratification	Group	$K_a/h^{-1}$	$V_d/L$	$CL/L \cdot h^{-1}$
Epileptic children aged 2 to 12 years <sup>[15]</sup> (n=60)	LTG	1.34 ± 0.99	1.69 ± 0.45 <sup>1)</sup>	0.03 ± 0.01 <sup>2)</sup>
	LTG + VPA	2.25 ± 2.02	0.93 ± 0.60 <sup>1)</sup>	0.02 ± 0.01 <sup>2)</sup>
	LTG + EI	1.12 ± 0.73	0.64 ± 0.34 <sup>1)</sup>	0.06 ± 0.03 <sup>2)</sup>
	LTG + VPA + EI	0.27 ± 0.36	0.80 ± 0.43 <sup>1)</sup>	0.03 ± 0.02 <sup>2)</sup>
Epileptic children over 12 years old <sup>[16]</sup> (n=165)	LTG	3.27 ± 1.46	40.2 ± 6.43	0.72 ± 0.06
	LTG + VPA	3.27 ± 1.46	40.2 ± 6.43	0.29 ± 0.01
	LTG + EI	3.27 ± 1.46	40.2 ± 6.43	1.56 ± 0.21
	LTG + VPA + EI	3.27 ± 1.46	40.2 ± 6.43	0.62 ± 0.04

注: 1) -  $V_d$ 的单位为L·kg<sup>-1</sup>; 2) -  $CL$ 的单位为L·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>

Note: 1) - the unit of  $V_d$  is L·kg<sup>-1</sup>; 2) - the unit of  $CL$  is L·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>

**2.1.2 LTG 用于 12 岁以上癫痫儿童说明书推荐方案评价及优化** LTG 用于 12 岁以上癫痫儿童的 33 种稳态维持给药方案蒙特卡罗模拟结果见表 4, 筛选得到的最优给药方案见表 3。15 种说明书推荐方案的 MCS 结果显示, LTG 单药治疗 (50、62.5、75、100 mg, bid 及 100、125、150 mg, qd) 的 7 种给药方案分布于治疗窗内的 PTA 为 91.51% ~ 100.00%, 超出治疗窗上限的 PTA 为 0.00% ~ 8.49%, 超出实验室预警值的 PTA 为 0.00% ~ 0.02%,  $c_{ss}$  预测均值为 6.21 ~ 12.44 mg · L<sup>-1</sup>。LTG + EI 的 4 种给药方案 (100、125、150、200 mg, bid) 分布于治疗窗内的 PTA 为

93.88% ~ 100.00%, 超出治疗窗上限的 PTA 为 0.00% ~ 6.12%, 超出实验室预警值的 PTA 为 0.00% ~ 0.02%,  $c_{ss}$  预测均值为 5.81 ~ 11.62 mg · L<sup>-1</sup>。以上 11 种给药方案  $c_{ss}$  落于治疗窗内的 PTA 均超过 90%, 且高于治疗窗的 PTA 均低于 10%, 即在上述给药方案下治疗的有效率高于 90% 而不良反应的发生风险控制 10% 以内, 符合优选条件, 为最优给药方案。此外, LTG 单药治疗 (200 mg, qd) 以及 LTG (50、75 mg, bid 及 100 mg, qd) + VPA 4 种给药方案超出治疗窗上限的 PTA 为 48.24% ~ 100.00%, 不良反应的发生风险偏大, 不予推荐。



**图 1** 拉莫三嗪 (LTG) 单药治疗 (5.0 mg · kg<sup>-1</sup>, qd) 用于 2 ~ 12 岁癫痫儿童的蒙特卡罗模拟结果

该给药方案下  $c_{ss}$  分布于治疗窗内的 PTA 为 86.86%, 均值为 10.46, 中位数为 9.76, 标准差为 4.19, 方差为 17.56, 偏度为 1.11, 峰度为 4.93, 变异系数为 0.4004, 最小值为 1.71, 最大值为 36.05, 平均标准误差为 0.04

**Fig. 1** Monte Carlo simulation results of LTG monotherapy (5.0 mg · kg<sup>-1</sup>, qd) for epileptic children aged 2 to 12 years

Under this regimen, PTA of  $c_{ss}$  distributed in the therapeutic window was 86.86%, mean was 10.46, median was 9.76, standard deviation was 4.19, variance was 17.56, skewness was 1.11, kurtosis was 4.93, coeff. of variability was 0.4004, minimum value was 1.71, maximum value was 36.05, mean std. error was 0.04

**表 2** LTG 用于 2 ~ 12 岁癫痫患儿稳态血药浓度 ( $c_{ss}$ ) 的蒙特卡罗模拟结果 (25 种给药方案)

**Tab. 2** Monte Carlo simulation results of lamotrigine for steady-state plasma concentrations ( $c_{ss}$ ) in children aged 2 - 12 years with epilepsy (25 dosing regimens)

Group	Follow the instructions?	Dosing regimen	Predicted value/mg · L <sup>-1</sup>		The probability of target attainment (PTA, %)			Warning value
			Mean	Median	< 2.5 mg · L <sup>-1</sup>	2.5 - 15 mg · L <sup>-1</sup>	> 15 mg · L <sup>-1</sup>	
LTG	×	1.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	3.26	3.08	26.44	73.56	0.00	0.00
	×	2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , qd	4.02	3.77	14.28	85.72	0.00	0.00
	×	2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	8.22	7.79	0.04	97.49	2.47	0.17
	×	5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , qd	10.46	9.76	0.08	86.86	13.06	3.24
	×	5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	16.30	15.60	0.00	45.08	54.92	21.56
	×	7.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	24.78	23.51	0.00	9.48	90.52	68.27
LTG + VPA	✓	0.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	2.79	2.49	50.31	49.69	0.00	0.00
	✓	1.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	5.54	4.94	8.32	90.69	0.99	0.21

续表 2(continued)

Group	Follow the instructions?	Dosing regimen	Predicted value/mg · L <sup>-1</sup>		The probability of target attainment (PTA, %)			Warning value ≥20 mg · L <sup>-1</sup>
			Mean	Median	<2.5 mg · L <sup>-1</sup>	2.5 – 15 mg · L <sup>-1</sup>	> 15 mg · L <sup>-1</sup>	
LTG + EI	√	2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , qd	7.06	6.28	5.52	90.39	4.09	1.01
	√	1.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	8.37	7.50	1.94	90.69	7.37	2.08
	√	2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	13.83	12.38	0.19	65.33	34.48	15.99
	×	3.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	19.39	17.30	0.13	37.69	62.18	38.57
	×	5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	27.72	24.83	0.06	15.21	84.73	66.89
	×	2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	3.71	3.38	29.81	70.12	0.07	0.01
	√	2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	4.62	4.21	19.05	80.54	0.41	0.04
	√	3.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	6.52	5.91	9.86	87.53	2.61	0.56
	√	5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	9.28	8.45	4.93	82.58	12.50	3.84
	√	7.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	13.86	12.64	2.32	60.93	36.74	18.13
LTG + VPA + EI	×	10.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	18.55	16.90	1.63	39.87	58.50	37.02
	×	0.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	2.14	1.78	71.48	28.48	0.04	0.00
	×	1.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	4.28	3.56	28.45	70.65	0.90	0.24
	×	2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	8.59	7.13	4.82	83.91	11.27	4.49
	×	2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	10.74	8.93	1.83	78.26	19.91	9.43
	×	3.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	15.03	12.47	0.71	61.11	38.18	22.04
	×	5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	21.35	17.64	0.15	39.59	60.26	42.17

表 3 LTG 用于 2~12 岁及 12 岁以上癫痫儿童推荐给药方案

Tab. 3 Recommended dosage regimen for lamotrigine in children with epilepsy 2 – 12 years and older

Group	Population	Dosing regimen	Predicted value/mg · L <sup>-1</sup>		The probability of target attainment (PTA, %)			Follow the instructions?
			Mean	Median	<2.5 mg · L <sup>-1</sup>	2.5 – 15 mg · L <sup>-1</sup>	> 15 mg · L <sup>-1</sup>	
LTG	2 – 12 years	2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , qd	4.02	3.77	14.28	85.72	0.00	×
		2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	8.22	7.79	0.04	97.49	2.47	×
		5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , qd	10.46	9.76	0.08	86.86	13.06	×
	> 12 years	50 mg, bid	6.21	6.18	0.00	100.00	0.00	√
		100 mg, qd	7.90	7.67	0.00	100.00	0.00	√
		62.5 mg, bid	7.76	7.73	0.00	100.00	0.00	√
		125 mg, qd	9.47	9.26	0.00	99.58	0.42	√
		75 mg, bid	9.31	9.26	0.00	100.00	0.00	√
		150 mg, qd	11.36	11.11	0.00	91.51	8.49	√
		100 mg, bid	12.44	12.41	0.00	96.17	3.83	√
LTG + VPA	2 – 12 years	1.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	5.54	4.94	8.32	90.69	0.99	√
		2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , qd	7.06	6.28	5.52	90.39	4.09	√
		1.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	8.37	7.50	1.94	90.69	7.37	√
	> 12 years	12.5 mg, bid	3.84	3.83	0.00	100.00	0.00	×
		25 mg, qd	4.69	4.56	0.00	100.00	0.00	×
		25 mg, bid	7.67	7.65	0.00	100.00	0.00	×
		50 mg, qd	9.36	9.07	0.00	100.00	0.00	×
		37.5 mg, bid	11.51	11.47	0.00	100.00	0.00	×
LTG + EI	2 – 12 years	2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	4.62	4.21	19.05	80.54	0.41	√
		3.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	6.52	5.91	9.86	87.53	2.61	√
		5.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	9.28	8.45	4.93	82.58	12.50	√
	> 12 years	75 mg, bid	4.34	4.32	0.53	99.47	0.00	×
		100 mg, bid	5.81	5.77	0.01	99.99	0.00	√
		125 mg, bid	7.24	7.19	0.00	100.00	0.00	√
		150 mg, bid	8.71	8.66	0.00	99.97	0.03	√
LTG + VPA + EI	2 – 12 years	200 mg, bid	11.62	11.55	0.00	93.88	6.12	√
		2.0 mg · kg <sup>-1</sup> , bid	8.59	7.13	4.82	83.91	11.27	×
	> 12 years	25 mg, bid	3.60	3.59	0.02	99.98	0.00	×
		50 mg, bid	7.21	7.20	0.00	100.00	0.00	×
75 mg, bid		10.79	10.77	0.00	100.00	0.00	×	

表 4 LTG 用于 12 岁以上癫痫患儿稳态血药浓度( $\rho_{ss}$ )的蒙特卡罗模拟结果(33 种给药方案)

Tab. 4 Monte Carlo simulation results of lamotrigine for steady-state plasma concentrations ( $\rho_{ss}$ ) in children over 12 years of age (33 dosing regimens)

Group	Follow the instructions	Dosing regimen	Predicted value/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$		The probability of target attainment (PTA, %)			Warning value
			Mean	Median	$<2.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$2.5 - 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$>15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$\geq 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
LTG	×	12.5 mg, bid	1.56	156	100.00	0.00	0.00	0.00
	×	25 mg, bid	3.10	3.09	3.47	96.53	0.00	0.00
	√	50 mg, bid	6.21	6.18	0.00	100.00	0.00	0.00
	√	100 mg, qd	7.90	7.67	0.00	100.00	0.00	0.00
	√	62.5 mg, bid	7.76	7.73	0.00	100.00	0.00	0.00
	√	125 mg, qd	9.47	9.26	0.00	99.58	0.42	0.00
	√	75 mg, bid	9.31	9.26	0.00	100.00	0.00	0.00
	√	150 mg, qd	11.36	11.11	0.00	91.51	8.49	0.02
	√	100 mg, bid	12.44	12.41	0.00	96.17	3.83	0.00
LTG + VPA	×	12.5 mg, bid	3.84	3.83	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	25 mg, qd	4.69	4.56	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	25 mg, bid	7.67	7.65	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	50 mg, qd	9.36	9.07	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	37.5 mg, bid	11.51	11.47	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	75 mg, qd	14.07	13.65	0.00	64.78	35.00	0.89
	√	50 mg, bid	15.35	15.33	0.00	38.74	61.26	0.00
	√	100 mg, qd	18.78	18.23	0.00	14.77	85.23	35.18
	√	75 mg, bid	23.00	22.93	0.00	0.00	100.00	98.43
LTG + EI	×	25 mg, bid	1.45	1.44	99.98	0.02	0.00	0.00
	×	50 mg, bid	2.90	2.88	23.40	76.60	0.00	0.00
	×	75 mg, bid	4.34	4.32	0.53	99.47	0.00	0.00
	√	100 mg, bid	5.81	5.77	0.01	99.99	0.00	0.00
	√	125 mg, bid	7.24	7.19	0.00	100.00	0.00	0.00
	√	150 mg, bid	8.71	8.66	0.00	99.97	0.03	0.00
	√	200 mg, bid	11.62	11.55	0.00	93.88	6.12	0.02
LTG + VPA + EI	×	12.5 mg, bid	1.80	1.80	100.00	0.00	0.00	0.00
	×	25 mg, bid	3.60	3.59	0.02	99.98	0.00	0.00
	×	50 mg, bid	7.21	7.20	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	75 mg, bid	10.79	10.77	0.00	100.00	0.00	0.00
	×	100 mg, bid	14.39	14.36	0.00	67.05	32.95	0.00
	×	125 mg, bid	17.96	17.90	0.00	3.64	96.36	12.46
	×	150 mg, bid	21.59	21.55	0.00	0.02	99.98	77.20

## 2.2 超说明书用药方案评价与优化

### 2.2.1 LTG 单药治疗超年龄用药(2 ~ 12 岁儿童)合理性评价

本研究对 LTG 单药用于 2 ~ 12 岁癫痫儿童的 6 种给药方案进行了合理性评价和方案优化。MCS 结果表明,共有 3 种给药方案( $2.0, 5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , qd 及  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , bid)分布于治疗窗内的 PTA > 85%, 超出治疗窗上限的 PTA < 15%, 超出实验室预警值的 PTA < 5%, 为 LTG 单药用于 2 ~ 12 岁儿童的推荐给药方案,可谨慎采用。而 LTG 单药治疗日剂量  $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时,超出治疗窗上限的 PTA  $\geq 15\%$ , 不良反应的发生风险大大增加,超出该剂量范围不予推荐。

### 2.2.2 LTG + VPA 超剂量给药合理性评价

本研究共模拟了 8 种 LTG + VPA 用于 12 岁以上癫痫儿童的超剂量给药方案,结果表明,LTG (12.5、25、37.5 mg, bid 及 25、50 mg, qd) + VPA 分布于治疗窗内的 PTA 为 100.00%,  $c_{ss}$  预测均值为  $3.84 \sim 11.51 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 以上 5 种最优给药方案日剂量均低于说明书推荐剂量( $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )的下限值,提示 LTG + VPA 用于 12 岁以上中国癫痫儿童依说明书给药剂量可能偏高。

LTG + VPA 用于 2 ~ 12 岁癫痫儿童的 2 种超剂量给药方案超出治疗窗上限的 PTA 分别为 62.18% 和 84.73%, 超过实验室预警值的 PTA 分别为

38.57%和66.89%,不良反应的发生风险偏大,超剂量使用不予推荐。

**2.2.3 LTG + EI 超剂量给药合理性评价** 经蒙特卡罗模拟LTG(2.0,10.0 mg·kg<sup>-1</sup>, bid) + EI用于2~12岁癫痫儿童的2种超剂量给药方案分布于治疗窗内的PTA分别为70.12%和39.87%,超出治疗窗上限的PTA分别为0.07%和58.50%,c<sub>ss</sub>预测均值分别为3.71和18.55,前者达到LTG有效浓度的可能性较低而后者不良反应发生风险较大,故2种超剂量给药方案合理性欠佳。此外,LTG + EI用于12岁以上癫痫儿童的3种超剂量给药方案经蒙特卡罗模拟结果显示,只有LTG(75 mg, bid) + EI一种给药方案符合优选条件(分布于治疗窗内的PTA为99.47%,超出治疗窗上限的PTA为0.00%)。

**2.2.4 LTG + VPA + EI 超配伍使用合理性评价** 本研究模拟了LTG + VPA + EI用于2~12岁癫痫儿童常用的6种超说明书给药方案,结果显示,只有LTG(2.0 mg·kg<sup>-1</sup>, bid) + VPA + EI一种给药方案分布于治疗窗内的PTA > 80%,超出治疗窗上限的PTA < 15%,超出实验室预警值的PTA < 5%,为2~12岁癫痫儿童超说明书用药最优方案,可谨慎

采用。而当LTG日剂量≥7.0 mg·kg<sup>-1</sup>时,超出治疗窗上限的PTA ≥ 38%,不良反应的发生风险大大增加,超出该剂量范围则不予推荐。

LTG + VPA + EI用于12岁以上癫痫儿童的7种超说明书给药方案蒙特卡罗模拟结果表明,LTG(25,50,75 mg, bid) + VPA + EI 3种给药方案的PTA为99.98%~100.00%,为最优给药方案。而LTG日剂量≥200 mg·d<sup>-1</sup>时,超出治疗窗上限的PTA ≥ 32.95%,不良反应的发生风险将大大增加,故不予推荐。

**2.3 合并用药对ρ<sub>ss</sub>预测均值及达窗概率的影响**

以LTG用于2~12岁癫痫儿童为例,在固定LTG剂量的前提下,考察合并用药对ρ<sub>ss</sub>中靶概率的影响(图2)。合并用药对ρ<sub>ss</sub>和中靶概率的影响较大,将LTG给药方式固定为2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, bid时,单药治疗分布于治疗窗内的PTA为97.49%,ρ<sub>ss</sub>预测均值为8.22;合用VPA的PTA为65.33%,ρ<sub>ss</sub>为13.83;合用EI的PTA为80.33%,ρ<sub>ss</sub>为4.62;同时合用VPA和EI的PTA为78.26%,ρ<sub>ss</sub>为10.74。可知LTG与VPA合用时ρ<sub>ss</sub>明显升高,与EI合用时ρ<sub>ss</sub>明显降低,但同时合用VPA与EI则与LTG单药治疗时ρ<sub>ss</sub>水平较为接近。

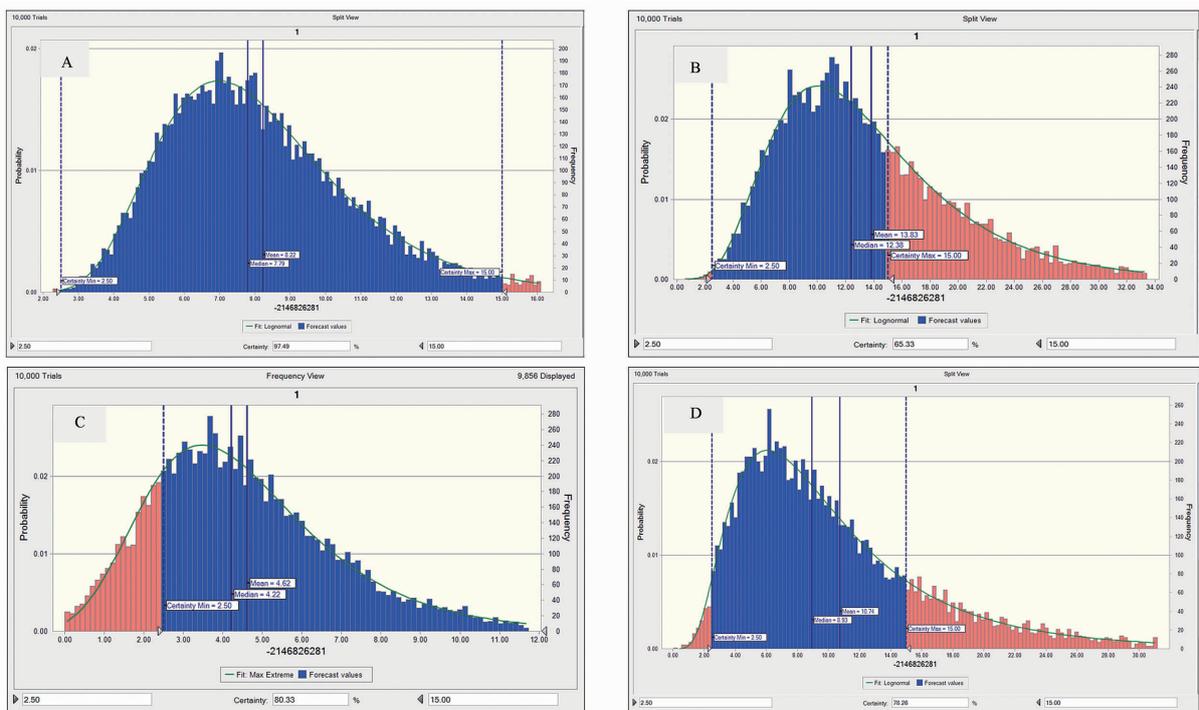


图2 固定LTG剂量(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, bid)在不同合并用药方案下c<sub>ss</sub>的蒙特卡罗模拟结果

A - LTG 单药治疗; B - LTG + VPA; C - LTG + EI; D - LTG + VPA + EI

Fig. 2 Monte Carlo simulation results of c<sub>ss</sub> with LTG dosage is fixed (2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, bid) under different combined regimens

A - LTG monotherapy; B - LTG + VPA; C - LTG + EI; D - LTG + VPA + EI

表5 敏感性分析结果

Tab.5 Sensitivity analysis results

Study population	Group	Sensitivity of factors influencing steady-state blood drug concentration /%					
		CL	$V_d$	Ka	F	$t$	$\tau$
Children aged 2 to 12 years(2.5 mg · kg <sup>-1</sup> , bid)	LTG	-96.5	0.0	0.0	0.2	-1.0	-2.3
	LTG + VPA	-97.3	0.0	0.0	0.1	-1.4	-1.1
	LTG + EI	-84.8	0.0	0.0	0.1	-13.8	-1.3
	LTG + VPA + EI	-99.2	0.0	0.0	0.0	-0.2	-0.6
Children over 12 years old(50 mg, bid)	LTG	-52.6	0.0	0.0	2.2	-22.2	-22.9
	LTG + VPA	-23.4	0.0	0.0	4.8	-10.5	-61.2
	LTG + EI	-53.4	0.0	0.0	0.7	-38.1	-7.8
	LTG + VPA + EI	-43.5	0.0	0.0	2.3	-22.0	-32.1

## 2.4 敏感性分析

在排除给药剂量对靶指数  $\rho_{ss}$  影响的前提下,其他影响因素的敏感性分析结果见表5。设定相同给药剂量时(2~12岁癫痫儿童:2.5 mg · kg<sup>-1</sup>, bid; 12岁以上癫痫儿童:50 mg, bid),清除率(CL)对  $\rho_{ss}$  的影响最大,且呈负相关(2~12岁儿童:84.8%~99.2%;12岁以上儿童:23.4%~53.4%),其次为给药间隔( $\tau$ )和服药后采样时间( $t$ ),口服生物利用度(F)对  $\rho_{ss}$  的影响相对较小,吸收速率常数(Ka)和表观分布容积( $V_d$ )则对  $\rho_{ss}$  无影响。

## 3 讨论

本研究基于PK/PD原理,通过蒙特卡罗模拟全面预测和比较了LTG用于儿童癫痫患者不同给药方案下的安全性和有效性,尤其对超说明书用药的合理性进行了方案评价和剂量优化,可为LTG维持期经验性给药提供一定参考。研究发现,LTG单药治疗(用于12岁以上癫痫儿童)、LTG+VPA(用于2~12岁癫痫儿童)以及LTG+EI(用于2~12岁及12岁以上癫痫儿童)的最优给药方案均与说明书推荐的常规维持给药方案用法用量一致,表明对于绝大多数癫痫患儿依说明书给药即可达到有效治疗浓度,应避免临床无指征超说明书用药。然而,当LTG+VPA治疗12岁以上癫痫儿童时,最优给药方案的日剂量为25~75 mg · d<sup>-1</sup>,明显低于说明书推荐剂量100~200 mg · d<sup>-1</sup>,表明LTG+VPA用于中国12岁以上癫痫儿童依说明书推荐剂量给药可能偏高,但这一发现尚需临床试验和循证医学证据的支持。

MCS结果表明, $c_{ss}$ 的影响因素主要包括给药剂量及合并用药两个方面,给药剂量越大,拟合得到的 $c_{ss}$ 均值整体水平越高,在相同日剂量下,单次给药与

分两次给药预测的 $c_{ss}$ 较为接近。敏感性分析发现,在排除给药剂量对靶指数 $c_{ss}$ 影响的前提下,清除率对 $c_{ss}$ 的影响最大,且呈负相关。LTG主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)代谢,主要代谢产物为无活性的N-2和N-5葡萄糖醛酸结合物<sup>[17-18]</sup>。既往的研究结果<sup>[19-21]</sup>均表明,合并酶抑制剂或诱导剂可显著影响LTG体内清除率。Weintraub等<sup>[20]</sup>考察了合用16种抗癫痫药物对LTG清除率的影响后发现,合用VPA可使LTG的清除率降低约60%,而合用卡马西平和苯妥英钠可分别将LTG的清除率提高30%~50%和125%。Zhang等<sup>[21]</sup>建立的中国癫痫儿童LTG群体药动学模型进一步研究了合用VPA和EI对不同年龄段儿童体内清除率的影响,发现合用VPA可使婴幼儿和学龄前儿童( $\leq 6$ 岁)、学龄期(6~12岁)以及青春期( $> 12$ 岁)儿童的清除率分别降低55%,53.5%和50%,而合用EI(卡马西平、奥卡西平和苯巴比妥)则相应升高99%,98%和70%。因此,合理推论除给药剂量外,合并用药是影响LTG清除率继而影响其 $c_{ss}$ 水平和中靶概率的重要因素,临床应重视LTG合并用药时的剂量调整。

本研究也具有一定的局限性。首先,预先设定的药动学参数引自两项已公开发表的针对我国癫痫儿童的群体药动学研究<sup>[15-16]</sup>,药动学参数群体典型值的相对标准误(RSE%)均小于20%,表明该模型估计的药动学参数具有良好的精确度和群体代表性。但由于两项研究样本例数有限(分别为60例,114个浓度点及165例,303个浓度点),且模型未经多中心大样本量验证,亟待未来的LTG群体药动学研究提供更为科学、合理的药动学参数。其次,不同研究报道的LTG有效浓度范围差异较大,目前指南尚未推荐LTG用于中国癫痫儿童的有效浓度范围,尽管本研究选用了国际抗癫痫联盟(ILAE)的推荐

标准,但由于人种差异,能否代表 LTG 在中国癫痫患儿中的有效浓度范围是值得商榷的。最后,本研究筛选得到的最优给药方案是基于  $c_{ss}$  是否落于治疗窗内这一概率事件在 10 000 次“试验”条件下的群体发生率为评价标准得出的,属于统计学意义上的结论,考虑到个体差异及体内药动学过程的复杂性,模拟结果对少数个体可能不适用,但对于癫痫患儿总体具有实际意义。

综上所述,多数情况下 LTG 依说明书给药即可获得较满意的治疗效果,部分低于说明书推荐剂量的给药方案也可达到治疗浓度。给药剂量及合并用药对  $c_{ss}$  水平及中靶概率的影响较大,临床调整 LTG 给药方案时,应结合 PK/PD 原理和患儿实际情况,审慎地权衡利弊,在最大疗效与最小副反应之间寻找平衡。

## REFERENCES

- [ 1 ] WHELESS J W, CLARKE D F, ARZIMANOGLU A, *et al.* Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007 [J]. *Epileptic Disord*, 2007, 9(4):353-412.
- [ 2 ] NOSKOVA T Y, ABAIMOV D A, SARIEV A K, *et al.* The clinical significance of the lamotrigine pharmacokinetic variability [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118(1):23-29.
- [ 3 ] JOHANNESSEN S I, TOMSON T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs; when is monitoring needed? [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(11):1061-1075.
- [ 4 ] JOHANNESSEN L C, BAFTIU A, TYSSE I, *et al.* Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4):440-445.
- [ 5 ] FDA. LAMICTAL label [EB/OL]. GlaxoSmithKline, USA, 2015 (2015-03-24) [2019-10-18]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020241s045s0511bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020241s045s0511bl.pdf).
- [ 6 ] SFDA. Label information of lamotrigine [EB/OL]. GlaxoSmithKline (Tianjin) Co., Ltd, China, 2014 (2014-06-28) [2019-10-18]. [https://health.gsk-china.com/content/dam/global/hcpportal/zh\\_CN/PI/lamictal.pdf](https://health.gsk-china.com/content/dam/global/hcpportal/zh_CN/PI/lamictal.pdf).
- [ 7 ] SHANG D W, WEN Y G, WANG Z Z. Clinical pharmacist guidelines for individualized administration of lamotrigine [J]. *Pharm Today* (今日药学), 2016, 26(4):217-224.
- [ 8 ] China Association Against Epilepsy. *Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment; Epilepsy Catalogue (Amended 2015)* [临床诊疗指南:癫痫病分册(2015 修订版)] [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [ 9 ] CAI H F, ZHENG B, LIU M B. A survey of off-label use of antiepileptic drugs in children [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2015, 35(6):551-554.
- [ 10 ] ZHANG B, ZHU Z. Application of Monte Carlo simulation in antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2008, 43(4):241-244.
- [ 11 ] National Prescription Editorial Committee. *National Formulary (Volume of Chemical and Biological Products · Children's Edition)* [中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)] [M]. Beijing: Military Science Publishing House, 2013: 80-81.
- [ 12 ] Clinical Child Pharmacology Society, Pediatric Academy of Chinese Medical Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Pediatrics. The expert consensus of chinese pediatric off-label drug of use [J]. *Chin J Pediatr* (中华儿科杂志), 2016, 54(2):101-103.
- [ 13 ] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F, *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(7):1239-1276.
- [ 14 ] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1-2):9-62.
- [ 15 ] HE D K, WANG L, QIN J, *et al.* Research on population pharmacokinetics of Lamotrigine in children with epilepsy [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)* (上海交通大学学报:医学版), 2010, 30(2):135-139.
- [ 16 ] ZHANG S, WANG L, LU W. Population pharmacokinetics of lamotrigine in Chinese children with epilepsy [J]. *Chin J Contemp Pediatr* (中国当代儿科杂志), 2008, 10(2):105-109.
- [ 17 ] MILOSHEKA D, LORBER B, VOVK T, *et al.* Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide; influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(2):399-411.
- [ 18 ] YASAM V R, JAKKI S L, SENTHIL V, *et al.* A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(12):1533-1546.
- [ 19 ] KORISTKOVA B, GRUNDMANN M, BROZMANOVA H, *et al.* Lamotrigine drug interactions in combination therapy and the influence of therapeutic drug monitoring on clinical outcomes in paediatric patients [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(1):26-33.
- [ 20 ] WEINTRAUB D, BUCHSBAUM R, RESOR S R, *et al.* Effect of antiepileptic drug comedication on lamotrigine clearance [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(9):1432-1436.
- [ 21 ] ZHANG Z B, JI S M, HAN Y, *et al.* Population pharmacokinetic models of lamotrigine in different age groups of Chinese children with epilepsy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(4):445-453.

(收稿日期:2019-04-25)