

## 肾移植患者西罗莫司的群体药代动力学模型研究

张 钰<sup>1</sup>, 张宏文<sup>1\*</sup>, 杨 劲<sup>2</sup>, 吴延庆<sup>2</sup>, 谭若芸<sup>3</sup>, 王丽彬<sup>1</sup>, 刘 云<sup>1</sup>, 王源园<sup>1</sup>, 魏继福<sup>1</sup>, 王永庆<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院药学部, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>中国药科大学药学院, 江苏 南京 210008; <sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 建立肾移植患者口服西罗莫司片的群体药代动力学模型, 研究西罗莫司在人体内的药动学特点, 为实施个体化用药提供理论支持。方法: 以 111 例肾移植术后采用西罗莫司进行免疫抑制治疗的患者为研究对象, 回顾性收集患者常规监测的西罗莫司稳态血药浓度及相应的实验室检查数据, 运用 Phoenix NLME 药动学软件建立西罗莫司的群体药动学模型, 分析影响药动学参数的因素。最终模型采用 Bootstrap 法和可视化预测检查进行内部验证。结果: 西罗莫司符合一级消除动力学一室模型。发现红细胞比容对清除率有影响, 碱性磷酸酶对分布容积有影响, 获得的最终模型  $CL/F$  值为 10.8 L/h,  $V/F$  为 1 011 L。Bootstrap 验证和可视化预测检查的评价结果表明模型预测结果可靠。结论: 本研究成功建立了肾移植患者西罗莫司的群体药动学模型, 考察了年龄、体重、性别、合并用药以及各生化指标对模型的影响, 为实现西罗莫司的临床合理用药提供参考。

**[关键词]** 西罗莫司; 肾移植; 群体药动学; 治疗药物监测

**[中图分类号]** R969.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)09-1193-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170925

## Study on population pharmacokinetics model of sirolimus in renal transplantation patients

Zhang Yu<sup>1</sup>, Zhang Hongwen<sup>1\*</sup>, Yang Jin<sup>2</sup>, Wu Yanqing<sup>2</sup>, Tan Ruoyun<sup>3</sup>, Wang Libin<sup>1</sup>, Liu Yun<sup>1</sup>, Wang Yuanyuan<sup>1</sup>, Wei Jifu<sup>1</sup>, Wang Yongqing<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008; <sup>3</sup>Department of Urinary Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]: Objective:** To construct a population pharmacokinetics (PPK) model of sirolimus in Chinese renal transplantation patients, study the pharmacological characteristics of sirolimus, and provide theory support for personalized drug use. **Methods:** One hundred and eleven renal transplantation patients, who were orally administrated with sirolimus after transplantation, were enrolled in the study. Steady-state concentrations of sirolimus and related laboratory test results were retrospectively collected. Phoenix NLME was used to perform a population pharmacokinetics model. Influence factors on pharmacokinetic parameter were analyzed. Performance of final model was internally assessed by bootstrapping and visual predictive checking (VPC). **Results:** A one-compartment model with first-order elimination pharmacokinetics provided the best fitting. In all fixed effects, hematocrit influenced the clearance of sirolimus, alkaline phosphatase influenced volume of distribution. Typical value of  $CL/F$  was 10.8 L/h, typical value of  $V/F$  was 1011 L. Stability and predictive performance were accepted by bootstrapping and VPC. **Conclusion:** A PPK model of sirolimus in Chinese renal transplantation patients is successfully established in this study. Effects of weight, age, gender, drug dose, drug combination, liver and kidney function on pharmacokinetic parameter were inspected. It is of great significance for clinical rational drug use of sirolimus.

**[Key words]** sirolimus; renal transplantation; population pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(09): 1193-1199]

**[基金项目]** 南京市科技发展指导性计划(2016YX006); 南京药学会—常州四药医院药学科研基金

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zhanghw0220@163.com

近年来,随着移植术前配型检测技术的优化和术后强有效的免疫抑制剂的应用,肾移植患者的近、中期存活率及生活质量有了极大提高,但移植肾的长期存活率并未得到显著改善。人体免疫系统复杂而又相互作用,长期使用免疫抑制剂又将带来严重的不良反应。西罗莫司因其无肾毒性,抗肿瘤,可降低巨细胞病毒感染发生率等优势,受到临床关注并得到广泛使用。不仅可治疗和逆转发展中的急性排异反应,对预防慢性排异反应也有效<sup>[1]</sup>。

西罗莫司的个体差异较大,种族、年龄、饮食、遗传等均能影响其药动学参数。因此,西罗莫司的血药浓度监测对其最佳治疗剂量的选择有重要作用。治疗期间需密切监测血药浓度变化,调整用药剂量,降低不良反应的发生率。国内有文献报道<sup>[2]</sup>,西罗莫司血药浓度维持在4~8 ng/mL范围内最佳。要实现西罗莫司的个体化给药,关键是要获取较为准确的个体药动学参数。开展群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)研究是获取肾移植患者群体及个体药动学参数的有效途径。

本研究通过收集111例肾移植术后应用西罗莫司作为免疫抑制药物的患者,常规定期进行血药浓度监测所得的谷浓度( $C_0$ )数据以及服药后的常规检查数据,运用Phoenix NLME药动学软件,建立西罗莫司的PPK模型,分析体重、年龄、性别、给药剂量、合并用药、肝肾功能等对PPK参数的影响。最终模型的验证采用Bootstrap法和可视化预测检查进行内部验证。为制订西罗莫司的个体化给药方案提供依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性收集111例2003—2017年在南京医科大学第一附属医院接受肾移植手术后服用西罗莫司并常规进行血药浓度监测的患者,男91例,女20例。收集西罗莫司稳态谷浓度共1128个及相应的实验室检查数据。

所用的仪器、试剂和软件:ARCHITECT i1000SR全自动免疫分析仪(Abbott公司,美国);西罗莫司片(辉瑞制药有限公司,商品名为雷帕鸣,规格1 mg,10片/盒);西罗莫司测定试剂盒(ARCHITECT Sirolimus Reagent Kit);Phoenix NLME药动学软件(Pharsight公司,美国);SPSS 19.0软件。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

111例患者术后接收免疫抑制治疗。初始用药

方案为基础的三联免疫方案环孢素或他克莫司+麦考酚酸+糖皮质激素。随后因出现急性或慢性活动性抗体导致的排异反应、急性肾小管坏死、移植肾IgA肾病等并发症而加用西罗莫司。111例患者中,有14例患者采用三联疗法。其中3例患者采用西罗莫司、糖皮质激素(泼尼松或甲泼尼龙)联合麦考酚酸治疗,4例患者采用西罗莫司、他克莫司联合麦考酚酸治疗,7例患者采用西罗莫司、他克莫司联合糖皮质激素治疗。采用四联疗法的有90例患者,其中3例患者采用西罗莫司、环孢素、糖皮质激素联合麦考酚酸治疗,87例患者采用西罗莫司、他克莫司、糖皮质激素联合麦考酚酸治疗。另有7例患者采用西罗莫司联合他克莫司二联疗法治疗。

西罗莫司首次负荷剂量为6 mg,维持剂量1~2 mg,每日1次,根据血药浓度监测结果和患者的临床情况调整维持剂量。

#### 1.2.2 血样的采集和血药浓度测定

患者肾移植术后,根据临床治疗需要,于服药前采集患者外周静脉血的谷浓度,采用美国Abbott ARCHITECT i1000SR全自动免疫分析仪测定西罗莫司全血谷浓度( $C_0$ )。原理为化学发光微粒子免疫检测法(CMIA)。

共回顾性收集患者移植后的西罗莫司谷浓度数据1128个,每位患者收集标本2~21个。平均 $C_0$ 为(4.59±1.84) ng/mL。

#### 1.2.3 患者资料采集

患者接受定期常规体检,行血常规、血生化、肝功能、肾功能、血糖、血脂、血药浓度监测等实验室检查。记录患者的人口统计学资料(包括性别、年龄、体重)、生化检查指标[包括红细胞比容(hematocrit, HCT)、血红蛋白、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血尿素氮、血肌酐、血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白、尿酸]以及可能影响西罗莫司药动学特征的合并用药情况等。

#### 1.2.4 模型的建立

基础药代动力学模型的建立:在基础模型的建立过程中分别用一房室和二房室拟合模型,由于本研究仅采集了谷浓度,无任何关于药物吸收的相关信息,根据文献<sup>[3]</sup>的方法,本研究查阅相关文献<sup>[4-5]</sup>后,将 $K_a$ 值固定为0.752 h<sup>-1</sup>。

统计学模型的建立:统计学模型包括个体内变异(残差变异)模型和个体间变异模型,通过分别适用加法模型、乘法模型和指数模型进行拟合,本研究假设个体内变异  $\varepsilon$  服从均值为 0、方差为  $\sigma^2$  的正态分布,且为加和型;假设个体间变异  $\eta$  服从对数正态分布,对数正态分布的方差为  $\omega^2$ ,为指数型。假设的统计学模型如下:

$$C_{obs}=C_{PRED}+C_{EPS}$$

其中  $C_{obs}$  代表观察值, $C_{PRED}$  代表模型预测值, $C_{EPS}$  代表个体间变异。

基本模型如下:

$$V=V_{\theta} \times \exp(\eta V)$$

$$CL=CL_{\theta} \times \exp(\eta CL)$$

$$Ka=Ka_{\theta} \times \exp(\eta Ka)$$

$V$  为表观分布容积, $CL$  为表观清除率。 $V$  和  $CL$  均包含了制剂的生物利用度  $F$  值,即  $V=V/F$ ; $CL=CL/F$ 。 $Ka$  为某一受试者的吸收速率常数。 $\theta$  代表各参数所对应的群体典型值(typical value, TV), $\eta$  代表各参数所对应的个体间变异。

协变量模型的建立:基本模型是不引入任何协变量(固定效应)建立的模型,在此基础上,本研究考察了年龄、性别、体重、合并用药以及生理指标等协变量对药动学参数的影响,采用“宽进严出”的逐步回归(stepwise)法筛选各协变量,经过正向纳入和反向剔除两个过程建立最终回归模型。原理遵循扩展的最小二乘法(extended least square, ELS),将拟合过程中的最大似然性对数的-2 倍 (-2 log likelihood, 即-2LL 值)作为目标函数值,以目标函数值最小作为拟合程度的整体衡量指标。

利用 NLME 程序中的 stepwise 模块,首先在检验水平 0.05 下,逐一引入各协变量,当引入该协变量使目标函数值(OFV,本研究中采用-2LL 值)降低 3.84 则保留该协变量,反之予以剔除。当所有使-2LL 值降低 3.84 的协变量均引入模型后,再用反向剔除法,在更为严格的 0.01 检验水平下,逐一剔除对模型拟合贡献最小的协变量,当剔除某一协变量后-2LL 值增加小于 6.64,则剔除该协变量,反之保留。协变量模型表达式如下:

$$V=V_{\theta} \times \left( \frac{COV}{medianCOV} \right)^{dVdCOV} \times \exp(\eta V)$$

$$CL=CL_{\theta} \times \left( \frac{COV}{medianCOV} \right)^{dCLdCOV} \times \exp(\eta CL)$$

$$Ka=Ka_{\theta} \times \left( \frac{COV}{medianCOV} \right)^{dKadCOV} \times \exp(\eta Ka)$$

模型的验证:对建立好的群体模型采用可视化预测检查法(visual predictive check, VPC)和自举法(Bootstrap)验证。自举法是通过将原数据集进行重抽样,形成虚拟数据集,再用虚拟数据验证模型,反复多次,得到多个 Bootstrap 模型参数与建好的最终模型的参数值相比较来考察模型稳定性。本研究对利用自举法抽样 500 次,得到的中位数和 95%置信区间(CI)与最终模型参数进行比较,来对模型进行内部验证。VPC 是按照最终模型和参数估算值,采用蒙特卡罗法产生多套新的模拟数据,计算模拟数据集每个时相点 50%、5%和 95%的预测值(即中位数值和 90%区间),作图将上述预测值与原观测数据集交叠,检视两套数据中位数接近程度以及新的模拟数据集 90%区间能否覆盖原数据集的置信区间,以此来评价模型和参数预测性能,发现是否有模型错定。本研究利用建模数据和最终模型参数共模拟 500 次,生成预测血药浓度数据集,与原血药浓度数据集交叠比较来考察最终模型预测的准确性。

## 2 结 果

### 2.1 一般统计结果

患者的基本资料和实验室检查数据见表 1。

### 2.2 初值选择

初值选择对模型的拟合会产生重要影响,初值选择不当,会使模型收敛于局部最小值,在本研究中先用 NLME 的简单合并数据方法 (naive pooled) 获得起始初值,再通过一阶条件估计-扩展最小二乘法(FOCE-ELS)找到目标函数最小值,再将该估计值作为新的初值,重复该过程,当目标函数值稳定在某一值后,将该值作为最终参数值。

### 2.3 基础模型的选择

本研究拟合了西罗莫司一房室和二房室一级吸收消除的基础药代动力学模型,根据获得的目标函数值,确定基础模型为一房室一级消除吸收模型。

### 2.4 协变量模型

本研究在基本模型的基础上,考察了年龄,性别,体重,合并用药(他克莫司、新山地形、米芙、赛可平、泼尼松、甲泼尼松、泼尼松龙),生理指标(HCT、血红蛋白、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血尿素氮、血肌酐、血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、ALP、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、总胆红素、间接胆红素、直接胆红素、白蛋白、尿酸)共 32 个协变量对群体典型值的影响。

表 1 111 例肾移植患者基本资料及实验室检查数据  
Table 1 Demographic data, biochemical and haematological indices of 111 patients

项目	均数±标准差	中位数(范围)
年龄(岁)	39.34±10.51	39.00(17.00~64.00)
体重(kg)	60.48±9.49	60.20(36.00~86.00)
西罗莫司给药剂量(mg)	1.51±0.67	1.50(0.25~4.00)
西罗莫司血药浓度(ng/mL)	4.59±1.84	4.21(0.57~12.77)
血肌酐(μmol/L)	135.98±67.66	119.20(51.90~517.30)
血尿素氮(mmol/L)	10.19±7.44	8.31(3.05~51.39)
血糖(mmol/L)	5.66±1.19	5.35(3.01~10.46)
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	23.19±14.47	19.30(5.30~80.10)
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	19.91±8.89	18.60(7.10~83.60)
乳酸脱氢酶(U/L)	218.70±79.17	206.00(117.00~640.00)
甘油三酯(mmol/L)	2.15±1.23	1.80(0.49~7.23)
总胆固醇(mmol/L)	5.12±1.08	5.16(2.37~8.65)
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.31±0.35	1.29(0.63~2.32)
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.25±0.81	3.18(1.70~5.90)
碱性磷酸酶(U/L)	84.33±38.88	73.00(24.60~258.80)
γ-谷氨酰转肽酶(U/L)	33.71±27.10	25.70(11.80~196.00)
总胆红素(μmol/L)	8.96±3.84	8.40(3.10~25.50)
直接胆红素(μmol/L)	2.94±1.26	2.90(0.70~9.10)
间接胆红素(μmol/L)	6.02±2.73	5.40(1.30~16.70)
白蛋白(g/L)	42.04±4.77	42.80(26.90~51.20)
尿酸(μmol/L)	377.38±123.41	348.90(185.00~835.00)
红细胞比容	0.371±0.063	0.371(0.228~0.572)
红细胞计数(×10 <sup>12</sup> /L)	4.19±0.84	4.08(2.42~7.53)
白细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	7.51±2.62	7.10(2.60~20.33)
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L)	179.19±63.80	173.00(51.00~419.00)
血红蛋白(g/L)	121.85±20.53	121.00(67.00~185.00)

经协变量筛选后,HCT 对清除率有影响,ALP 对分布容积有影响。筛选的过程见表 2(省略非显著性协变量的纳入过程)。

本研究确定的最终模型为:

$$Ka=Ka_{\eta_{theta}} \times \exp(\eta_{Ka})$$

$$CL=CL_{\eta_{theta}} \times \left( \frac{HCT}{medianHCT} \right)^{d_{CLHCT}} \times \exp(\eta_{CL})$$

表 2 协变量纳入过程表  
Table 2 Process of covariant

引入变量	-2LL 值	Δ-2LL	备注
No	4 258.16	-	基础模型
CL-HCT	4 248.01	-10.15	协变量模型
V-ALP	4 246.78	-11.38	协变量模型
CL-HCT, V-ALP	4 237.27	-20.89	协变量模型

$$V=V_{\eta_{theta}} \times \left( \frac{ALP}{medianALP} \right)^{d_{VdALP}} \times \exp(\eta_V)$$

获得的模型参数见表 3。

获得的最终模型 CL/F 值为 10.8 L/h, V/F 为 1 011 L。

通过绘制最终模型的拟合优度图验证模型的预测性能(图 1)。从最终模型的观察值(DV)和个体预测值(IPRED)作图(图 1A)和个体预测值的条件加权残差图(图 1B)可以看出最终模型的个体预测值较好,个体预测值的条件加权残差基本均匀分布于 0 两侧。图 1C 为观察值(DV)对群体预测值(PRED)散点图,图 1D 为群体预测值的条件加权残差(CWRES)对群体预测值(PRED)散点图,图 1E 为条件加权残差的正态性检验 QQ 图。结合图 1C、D、E,可以发现虽

表 3 群体药代动力学模型的参数值  
Table 3 Population pharmacokinetic parameter estimated

参数	基础模型	最终模型		Bootstrap 法验证	
		参数值	95%CI	参数值	95%CI
$CL/F$	11.26±0.53	10.80±0.41	9.98~11.62	10.79±0.43	9.97~11.67
$V/F$	1 045.77±271.60	1 011.55±128.00	760.40~1 262.70	1 001.41±145.33	691.80~1268.63
$Ka$	0.752	0.752	-	0.752	-
$dCLdHCT$	-	-0.63±0.12	-0.86~-0.40	-0.64±0.20	-1.01~-0.24
$dVdALP$	-	-1.35±0.23	-1.80~-0.91	-1.33±0.30	-1.85~-0.64
$\omega V^2$	0.51	0.34	-	0.32	-
$\omega CL^2$	0.12	0.10	-	0.097	-
$\sigma$	1.360±0.09	1.370±0.09	1.20~1.53	1.370±0.09	1.20~1.55

然模型群体预测值存在偏差,但是群体 CWRES 值基本分布于正负两个标准偏差之间,且基本服从正态分布。

图 1F 和图 1G 分别为清除率和分布容积的个体间变异正态性检验,可以看出清除率和分布容积的个体间变异基本符合对数正态分布。

### 2.5 模型的验证

从可视化预测作图(图 2)中可以看出,模型的均值中位数预测较好,高值预测不佳。本研究对最终模型采用 Bootstrap 内部验证,抽样次数 500 次,结果见表 3。从 Bootstrap 获得的参数值可以发现,虽然模型对高值预测不佳,但是不影响模型的总体表现,

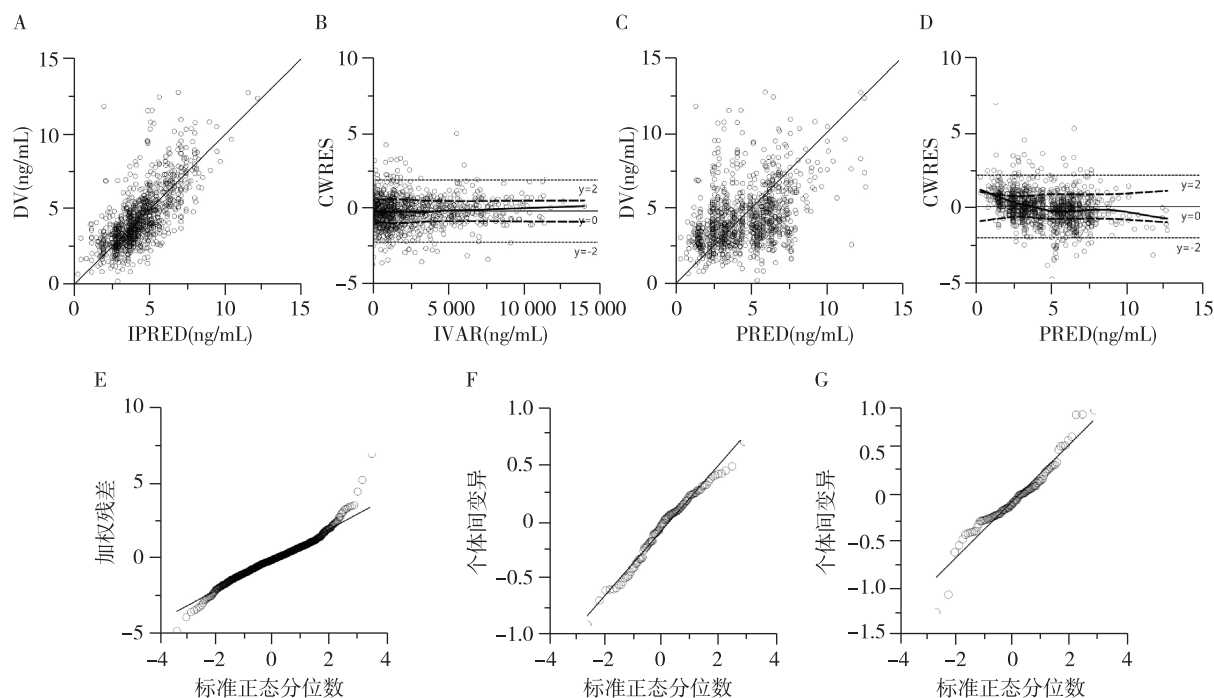


图 1 最终模型的拟合优度图  
A: 观察值 vs. 个体预测值; B: 个体预测值残差图; C: 观察值 vs. 群体预测值; D: 群体预测值条件加权残差; E: 条件加权残差的正态性检验 QQ 图; F: 清除率个体间变异正态性检验; G: 分布容积个体间变异正态性检验。

Figure 1 Goodness-of-fit graphs from final models

Bootstrap 均值和模型预测均值相差不大,Bootstrap 的 95%置信区间略大于模型预测的置信区间,总体而言模型预测良好。

### 3 讨论

PPK 可对稀疏数据点进行汇总分析,常利用日

常的治疗药物监测结果进行研究,尤其适用于在特殊患者群体(如儿童、老人、孕妇等)中开展<sup>[6]</sup>。研究采用的 Phoenix NLME 程序是由美国 Pharsight 公司开发的 PPK/药效学数据分析专业软件,具有可视化工作流、高质量图谱输出等特点,使 PPK/药效学研究变得更加易用、灵活和强大。其原理与 NONMEM 原

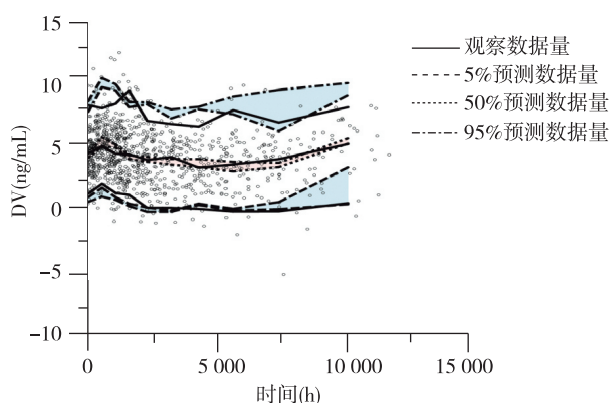


图2 可视化预测作图

Figure 2 Predictive visualization chart

理相似,同样是基于 ELS 算法用于非线性混合效应模型的建立和评价,但其可在 Windows 系统使用,操作易掌握。

西罗莫司是一种新型免疫抑制剂,已被证实具有较强的抗排斥及延长移植物存活的能力。有研究表明,患者使用西罗莫司后的疗效、不良反应与血药谷浓度密切相关,血药浓度与给药剂量的关系也存在显著个体差异。国内有研究肾移植受者应用西罗莫司的浓度在 4-8 ng/mL 范围内可以获得较高的疗效和较低的高脂血症发生率<sup>[2]</sup>。本研究共回顾性收集患者移植后的西罗莫司谷浓度数据 1 128 个,平均  $C_0$  为  $(4.59 \pm 1.84)$  ng/mL。与文献报道基本一致。

本研究 111 例患者术后初始用药方案为基础的三联免疫方案环孢素或他克莫司+麦考酚酸+糖皮质激素。随后因出现急性或慢性活动性抗体导致的排异反应、急性肾小管坏死、移植肾 IgA 肾病等并发症而加用西罗莫司。这也证实了肾移植术后使用西罗莫司是当前最值得推荐的方案<sup>[7]</sup>。

近年来,随着西罗莫司应用的日益广泛,国内外对西罗莫司的 PPK 研究也越来越多。Jiao 等<sup>[8]</sup>回顾性收集 112 例肾移植患者术后 12 个月内的西罗莫司谷浓度数据,用一级吸收及消除的一室模型拟合较好, $CL/F$  和  $V/F$  分别为 10.1 L/h 和 3 670 L,肝功能受损患者联合应用水飞蓟素和甘草苷以及总胆固醇和环孢素, $C_0$  的升高会显著影响  $CL/F$ 。牟静等<sup>[9]</sup>选择 47 例肾移植术后采用西罗莫司+泼尼松+环孢素或他克莫司或霉酚酸酯三联免疫抑制治疗的患者为研究对象,回顾性收集 47 例患者服药后的 101 个西罗莫司稳态血药浓度及相应的实验室检查数据,分析体重、年龄、性别、给药剂量、合并用药、肌酐清除率等对药动学参数的影响。最终建立 PPK 模型,符合无滞后时间的一级消除动力学一室模型, $CL/F$

为 11.01 L/h, $V/F$  为 3 616 L,合用霉酚酸酯和体重可影响药物清除率。

本研究所收集的样本全部为回顾性收集的血液浓度监测的谷浓度数据,缺少吸收相数据,参考其他研究的做法,本研究中根据文献将  $K_a$  值固定为  $0.752 \text{ h}^{-1}$  <sup>[4-5]</sup>,最终建立了肾移植患者西罗莫司的 PPK 模型。获得的最终模型  $CL/F$  值为 10.8 L/h, $V/F$  为 1 011 L。 $CL/F$  值与之前的文献报道基本一致<sup>[8-9]</sup>,但  $V/F$  值与文献报道有差别,可能与研究对象不同,给药剂量差别大有关,还需要进一步研究。

本研究考察了年龄、体重、性别、合并用药以及生理指标对模型的影响,发现 HCT 对清除率有影响,ALP 对分布容积有影响。HCT 是一种间接反映红细胞数量大小及体积的简单方法。HCT 是影响血液黏度的重要因素。西罗莫司具有亲脂性,其主要不良反应之一是高脂血症,引起高脂血症的可能原因是体内脂质降解减少。血液中红细胞的浓度、HCT、血浆白蛋白浓度、甘油三酯浓度等都有可能影响西罗莫司的体内代谢过程,从而可引起西罗莫司的个体差异<sup>[10]</sup>。本研究所 HCT 高的患者,西罗莫司的  $CL/F$  下降。Boni 等<sup>[11]</sup>研究 CCI-779 (temsirolimus, 其在体内的主要代谢产物是西罗莫司)的 PPK 时,同时也建立了西罗莫司的 PPK 模型,作者收集了 50 例早期肾癌患者数据,用 NONMEM 软件建立的西罗莫司最终 PPK 模型,显示 HCT 也可影响西罗莫司的表观分布容积。

ALP 临床上主要用于骨骼、肝胆系统疾病的诊断和鉴别诊断,尤其是黄疸的鉴别诊断。本研究显示 ALP 高,分布容积可能下降。但是本研究未发现前述研究报告的总胆红素对模型的影响<sup>[12]</sup>,以及未发现体重对模型的影响<sup>[9,12]</sup>。另有研究表明联用麦考酚酸可影响患者的  $CL/F$ <sup>[13]</sup>,这还有待今后纳入更大样本病例进一步研究。

PPK 模型可根据少量血药浓度数据和病理生理检查数据进行个体化估算,从而预测  $CL/F$ 、AUC 在内的不同药动学参数。理想的模型取样点应包括给药间隔内不同时间的浓度,包括吸收、分布和消除相。本研究只收集了谷浓度数据,缺少吸收相,在对药动学参数的预测上还有缺陷,需要进一步完善。但是通过本研究成功建立了肾移植患者西罗莫司的 PPK 模型,考察了年龄、体重、性别、合并用药以及各生化指标对模型的影响,发现 HCT 对清除率有影响,ALP 对分布容积有影响。以此可以为制订西罗莫司的个体化给药方案提供一定依据,从而做到用药

个体化,最大程度发挥药物疗效和降低不良反应。

[参考文献]

[1] 陈新谦. 新编药理学(第 17 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:693

[2] 王长希, 尚文俊, 陈立中. 肾移植受者应用西罗莫司治疗窗的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(1):41

[3] 焦 正, 丁俊杰, 施孝金, 等. 肾移植患者西罗莫司群体药代动力学及其对血脂影响的群体药效学模型的建立: 2008 年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集[C]. 石家庄:中国药学会, 2008:41-59

[4] Zahir H, Keogh A, Akhlaghi F. Apparent clearance of sirolimus in heart transplant recipients: impact of primary diagnosis and serum lipids[J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(6):818-826

[5] Wade JR, Kelman AW, Howie CA, et al. Effect of misspecification of the absorption process on subsequent parameter estimation in population analysis[J]. J Pharmacokinetic Biopharm, 1993, 21(2): 209-222

[6] Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, et al. Population pharmacokinetic analysis during the first 2 years of life: An overview[J]. Clin Pharmacokinetic, 2012, 51(12):787-798

[7] 赵大强, 洪良庆, 王长希. 肾移植术后西罗莫司的应用

方案选择[J]. 世界临床药物, 2014, 35(6):343-350

[8] Jiao Z, Shi XJ, Li ZD, et al. Population pharmacokinetics of sirolimus in de novo Chinese adult renal transplant patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(1):47-60

[9] 牟 静, 何秋毅, 傅晓华, 等. 肾移植患者西罗莫司的群体药代动力学研究[J]. 中国药房, 2012, 23(10):886-889

[10] 薛 领, 缪丽燕. 群体药代动力学用于西罗莫司个体化给药研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(1): 71-74

[11] Boni JP, Leister C, Bender G, et al. Population pharmacokinetics of CCI-779: correlations to safety and pharmacogenomic responses in patients with advanced renal cancer[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 77: 76-89

[12] 石浩强, 杨 骏, 张立群, 等. 中国肾移植患者西罗莫司群体药代动力学模型研究[J]. 2013, 44(3):258-264

[13] Dsch AO, Ehlermann P, Koch A, et al. A comparison of measured trough level and abbreviated AUC estimation by limited sampling strategies for monitoring mycophenolic acid exposure instable heart transplant patients receiving cyclosporin A-containing and cyclosporin A-free immune suppressive regimens[J]. Clin Ther, 2006, 28(6): 893-905

[收稿日期] 2017-04-19

## 本刊来稿题名和作者署名的注意事项

### 1. 题名

- (1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容, 要符合编制题录、索引和检索的有关原则, 并有助于选定关键词。
- (2) 中文题名一般不超过 20 个字, 必要时可加副题名。
- (3) 英文题名应与中文题名含义一致。
- (4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号, 尽量不出现数学式或化学式。

### 2. 作者署名和工作单位

- (1) 文章都应有作者署名, 这是文责自负和拥有著作权的标志;
- (2) 作者姓名署于题名下方;
- (3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序, 写法为: 姓前名后, 姓全部大写, 名的首字母大写, 其余字母小写, 如 Zhou Ping, Shi Honglei;
- (4) 作者单位需注明全称(标注到二级或三级单位, 如“南京医科大学第一附属医院心内科”, “南京医科大学公共卫生学院流行病与统计学系”)、所在城市及邮政编码;
- (5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“\*”, 并在论文首页下补充基金的名称、编号, 以及课题负责人的 E-mail。
- (6) 本刊对于没有课题资助的文章一律不标注通讯作者。