

基于群体药动学研究胱抑素 C 对万古霉素药动学参数的影响

凌静*, 蒋艳, 邹素兰, 胡楠[#](常州市第一人民医院/苏州大学附属第三医院药剂科, 江苏常州 213003)

中图分类号 R978.1;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2821-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.19

摘要 目的:建立万古霉素群体药动学(PPK)模型,并评价胱抑素 C(Cys C)对万古霉素药动学参数的影响。方法:回顾性收集 225 例使用万古霉素治疗患者的 333 次治疗药物监测(TDM)数据,以其性别(Sex)、年龄(Age)、体质量(m_T)、血肌酐(Scr)、Cys C 等为协变量,采用非线性混合效应模型法建立万古霉素 PPK 模型,并采用自举法(Bootstrap)和正态化预测分布误差法(NPDE)进行模型的内部验证。另收集 27 例患者的 40 次 TDM 数据进行模型的外部验证,以平均预测误差(MPE)和均方根误差(RMSE)考察模型预测的准确度与精密度。以最终模型预测典型患者(年龄 65 岁,体质量 64 kg,Scr 水平为 66 $\mu\text{mol/L}$,给药方案为 1 000 mg, q12 h)在不同 Cys C 水平时的稳态血药谷浓度和表观清除率(CL/F),评估 Cys C 的变化对万古霉素药动学参数的影响。结果:患者的年龄、体质量以及 Scr、Cys C 水平均可显著影响万古霉素的 CL/F。最终模型为 $CL/F(L/h) = 3.68 \times \left(\frac{Scr}{66}\right)^{-0.431} \times \left(\frac{m_T}{64}\right)^{1.1} \times \left(\frac{Age}{65}\right)^{-0.368} \times \left(\frac{Cys C}{1.04}\right)^{-0.693}$, 表观分布容积(V/F)为 82.5 L。Bootstrap 法验证的稳健率为 100%;除 V/F 个体间变异外,其余药动学参数的相对偏差均小于 5%,且最终模型参数估算值均落在 Bootstrap 法参数估算值的 95% 置信区间内;NPDE 检验显示其方差齐性且符合正态分布($P > 0.05$)。外部验证得最简模型的 MPE 为 -1.52 $\mu\text{g/mL}$ 、RMSE 为 6.87 $\mu\text{g/mL}$,最终模型的 MPE 为 -0.32 $\mu\text{g/mL}$ 、RMSE 为 4.27 $\mu\text{g/mL}$,后者预测的准确度与精密度均显著提高。当典型患者的 Cys C 为 0.3~4.0 mg/L 时,最终模型预测的稳态血药谷浓度为 5.25~29.97 $\mu\text{g/mL}$,CL/F 为 1.45~8.71 L/h。结论:患者的年龄、体质量以及 Scr、Cys C 水平均可显著影响万古霉素的药动学参数,且 Cys C 水平的变化可造成患者体内万古霉素血药浓度的改变。本研究建立的 PPK 模型具有一定的代表性,可用于万古霉素个体化药动学参数的估算。

关键词 万古霉素;群体药动学;胱抑素 C;非线性混合效应模型法;药动学参数

Effects of Cystatin C on the Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin Based on Population Pharmacokinetics

LING Jing, JIANG Yan, ZOU Sulan, HU Nan (Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou/the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China)

- [15] MOUNTZIOS G. Making progress in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer by surpassing resistance: third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)[J]. *Ann Transl Med*, 2018. DOI:10.21037/atm.2017.10.04.
- [16] BALAK MN, GONG Y, RIELY GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21):6494-6501.
- [17] TSIGELNY IF, WHEELER JJ, GREENBERG JP, et al. Molecular determinants of drug-specific sensitivity for epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 and 20 mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6029-6039.
- [18] SAKAI A, KASAHARA K, SONE T. Detection of EGFR T790M mutation in pericardial effusion from a non-small cell lung cancer patient with erlotinib therapy[J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(1):15-20.
- [19] SEKINE I, YAMAMOTO N, NISHIO K, et al. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(11):1757-1762.
- [20] REN S, KUANG P, ZHENG L, et al. Analysis of driver mutations in female non-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 64(2):155-160.
- [21] TOYOOKA S, TOKUMO M, SHIGEMATSU H, et al. Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1371-1375.
- [22] 张静, 梁智勇, 高洁, 等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因及 k-ras 基因突变与临床病理特征的关系[J]. *协和医学杂志*, 2010, 1(1):53-59.

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0519-68870870。E-mail:lingjing198888@126.com

[#] 通信作者:副主任药师, 博士。研究方向:临床药学。电话:0519-68870870。E-mail:hn_324@163.com

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-08-10)
(编辑:张元媛)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish population pharmacokinetics (PPK) model of vancomycin so as to evaluate the effects of cystatin C (Cys C) on the pharmacokinetics parameters of vancomycin. METHODS: Totally 333 times therapeutic drug monitoring (TDM) were retrospectively collected from 225 patients who received vancomycin. Using sex, age, body weight (m_T), Scr and Cys C as covariates, PPK model was established by using nonlinear mixed effect model method. Bootstrap method and normal prediction distribution error (NPDE) method were adopted for internal validation of model. Forty times of TDM data were collected from other 27 patients for external validation. Predicted accuracy and precision of model were investigated with mean prediction error (MPE) and root mean square error (RMSE). The effects of Cys C change on pharmacokinetic parameters of vancomycin were evaluated with steady state trough concentration and apparent clearance rate (CL/F) of vancomycin in typical patient (65 year-old, 64 kg, Scr 66 $\mu\text{mol/L}$, 1 000 mg, q12 h) forecasted with the final model at different levels of Cys C. RESULTS: CL/F of vancomycin was significantly influenced by age, body weight, the levels of Scr and Cys C. The final model was $CL/F(L/h) = 3.68 \times \left(\frac{Scr}{66}\right)^{-0.431} \times \left(\frac{m_T}{64}\right)^{1.1} \times \left(\frac{Age}{65}\right)^{-0.368} \times \left(\frac{Cys C}{1.04}\right)^{-0.693}$, V/F was equal to 82.5 L. The robust rate verified by Bootstrap method was 100%. Except for the interindividual variation of V/F , the relative bias of other pharmacokinetic parameters was less than 5%, and the estimated parameters of the final model were in the 95% confidence intervals of estimated values of Bootstrap. NPDE results showed that the homogeneity of variance was consistent with normal distribution ($P > 0.05$). In external validation, MPE and RMSE of the simplest model were $-1.52 \mu\text{g/mL}$ and $6.87 \mu\text{g/mL}$. MPE and RMSE of the final model were $-0.32 \mu\text{g/mL}$ and $4.27 \mu\text{g/mL}$, the accuracy and precision were improved significantly in the final model. When Cys C level of typical patient was 0.3-4.0 mg/L, the steady state trough concentration predicted by final model were 5.25-29.97 $\mu\text{g/mL}$ and CL/F were 1.45-8.71 L/h. CONCLUSIONS: Age, body weight, the levels of Scr and Cys C significantly influence the pharmacokinetic parameters of vancomycin; moreover, the level of Cys C can change blood concentration of vancomycin. Established PPK model is of great predictive performance, which can be used to estimate the individual pharmacokinetics parameters of vancomycin.

KEYWORDS Vancomycin; Population pharmacokinetics; Cystatin C; Nonlinear mixed effect model; Pharmacokinetic parameters

万古霉素为糖肽类抗菌药物,临床上主要用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和表皮葡萄球菌等耐药菌引起的重症感染^[1]。国内外诊疗指南均指出,对于一般感染的患者,万古霉素的血药谷浓度需维持在10~15 $\mu\text{g/mL}$,而严重感染者则需维持在15~20 $\mu\text{g/mL}$ ^[2-3]。但以往的临床研究发现,大剂量使用万古霉素会显著增加耳/肾毒性等不良反应的发生率^[4]。因此,对万古霉素进行治疗药物监测(TDM),并根据患者的生理、病理等因素估算个体药动学参数,制订个体化给药方案,是安全、有效、合理用药的重要基础。

群体药动学(PPK)将经典药动学的基本原理和统计学模型相结合,分析药动学参数中存在的变异性,研究药物体内代谢过程的群体规律、药动学参数的统计分布及其影响因素;同时,结合Bayesian反馈法,可较为准确地估算个体药动学参数,优化给药方案^[5]。目前,国内外已广泛开展万古霉素的PPK研究以协助临床个体化给药,且多以血肌酐(Scr)作为患者肾功能的评估指标,并在模型考察中纳入经Cockcroft-Gault公式计算而得的肌酐清除率(CL_{cr})^[6-10]。但根据Scr来评估肾功能存在很大局限性,尤其是老年和低肌肉容量患者, CL_{cr} 无法准确反映其肾功能状况^[11-12],故有待于寻找更为合适的考察指标。胱抑素C(Cys C)是小分子非糖基化半胱氨酸蛋白酶,与Scr相比,Cys C较少受患者性别、年龄、饮食习惯等因素影响,是评价肾功能理想的内源性标志物^[13]。国外有研究显示,在模型中同时纳入Scr和Cys C可以更好地估算万古霉素的清除率^[11]。为此,本研究通过收集成年患者万古霉素血药谷浓度监测数据,结合其性别、

年龄、体质量、Scr、Cys C等协变量,建立万古霉素PPK模型,并对模型进行内部和外部验证,旨在分析上述各因素(尤其是Cys C)对万古霉素药动学行为的影响,估算万古霉素的药动学参数,以期为临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入标准:(1)2014年1月—2017年12月于常州市第一人民医院接受注射用万古霉素(商品名:稳可信,Eli Lilly Italia S. P. A.,注册证号:H20140174,规格:500 mg)治疗的住院患者;(2)诊断为MRSA等革兰氏阳性菌感染或怀疑为耐药阳性菌感染;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)行血液透析或腹膜透析的患者;(2)伴有弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭的患者;(3)基本信息(性别、年龄、身高、体质量等)和肾功能检查结果(Scr或Cys C)缺失者。

1.2 血药浓度监测方法

所有患者均在万古霉素血药浓度达到稳态(连续给药约4次^[14])后,于下次给药前30 min采集静脉血,采用酶放大免疫测定法以Syva Viva-E型均相酶放大免疫分析仪(德国Siemens公司)测定血清中万古霉素的质量浓度。分析方法的线性范围为2.0~50 $\mu\text{g/mL}$ 。

1.3 PPK模型的建立

采用非线性混合效应模型法(NONMEM)建立PPK模型:首先建立最简(不包含协变量)模型,包括基础药动学模型和随机效应模型,并在此基础上建立固定效应

模型,定量考察各因素对万古霉素药动学参数的影响,获取最终模型。

1.3.1 基础药动学模型 由于本研究纳入的万古霉素血药浓度监测数据均为临床回顾性稀疏稳态谷浓度数据,故采用一房室模型拟合^[15]建立药动学基本模型,采用个体间变异和残差变异有交互作用的一级速率条件算法(FOCE-I)^[16]计算表观清除率(CL/F)和表观分布容积(V/F)等药动学参数。

1.3.2 随机效应模型 除固定效应外的其他因素对药动学参数的影响即为随机效应,包括个体间变异和残差变异。个体间变异是除固定效应变异外不同患者之间的随机误差;残差变异是由一些不可知因素(如研究者、试验方法、患者自身随时间的变异及模型误差等)所导致的预测值与观测值间的差异。其中,个体间变异采用指数模型,相关参数的计算见公式①。

$$P_j = \hat{P} \times \exp(\eta_j) \dots\dots\dots \textcircled{1}$$

式中, P_j 是模型预测第 j 个个体的药动学参数, \hat{P} 为该参数的群体典型值, η_j 表示 P_j 对 \hat{P} 的偏差(η_j 服从均数为0、方差为 ω^2 的正态分布)。

残差变异有指数型(公式②)、加和型(公式③)和混合型(公式④)等3种类型。分别用上述模型进行拟合,取目标函数值(OFV)最小的模型为最终统计学模型^[17]。

$$c_{ij} = \hat{c}_{ij} \times \exp(\varepsilon_{ij}) \dots\dots\dots \textcircled{2}$$

$$c_{ij} = \hat{c}_{ij} + \varepsilon_{ij} \dots\dots\dots \textcircled{3}$$

$$c_{ij} = \hat{c}_{ij} \times \exp(\varepsilon_{ij}) + \varepsilon_{ij} \dots\dots\dots \textcircled{4}$$

式中, c_{ij} 为观测值, \hat{c}_{ij} 为个体预测值, i 和 j 分别表示万古霉素血药浓度监测的时间和个体序号, ε_{ij} 是呈正态分布、均数为0、方差为 σ^2 的残差变异。

1.3.3 固定效应模型 用加法、乘法或指数模型考察下列因素对药动学参数的影响:性别、年龄、体质量、Scr、Cys C、CL_{cr}、肾小球滤过率(GFR)。其中,CL_{cr}是根据Cockcroft-Gault公式由Scr计算而得,见公式⑤;GFR是根据Hoek公式由Cys C计算而得,见公式⑥^[6-11]。

$$\text{CL}_{cr}(\text{Male}) = [(140 - \text{Age}) \times m_T] / (72 \times \text{Scr}) \text{ 或 } \text{CL}_{cr}(\text{Female}) = \text{CL}_{cr}(\text{Male}) \times 0.85 \dots\dots\dots \textcircled{5}$$

$$\text{GFR} = \left(\frac{80.35}{\text{Cys C}} - 4.32 \right) \times \frac{\text{BSA}}{1.73} \dots\dots\dots \textcircled{6}$$

式中, Male为男性, Female为女性, Age表示年龄, m_T 表示体质量, BSA为体表面积(下同)。

首先,使用前向纳入法初步筛选协变量:设定显著性水平为0.01,若加入某个协变量因素后,OFV值的改变超过6.63(自由度为1),则将该因素纳入模型,反之则剔除;重复该过程直至OFV值无显著改变,即获得全量回归模型。然后,使用后向剔除法考察各影响因素:设定显著性水平为0.001,逐一剔除各影响因素,若OFV值的改变超过10.83,视该因素有显著性意义,模型中应予以保留,反之则应剔除。最后,在含有不同肾功能指标

(Cys C、Scr、CL_{cr}、GFR)的模型中选择OFV值和CL/F变异最小的模型。排除无显著性意义的协变量因素后,获得最终模型^[17]。另外,临床检验的多个指标间通常存有一定的相关性,这种相关性可能会造成参数预测值误差的叠加,导致模型预测准确性降低,因此需要对固定效应进行相关性检验。

1.4 模型的验证

模型的验证指采用适当的方法评价模型的准确性、稳定性和预测能力,是用于判断模型优劣的“金标准”,通常采用图形结合的统计学方法^[18]。首先,通过绘制拟合优度图(包括观测值对群体预测值、个体预测值的散点图及条件权重残差对群体预测值、时间的散点图)并观察各散点是否分布均匀和有无固定趋势来评价模型拟合的优劣。其次,对模型进行内部和外部验证。其中,内部验证包括自举法(Bootstrap)、可视化检验法(VPC)和正态化预测分布误差法(NPDE)。由于本研究数据为临床TDM稀疏数据,且均为血药谷浓度数据,在给药时间、给药剂量、采血时间上均存在较大差异,不适合采用VPC法评价,因此选用Bootstrap法和NPDE法^[19]。Bootstrap法参数估算值的95%置信区间(CI)不应包含零点,且最终模型预测值应全部包含在上述95%CI范围内,方可认为验证通过,表明模型的准确性和稳定性较好^[20];NPDE值应符合误差均值为0(t 检验)、方差为1(Fisher方差检验)的正态分布,方可认为模型预测性能良好^[19]。在“1.1”项纳入、排除标准下,另收集应用万古霉素治疗的住院患者为外部验证组,记录其临床资料,通过Bayesian反馈法,用最简和最终模型分别估算患者的血药浓度,并与观测值进行比较,以平均预测误差(MPE)考察模型预测的准确度(公式⑦),以均方根误差(RMSE)考察模型预测的精密度(公式⑧)。通过观察最终模型预测值MPE、RMSE的绝对值是否小于最简模型来评价最终模型预测的准确度与精密度^[6]。

$$\text{MPE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (c_{\text{pre}} - c_{\text{mea}}) \dots\dots\dots \textcircled{7}$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (c_{\text{pre}} - c_{\text{mea}})^2} \dots\dots\dots \textcircled{8}$$

式中, c_{pre} 为个体血药浓度的模型预测值, c_{mea} 为个体血药浓度的观测值, n 为样本量, i 为个体序号。

1.5 Cys C水平对药动学参数的影响评估

根据最终模型,模拟典型患者(将最终模型中有影响的协变量设置为模型建立组患者相应数据的中位数)在同一给药方案下、不同Cys C水平时的稳态谷浓度,并估算万古霉素的CL/F,以评估Cys C的改变对万古霉素药动学参数的影响。

1.6 统计学方法

采用NONMEM 7.3.0软件(美国ICON公司)建立上述模型,采用R 2.15.1软件绘制拟合优度图和NPDE检验图,采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。数据以中位数(范围)表示。临床检验指标的相关性及预测值与观测值的相关性均采用双变量相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。当同一患者有多个观测值

时,为避免出现多个预测误差,模型验证组各患者只纳入一个观测值^[20]。

2 结果

2.1 患者的数据特征

本研究共纳入225例患者的333次万古霉素TDM数据用于模型建立(即模型建立组),其中男性148例(共

监测214次)、女性77例(共监测119次);另纳入27例患者的40次TDM数据用于模型的外部验证(即模型验证组),其中男性19例(共监测30次)、女性8例(共监测10次)。上述患者均采用静脉滴注给药,主要给药方案为500 mg,q12 h或q8 h;1 000 mg,q12 h或q8 h,详见表1。

2.2 万古霉素的PPK模型

表1 两组患者的基本资料[中位数(范围)]

Tab 1 General information of patients in 2 groups[median(range)]

组别	n	检测次数	男性/女性,例	年龄,岁	体质量,kg	Scr, μmol/L	Cys C,mg/L	万古霉素日剂量,mg	万古霉素血药浓度, μg/mL
模型建立组	225	333	148/77	65(20~90)	64(39~110)	66(28~542)	1.04(0.32~7.60)	2 000(250~3 000)	14.50(2.70~50.00)
模型验证组	27	40	19/8	69(30~94)	65(50~90)	67(40~173)	1.19(0.60~2.31)	1 500(1 000~2 000)	14.20(5.30~27.50)

最简模型中,患者的CL/F为3.61 L/h,V/F为83.9 L,CL/F和V/F的个体间变异分别为64.1%、48.8%。残差变异中,混合型的OFV值(1 757.863)小于加和型(1 778.127)和指数型(1 770.342),故选择混合型(包括指数型和加和型)为最终统计学模型。前向纳入和后向剔除结果显示,纳入患者的性别后,OFV值的改变低于6.63,故将该因素剔除;纳入其年龄、体质量、Scr、Cys C后,OFV值分别下降96.346、51.766、23.812、67.271,可分别解释25.9%、13.7%、6.1%、23.6%的个体间变异,提示上述因素均可影响万古霉素的CL/F;最终模型CL/F个体间变异从最简模型的64.1%下降为29.4%,OFV值从1 757.863下降为1 518.668,提示纳入上述因素后,模型拟合得到改善。此外,相关性分析结果显示,Cys C和Scr的相关系数(r^2)为0.521($P<0.05$),提示两者具有一定的相关性;但分别剔除了Scr或Cys C的模型较最终模型OFV值分别增加26.989、67.271,提示上述两个指标并不完全是冗余(Redundant)、重复的。

因最终模型纳入的协变量较多,为减少协变量,通过纳入 CL_{cr} 或GFR(上述指标通过体质量、年龄、Cys C计算,见公式⑤、公式⑥)进行考察。结果,纳入 CL_{cr} 和GFR的模型OFV值分别为1 582.949、1 561.459,CL/F个体间变异分别为37.8%、34.1%;与最终模型比较,OFV值分别增加64.281、42.791,CL/F个体间变异分别增加8.4%、4.7%,并非OFV值和CL/F变异最小的模型,故不将 CL_{cr} 、GFR纳入模型。此外,当模型中只包含Cys C时,CL/F个体间变异从64.1%下降为37.1%,说明Cys C是CL/F的重要影响因素。最终模型回归方程见公式⑨、公式⑩,各参数预测值见表2,拟合优度图见图1。

$$CL/F(L/h) = 3.68 \times \left(\frac{Scr}{66}\right)^{-0.431} \times \left(\frac{m_T}{64}\right)^{1.1} \times \left(\frac{Age}{65}\right)^{-0.368} \times \left(\frac{Cys C}{1.04}\right)^{-0.693} \dots\dots\dots ⑨$$

$$V/F(L) = 82.5 \dots\dots\dots ⑩$$

由图1可见,观测值对群体预测值、观测值对个体预测值均均匀分布在趋势线的两侧(图1A、图1B),条件权重残差则均匀分布在零位线上下,且其值多介于±2之间(图1C、图1D),表明模型拟合较为理想^[18]。

表2 最终模型参数估算值及Bootstrap法验证结果

Tab 2 Pharmacokinetic parameters estimated from the final model and the verification results of Bootstrap method

参数	最终模型参数估算值 (相对标准误差,%)	Bootstrap法估算值 中位数(95%CI)	相对偏差, %
群体典型值			
CL/F, L/h	3.68(3.0)	3.68(3.48, 3.88)	0
V/F, L	82.5(11.5)	80.1(63.4, 97.3)	2.91
Scr对CL/F的影响参数	-0.431(25.5)	-0.424(-0.623, -0.208)	1.62
m_T 对CL/F的影响参数	1.1(16.4)	1.08(0.73, 1.45)	1.82
Age对CL/F的影响参数	-0.368(24.9)	-0.355(-0.531, -0.188)	3.53
Cys C对CL/F的影响参数	-0.693(14.0)	-0.673(-0.882, -0.478)	2.89
个体间变异, %			
CL/F	29.4(12.8)	29.1(20.8, 37.0)	1.02
V/F	39.9(24.2)	36.9(0.3, 53.6)	7.52
残差变异			
指数型, %	19.4(14.1)	20.2(13.1, 26.0)	4.12
加和型, μg/mL	2.883(23.2)	2.814(0.003, 3.937)	2.39

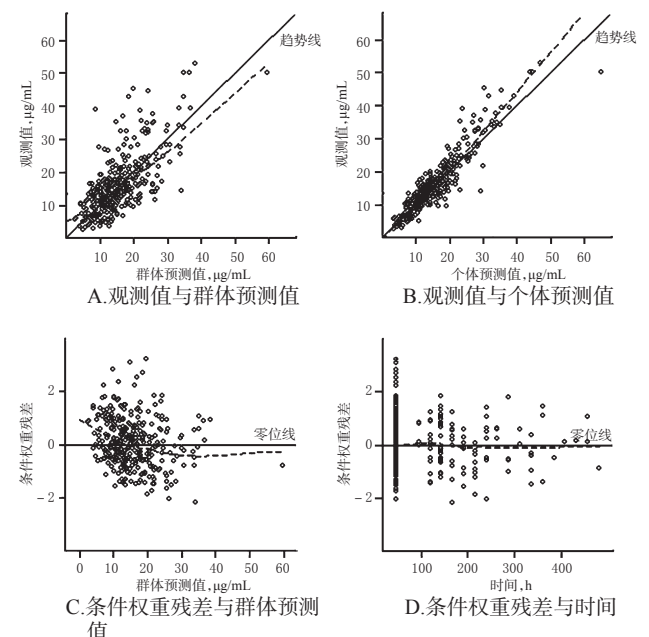


图1 最终模型的拟合优度图

Fig 1 Goodness plots of the final model

2.3 模型的验证

2.3.1 内部验证 1 000次Bootstrap成功收敛1 000次,稳健率为100%。与最终模型参数估算值相比,除了V/F

个体间变异外,其余主要 PPK 参数的相对偏差均小于 5%,且最终模型参数估算值均落在 Bootstrap 法参数估算值的 95%CI 内,同时该 95%CI 不包含零点,提示本研究建立的 PPK 模型稳定性好、准确度高^[20],详见表 2(表中,“影响参数”指最终模型公式中相应协变量的指数)。

NPDE 检验结果见图 2。其中,Q-Q 图和 NPDE 分布图显示,NPDE 值符合正态分布(图 2A、图 2B),NPDE 值对时间和群体预测值的散点大部分均匀分布在 X 轴的两侧(图 2C),95%的点在 ± 1.96 区间内(图 2D)。计算所得 NPDE 均值为 0.105,方差为 0.969,偏度为 0.209,峰度为 0.685 7,t 检验示 $P=0.052 5$,Fisher 方差检验示 $P=0.706$,提示 NPDE 均值与 0、方差与 1 的差异均无统计学意义,即 NPDE 值方差齐性且服从正态分布,表明模型具有较好的预测能力。

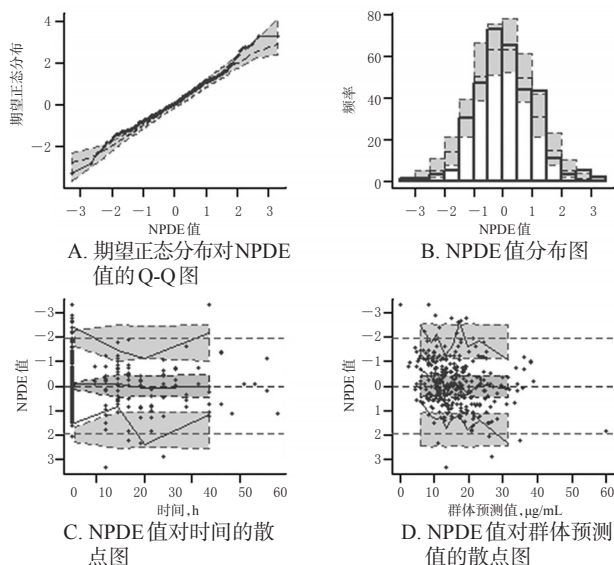


图 2 最终模型 NPDE 检验图

Fig 2 NPDE test plots of the final model

2.3.2 外部验证 采用 27 例患者的 40 次 TDM 监测数据进行模型的外部验证。最终模型的预测值为 13.01 (6.86~32.05) $\mu\text{g/mL}$,与观测值 14.20 (5.30~27.50) $\mu\text{g/mL}$ 显著相关 ($r=0.713, P<0.001$),MPE 和 RMSE 分别为 -0.32、4.27 $\mu\text{g/mL}$;与最简模型的 -1.52、6.87 $\mu\text{g/mL}$ 相比,预测值 MPE、RMSE 的绝对值均变小,提示模型精密密度增加。另外,分别采用剔除了 Scr 和 Cys C 的模型进行预测,显示剔除 Scr 和 Cys C 中任何一个,模型的 MPE、RMSE 的绝对值均明显增加,提示预测效能均会下降,详见表 3。

表 3 相关模型的预测效能

Tab 3 Prediction performance of related model

模型	相关系数	MPE, $\mu\text{g/mL}$	RMSE, $\mu\text{g/mL}$
最终模型	0.713	-0.32	4.27
剔除 Scr 的模型	0.589	0.41	4.95
剔除 Cys C 的模型	0.573	-1.38	5.13

2.4 Cys C 水平对药动学参数的影响

采用最终模型对典型患者(年龄为 65 岁,体质量为

64 kg,Scr 水平为 66 $\mu\text{mol/L}$,给药方案为 1 000 mg,q12 h)进行药动学参数的预测,结果见图 3。由图 3 可见,当 Cys C 在 0.3~4.0 mg/L(模型建立组仅有 1 例患者 Cys C 水平超过 4.0 mg/L,故本研究将 Cys C 水平设定为 0.3~4.0 mg/L)范围内时,预测稳态谷浓度为 5.25~29.97 $\mu\text{g/mL}$,CL/F 为 1.45~8.71 L/h。

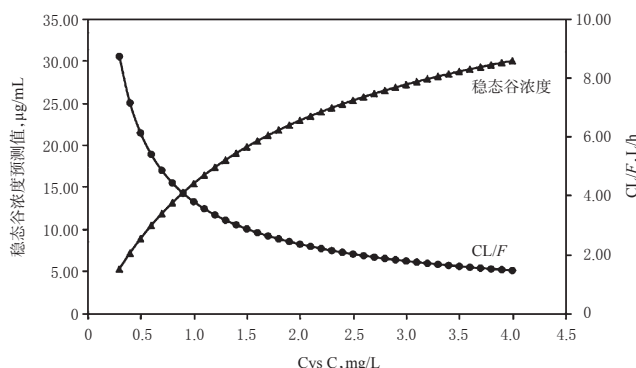


图 3 最终模型预测所得典型患者的稳态谷浓度和 CL/F
Fig 3 Steady state trough concentration and CL/F of vancomycin in typical patients predicted by the final model

3 讨论

万古霉素药动学参数可受多种生理、病理因素的影响,易导致不良反应的发生,因此需对其进行 TDM,并结合患者的临床特征估算个体药动学参数,进而制订个体化给药方案。PPK 研究是将经典药动学与统计学原理相结合,同时利用 Bayesian 反馈法,可较为准确地估算个体参数,指导临床合理给药方案的设计,保证药物使用的安全、有效、合理^[5]。目前,国内外已广泛开展了万古霉素的全量药动学研究结果表明,其静脉滴注时的体内代谢符合二室模型^[21],但由于本研究的数据来源于常规 TDM,为减少模型拟合误差,故采用了一房室模型^[15]。此外,万古霉素的体内代谢过程符合线性药动学特征,属一级速率过程,故未将其剂量纳入协变量进行考察^[6]。以往的万古霉素 PPK 研究发现,患者的年龄、体质量、肾功能、合并用药均可影响其在体内的分布或消除过程,其中肾功能是影响 CL/F 的最重要协变量,CL_{cr} 为常用肾功能指标^[6-9,22]。但目前仅有少量的 PPK 研究考察了 Cys C 对万古霉素药动学参数的影响: Tanaka A 等^[23]通过 Cys C 计算 GFR,并将后者纳入模型中; Chung JY 等^[11]采用 678 例患者的血药浓度监测数据构建 PPK 模型,并在最终模型中纳入了 Cys C、Scr、体质量、年龄和性别;国内仅有 1 项 PPK 研究探讨了 Cys C 对万古霉素药动学参数的影响,其结果与 Tanaka A 等^[23]的研究一致,通过计算 GFR 作为协变量引入模型^[19]。本研究以 Cys C、Scr、CL_{cr}、GFR 等为协变量,最终模型显示 Cys C、Scr、体质量和年龄对万古霉素的 CL/F 有影响。在建模过程中发现,相对于最终模型,分别纳入 CL_{cr} 和 GFR 模型的 OFV 值分别增加 64.281、42.791,CL/F 的个体间变异分别增加

8.4%、4.7%，均不如直接纳入Cys C、Scr、体质量和年龄的模型，因此不选择CL_{cr}或GFR作为协变量。模拟结果显示，对于典型患者而言，Cys C水平的变化可引起万古霉素血药谷浓度5.7倍(5.25~29.97 μg/mL)的改变。本研究最终模型CL/F群体典型值为3.68 L/h，与相关文献的结果^[6-8,11,22-23]基本一致，分析原因可能与各研究间患者数据的分布相似有关。V/F群体典型值为82.5 L，介于相关文献报道的典型值47.6~101 L之间^[6-8,11,22-23]。

在模型建立过程中笔者发现，Cys C和Scr的相关系数为0.521，但同时纳入Cys C和Scr两个指标的模型要优于仅纳入其中任一指标的模型，这也说明这两个指标并不是完全重复的。同时，本研究纳入的患者中，有部分存在营养不良、体质量较轻或卧床等症状/现象，其Cys C已超出正常范围最高值，但Scr仍处于正常水平，因此单独采用Scr可能会使得模型预测结果出现较大偏差。本研究外部验证结果显示，纳入Cys C和Scr的模型预测值与观测值的相关系数为0.713，要优于只纳入Cys C或Scr(相关系数分别为0.589、0.573)的模型，提示纳入Cys C和Scr两个指标的模型要优于仅纳入其中一个指标的模型，前者预测的准确度增加。这与Thomas F等^[24]和Bouvet Y等^[25]的PPK研究结果类似，提示在模型中同时纳入Cys C和Scr可以更准确地估算CL/F。

本研究将Cys C直接作为协变量进行考察，建立了万古霉素PPK模型，在国内尚属首次。该模型稳定、有效并具有良好的预测性能，可用于万古霉素稳态谷浓度的预测及个体化药动学参数的估算，有助于临床更合理地使用万古霉素。但由于受样本量的限制，本研究尚未对一些可引起血流动力学不稳定并增加万古霉素清除率的药物(如呋塞米、多巴胺及多巴酚丁胺等)进行考察^[26]；同时，本研究亦未进行不同亚群体的区分以减少个体间变异、提高模型的预测性能，故仍有待后续深入探讨。

参考文献

- [1] LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):285-292.
- [2] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFFER JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(1):82-98.
- [3] 万古霉素临床应用中国专家共识专家组. 万古霉素临床应用中国专家共识:2011版[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8):561-573.
- [4] PRITCHARD L, BAKER C, LEGGETT J, et al. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity[J]. *Am J Med*, 2010, 123(12):1143-1149.
- [5] 张昭, 赵荣生, 翟所迪, 等. 群体药代动力学概述[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(8):563-565.
- [6] 吴委. 万古霉素群体药动学及个体化给药研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [7] 陈冰, 杨婉花, 张伟霞, 等. 中国成年患者万古霉素群体药动学研究[J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(6):605-609.
- [8] 何笑荣, 刘志鹤, 季双敏, 等. 中国患者人群中万古霉素的群体药代动力学研究及药效预测[J]. *药科学报*, 2014, 49(11):1528-1535.
- [9] SÁNCHEZ JL, DOMINGUEZ AR, LANE JR, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(8):525-533.
- [10] PURWONUGROHO TA, CHULAVATNATOL S, PREECHAGOON Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Thai patients[J]. *Sci World J*, 2012. DOI: 10.1100/2012/762649.
- [11] CHUNG JY, JIN SJ, YOON JH, et al. Serum cystatin C is a major predictor of vancomycin clearance in a population pharmacokinetic analysis of patients with normal serum creatinine concentrations[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(1):48-54.
- [12] 廖乙媚, 刘滔滔, 程道海, 等. 血清胱抑素C作为肾功能指标预测万古霉素谷浓度效能评估[J]. *医药导报*, 2015, 34(6):730-732.
- [13] WASÉN E, SUOMINEN P, ISOAHO R, et al. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(7):1138-1140.
- [14] RYBAK MJ, LOMAESTRO BM, ROTSCHAFFER JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3):325-327.
- [15] 凌静, 钱李轩, 丁俊杰, 等. 谷浓度采样设计和算法对群体和个体药动学参数估算的影响[J]. *药科学报*, 2014, 49(5):686-694.
- [16] HOOKER AC, STAATZ CE, KARLSSON MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(12):2187-2197.
- [17] 张昭, 单爱莲. 群体药代动力学模型建立[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(11):803-806.
- [18] 张昭, 单爱莲. 群体药代动力学的验证和仿真[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(12):883-886.
- [19] 盛长城. 基于群体药动学的万古霉素个体化给药研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2016.
- [20] 叶红波, 芮建中. NONMEM法群体药代动力学研究的自举法验证及其应用[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(12):1314-1318.
- [21] MULLA H, POOBONI S. Population pharmacokinetics of

154例肾病综合征患者环孢素A血药浓度监测及其对疗效、安全性的影响分析^Δ

李瑞莲^{1,2*}, 陈文倩¹, 张丹¹, 王晓雪¹, 覃旺军¹, 崔刚^{1#}(1.中日友好医院药学部, 北京 100029; 2.首都医科大学附属北京妇产医院药事部, 北京 100026)

中图分类号 R969.1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2827-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.20

摘要 目的:探讨肾病综合征(NS)患者环孢素A(CsA)血药浓度监测对其疗效及安全性的影响。方法:回顾性分析2014年1月—2017年8月中日友好医院肾内科治疗的154例接受CsA治疗并进行血药浓度监测的NS患者病历资料,并对其中63例初次使用CsA治疗的难治性NS成年住院患者初始治疗6个月内的血药浓度监测结果进行统计,以分析其与疗效及安全性的关系。结果:154例患者共计进行CsA血药浓度监测512次,平均3.32次/人,平均血药浓度为(125.98±105.13)ng/mL;血药浓度低于100 ng/mL的占44.14%。男性与女性患者平均监测次数、平均血药浓度及不同年龄段患者CsA平均血药浓度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。63例初次使用CsA治疗的难治性NS成年住院患者在初始治疗6个月(诱导期)内进行血药浓度监测共计237次;有效组患者平均血药浓度显著高于无效组,血药浓度<100 ng/mL的比例显著低于无效组($P<0.05$)。63例患者中有17例出现不良反应(发生率为26.98%)。发生不良反应的患者平均血药浓度显著高于未发生不良反应的患者,血药浓度>150 ng/mL的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者($P<0.05$);有效组与无效组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);有效组中,发生与未发生不良反应的患者平均血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但发生不良反应的患者血药浓度>150 ng/mL的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者($P<0.05$)。随着监测次数的增加,患者不良反应发生率呈逐渐下降趋势,但不同监测次数的患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:CsA药理学个体差异大,影响其血药浓度的因素较多,且其血药浓度的变化可影响疗效和安全性。在应用CsA治疗NS的过程中,很难根据经验确定CsA的用药剂量,临床应重视其血药浓度监测,并以监测结果为依据制订个体化给药方案,以提高疗效、减少不良反应的发生。

关键词 肾病综合征;环孢素A;血药浓度监测;疗效;安全性

Analysis of Cyclosporine A Blood Concentration Monitoring in 154 Cases of Nephrotic Syndrome Patients and Its Effects on Efficacy and Safety

LI Ruilian^{1,2}, CHEN Wenqian¹, ZHANG Dan¹, WANG Xiaoxue¹, QIN Wangjun¹, CUI Gang¹(1. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

- vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(3): 265-275.
- [22] 林忠, 陈敏方, 崔可, 等. 中国成年感染患者万古霉素群体药动学研究[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(1): 101-106.
- [23] TANAKA A, AIBA T, OTSUKA T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 778-782.
- [24] THOMAS F, SÉRONIE-VIVIEN S, GLADIEFF L, et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2005, 44(12): 1305-1316.
- [25] BOUVET Y, BOUISSOU F, COULAIS Y, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(9): 1299-1306.
- [26] PEA F, PORRECA L, BARALDO M, et al. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(3): 329-335.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503175)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: liruilian92@sohu.com

通信作者:副主任药师。研究方向:治疗药物监测、药物分析、药物临床试验、中药成药性。电话:010-84205563。E-mail: cui-gang0929@163.com

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-08-15)

(编辑:张元媛)