

# 3款个体化给药工具用于肾移植患者术后他克莫司的预测准确性及影响因素分析<sup>△</sup>

王国徽\*,李兴德,潘 娅,毛盼盼,张函舒,马雪娇,宋沧桑<sup>#</sup>(昆明市第一人民医院药学部/云南省临床疾病个体化用药研究中心,昆明 650224)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)24-3023-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.10



**摘要** 目的 评估 JPKD、SmartDose、NextDose 3 款个体化给药工具用于预测肾移植患者术后他克莫司给药剂量和血药浓度的准确性,并分析影响预测准确性的因素。方法 回顾性纳入 2021 年 1 月—2023 年 6 月在昆明市某三级甲等医院住院的肾移植术后使用他克莫司治疗的成年患者的临床资料。使用 JPKD、SmartDose、NextDose 3 款软件分别预测他克莫司给药剂量和血药浓度,计算实测值与预测值的绝对权重偏差(APE)、相对预测误差(PE)和预测良好率(APE<30%为预测效果良好);采用 Pearson 检验或 Spearman 检验分析 3 款软件预测给药剂量与实际给药剂量、血药浓度预测值与实测值的相关性,采用单因素方差分析考察影响 3 款软件预测准确性的因素。结果 本研究共纳入 110 例住院患者,收集他克莫司给药剂量和血药浓度监测数据各 193 例次。JPKD、SmartDose、NextDose 软件预测的他克莫司给药剂量分别为(2.0±0.7)、(2.7±1.9)、(1.8±0.8)mg,与实际给药剂量[(1.9±0.6)mg]的相关系数分别为 0.841、0.450、0.247(*P*均小于 0.001);APE 中位数分别为 6.00%、52.07%、30.40%,PE 中位数分别为 5.00%、18.50%、-3.50%,预测良好率分别为 98.45%、30.05%、49.22%。上述 3 款软件预测的他克莫司血药浓度分别为(6.74±3.36)、(6.93±5.02)、9.00(5.80, 12.60)ng/mL,与实测值[8.64(7.11, 9.77)ng/mL]的相关系数分别为 0.997、-0.066、0.920(*P*分别为 <0.001、0.360、<0.001);APE 中位数分别为 5.54%、45.91%、35.56%,PE 分别为 -4.94%(中位数)、-17.05%(中位数)和 36.93%(平均值),预测良好率分别为 97.93%、32.64%、37.31%。单因素方差分析显示,给药剂量、血药浓度、体重、移植时间等与各软件的预测准确性有关(*P*<0.05)。结论 3 款个体化给药工具用于肾移植患者术后他克莫司给药剂量和血药浓度的预测良好率由高到低均为 JPKD、NextDose、SmartDose 软件,临床可优先考虑 JPKD 软件。

**关键词** 他克莫司;给药剂量;血药浓度;JPKD 软件;SmartDose 软件;NextDose 软件;肾移植术后

## Analysis of predictive accuracy and its influential factors of three individualized administration tools for tacrolimus after kidney transplantation

WANG Guohui, LI Xingde, PAN Ya, MAO Panpan, ZHANG Hanshu, MA Xuejiao, SONG Cangsang (Dept. of Pharmacy, Kunming First People's Hospital/Yunnan Provincial Research Center of Individualized Medication for Clinical Diseases, Kunming 650224, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To evaluate the accuracy of three individualized drug delivery tools, i.e. JPKD, SmartDose and NextDose, in predicting tacrolimus dose and blood concentration after kidney transplantation, and analyze the influential factors of prediction accuracy. **METHODS** The clinical data of adult hospitalized patients treated with tacrolimus after kidney transplantation from January 2021 to June 2023 were retrospectively collected. Three individualized dosing tools, i.e. JPKD, SmartDose and NextDose, were used to predict the dose and plasma concentration of tacrolimus. The absolute prediction error (APE) and prediction error (PE) between the measured value and the predicted value, and prediction success rate were calculated (APE<30% indicating a good forecast). Pearson assay or Spearman assay was used to analyze the correlation between the predicted dosage and actual dosage, as well as the predicted and measured blood concentration values using three software; univariate analysis was used to investigate the influential factors for prediction accuracy of JPKD, SmartDose and NextDose. **RESULTS** A total of 110

<sup>△</sup> 基金项目 云南省科技厅重大科技专项计划项目(No. 202302AA310018);云南省卫生健康委医学领军人才培养计划项目(No.L-2018012);云南省卫生健康委临床药学中心建设项目;云南省临床药学中心开放课题(No.2023CPC001-A-2);“春城计划”高层次人才创新创业团队专项(No.2022SCP002)

\* 第一作者 药师,硕士。研究方向:临床药理学。E-mail: 1219816254@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药理学。E-mail: songcs163@163.com

hospitalized patients were included in this study, and 193 tacrolimus doses and plasma concentrations were monitored. The predicted doses of JPKD, SmartDose and NextDose were (2.0±0.7), (2.7±1.9), (1.8±0.8) mg, their measured value was (1.9±0.6) mg, and the correlation coefficients between the predicted values and the measured value were 0.841, 0.450, 0.247 (*P*<0.001); the median APEs were 6.00%, 52.07% and 30.40%, and the median PEs were 5.00%,

18.50% and -3.50%; the prediction success rates were 98.45%, 30.05% and 49.22%. The predicted values of tacrolimus concentrations using JPKD, SmartDose, NextDose were  $(6.74 \pm 3.36)$ ,  $(6.93 \pm 5.02)$ ,  $9.00(5.80 \pm 12.60)$  ng/mL, the measured value was  $8.64(7.11, 9.77)$  ng/mL, and the correlation coefficients between the predicted values and the measured value were 0.997 ( $P < 0.001$ ),  $-0.066$  ( $P = 0.360$ ),  $0.920$  ( $P < 0.001$ ). The median APEs were 5.54%, 45.91% and 35.56%, and PEs were  $-4.94\%$  (median),  $-17.050\%$  (median) and 36.93% (average value); the prediction success rates were 97.93%, 32.64% and 37.31%. Univariate analysis showed that the dosage, blood concentration, body weight, transplantation time and others were related to the prediction accuracy ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS** The good prediction rates of tacrolimus dose and blood concentration in kidney transplant patients using three personalized drug delivery tools, from high to low, are JPKD, NextDose, and SmartDose, suggesting that JPKD can be prioritized in clinical use.

**KEYWORDS** tacrolimus; dose; blood concentration; JPKD; SmartDose; NextDose; after kidney transplantation

肾移植是终末期肾病的替代疗法,但术后可能发生严重的排斥反应,对患者生命构成严重威胁。免疫抑制剂的使用可有效降低患者急性排斥反应的发生率,提高移植肾的存活率<sup>[1]</sup>。他克莫司(又名FK506)是目前临床常用的免疫抑制剂之一,是肾移植患者术后抗排斥反应的一线用药<sup>[2]</sup>。研究指出,他克莫司主要通过与其FK506结合蛋白12(FK506-binding protein-12,FKBP12)特异性结合形成FK506-FKBP12复合物,抑制钙调神经磷酸酶的活性,影响细胞因子的转录和T细胞的活化,从而发挥免疫抑制作用<sup>[3]</sup>。但该药存在个体差异大、治疗窗较窄(有效谷浓度为5~15 ng/mL)、药物相互作用广泛等特点,其微小的剂量变化就可能引发较大的治疗风险,因此临床在使用时需开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),及时调整、优化治疗方案,保证患者用药安全、有效<sup>[4]</sup>。

《实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识》提出,基于群体药动学(population pharmacokinetic, PPK)模型给药可进一步提高他克莫司血药浓度的达标率<sup>[4]</sup>。为了便于预测他克莫司给药剂量和血药浓度,一些基于PPK模型和贝叶斯方法的药动学参数模拟及剂量预测软件/在线平台被开发并得以应用:Java PK<sup>®</sup> for Desktop(简称“JPKD”)软件具有自定义功能且操作简单,可建立新的模型公式,是国内应用较广泛的免费离线平台<sup>[5]</sup>;SmartDose是一款基于中国人群PPK模型和参数设计的个体化给药决策辅助系统,具有较高的灵活性和可操作性<sup>[6]</sup>;NextDose是一款基于定量药理学和贝叶斯原理进行个体化给药剂量预测的TDM辅助工具<sup>[7-9]</sup>。文献报道,上述3款个体化给药工具对万古霉素血药浓度具有良好的预测能力;也可用于免疫抑制剂(如他克莫司)、抗凝药物(如华法林)、抗癫痫药物(如丙戊酸钠)等的剂量预测<sup>[5-9]</sup>。他克莫司的剂量需要根据患者个体特征、药物药动学特征及药物相互作用等因素进行调整,以确保在维持免疫抑制作用的同时最大限度地减少不良反应和排斥反应的发生,因此,在肾移植患者中,使用JPKD、SmartDose、NextDose等工具来预测他克莫司剂量及血药浓度是必要的,但这些工具的准确性尚缺乏科学评估。为此,本研究拟评估JPKD、SmartDose、NextDose 3款个体化给药工具用于预测肾移植患者术后他克莫司给药剂量和血药浓度的能力,并分析其影响因素,为临

床个体化用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入2021年1月—2023年6月在昆明市某三级甲等医院住院的肾移植术后服用他克莫司治疗的成年患者的临床资料,收集其年龄、性别、体重、肝肾功能、血常规数据,统计其他克莫司用量、血药浓度及合并用药等信息。

本研究的纳入标准包括:(1)年龄18~65岁;(2)接受肾移植术;(3)术后住院期间服用他克莫司,血药浓度已达稳态,且达稳态后至少监测血药浓度1次;(4)基本情况、实验室指标检测结果、用药情况记录完整。排除标准包括:(1)同时接受肾脏替代治疗者;(2)未规律服用他克莫司,存在中途换药或经常漏服等情况者;(3)联用五酯胶囊等会影响他克莫司代谢的药物者。本研究经过该院医学伦理委员会审查批准(审查意见号YLS2023-82)。

### 1.2 软件预测

(1)JPKD软件:下载并安装JPKD软件(版本号3.1),选择“他克莫司”,在“Input”栏里依次输入血细胞比容(hematocrit, HCT)、白蛋白(albumin, ALB; g/dL)、单次给药剂量(mg)、给药间隔(h)、末次服药结束至采血的时间(h)、患者已知的稳态血药浓度谷值( $c_s, \mu\text{g/L}$ )以及是否合并使用地尔硫草和氟康唑(Yes/No),点击中间的箭头即可在“Output”栏自动生成该患者的表现清除率(CL/F),在“Estimate”栏输入计划调整的给药剂量和给药间隔,即可预测调整给药剂量后他克莫司的血药浓度;反之,则可预测其给药剂量。具体操作界面见图1。

(2)SmartDose软件:登录SmartDose应用网站(<http://smartdose.cn/>)或直接使用微信小程序搜索“SmartDose”进入个体化给药界面;在患者列表页面中,按照系统提示输入其基本信息,如体重、年龄、性别,并选择患者类型[普通成年人(含老年人)、新生儿、儿童、神经外科患者]和药物名称;然后,输入计算参数,包括HCT、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、移植时间、给药间隔、设定目标浓度,即可得到推荐的他克莫司剂量,并可进一步生成该患者的预测血药浓度曲线图;同时,根据患者的血药浓度变化规律,可预测其他克莫司的稳态血药浓度谷值。具体操作界面见图2。

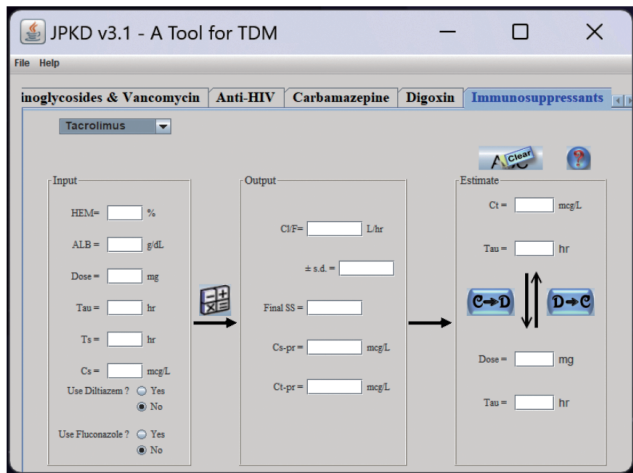


图1 JPKD软件的操作界面

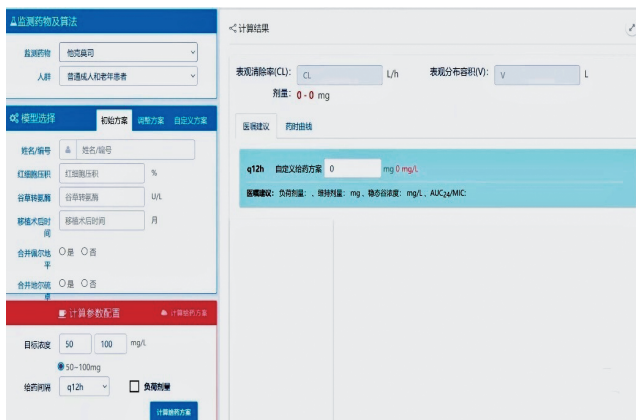


图2 SmartDose操作界面

(3)NextDose软件:登录NextDose(版本号2.0.04)网站(<https://www.nextdose.org/>),进入NextDose工作区;创建“新患者”,输入患者姓名、性别、年龄等基本信息;添加相应药物,输入患者体重及测量时间;添加药物信息,输入剂量、给药日期和时长,对于长期服用他克莫司的患者,需要勾选重复剂量,输入剂量间隔和剂量数;添加观察结果,输入HCT、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血药浓度等数值及测量时间,并输入目标血药浓度,点击计算即可生成报告。具体操作界面见图3。

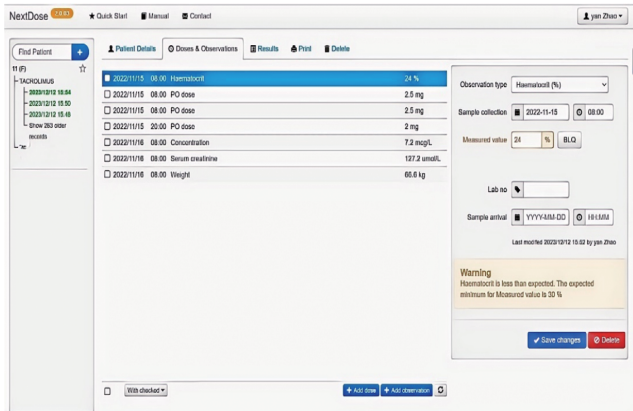


图3 NextDose操作界面

### 1.3 数据处理、软件预测能力评估和影响因素分析

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例数或率表示。

本研究选择绝对权重偏差(absolute prediction error, APE)和相对预测误差(prediction error, PE),分别用于评价预测效能的精密度和准确度。 $APE(\%) = |(\text{预测值} - \text{实测值}) / \text{实测值}| \times 100\%$ ;  $PE(\%) = (\text{预测值} - \text{实测值}) / \text{实测值} \times 100\%$ 。当 $APE < 30\%$ 时,认为预测效果良好,并以此计算3款软件的预测良好率:预测良好率=预测良好例次数/监测例次总数 $\times 100\%$ <sup>[10-11]</sup>。

采用Pearson检验(符合正态分布的数据)或Spearman检验(不符合正态分布的数据)分析JPKD、SmartDose、NextDose 3款软件预测给药剂量与实际给药剂量、血药浓度预测值与实测值的相关性,同时对可能影响3款软件预测准确性的各变量进行单因素方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

本研究共纳入110例住院患者,年龄为 $(42 \pm 10)$ 岁,体重为 $(58.4 \pm 11.3)$ kg, ALB为 $(399.0 \pm 43.0)$ g/dL, AST为 $[15.0(11.0, 21.0)]$ U/L, Scr为 $[149.1(115.9, 273.6)]$ μmol/L, HCT为 $0.335 \pm 0.063$ ,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)为 $[42(21, 61)]$ mL/(min $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>);收集他克莫司给药剂量和血药浓度监测数据各193例次,实际给药剂量为 $(1.9 \pm 0.6)$ mg,实测血药浓度为 $[8.64(7.11, 9.77)]$ ng/mL。

### 2.2 3款软件的预测准确性

#### 2.2.1 给药剂量

根据血药浓度实测值,JPKD、SmartDose、NextDose 3款软件预测的他克莫司给药剂量分别为 $(2.0 \pm 0.7)$ 、 $(2.7 \pm 1.9)$ 、 $(1.8 \pm 0.8)$ mg,肾移植患者的他克莫司实际给药剂量为 $(1.9 \pm 0.6)$ mg。Pearson检验结果显示,上述3款软件的预测给药剂量与实际给药剂量的相关系数分别为0.841、0.450、0.247( $P$ 均小于0.001)。

预测能力评估结果(表1)显示,3款软件预测的APE中位数由高到低依次为SmartDose、NextDose、JPKD软件,PE中位数由高到低依次为SmartDose、JPKD、NextDose软件,预测良好率由高到低依次为JPKD、NextDose、SmartDose软件。可见,个体化给药工具对肾移植患者他克莫司给药剂量预测效果排序为JPKD软件>NextDose软件>SmartDose软件。

表1 3款软件用于他克莫司给药剂量的预测能力评估结果( $n = 193$ )

软件	APE/%	PE/%	预测良好/例次(%)
JPKD	6.00(4.00, 9.00)	5.00(3.50, 8.00)	190(98.45)
SmartDose	52.07(24.65, 93.54)	18.50(-27.05, 92.90)	58(30.05)
NextDose	30.40(13.80, 50.20)	-3.50(-30.45, 30.25)	95(49.22)

## 2.2.2 血药浓度

根据实际给药剂量, JPKD、SmartDose、NextDose 3款软件预测的他克莫司血药浓度分别为(6.74±3.36)、(6.93±5.02)、9.00(5.80, 12.60)ng/mL, 肾移植患者他克莫司血药浓度实测值为8.64(7.11, 9.77)ng/mL。Spearman 检验结果显示, 上述3款软件的血药浓度预测值与实测值的相关系数分别为0.997、-0.066、0.920(*P*分别为<0.001、0.360、<0.001)。

预测能力评估结果(表2)显示, 3款软件预测的APE中位数由高到低依次为SmartDose、NextDose、JPKD软件, PE中位数由高到低依次为JPKD、SmartDose软件(NextDose软件的PE表达方式不同, 无法直接比较), 预测良好率由高到低依次为JPKD、NextDose、SmartDose软件。可见, 个体化给药工具对肾移植患者他克莫司血药浓度预测效果排序为JPKD软件>NextDose软件>SmartDose软件。

表2 3款软件用于他克莫司血药浓度的预测能力评估结果(*n*=193)

软件	APE/%	PE/%	预测良好/例次(%)
JPKD	5.54(4.09, 8.49)	-4.94(-7.46, -3.44)	189(97.93)
SmartDose	45.91(24.79, 67.96)	-17.05(-48.16, 40.32)	63(32.64)
NextDose	35.56(21.60, 52.13)	36.93±27.08	72(37.31)

## 2.3 3款软件预测准确性的影响因素

通过对收集到的患者基本资料、给药剂量和血药浓度进行单因素方差分析, 筛选出可能影响JPKD、SmartDose、NextDose 3款软件预测准确性的因素。结果(表3)显示, 影响JPKD软件预测准确性的因素主要有给药剂量(仅影响剂量预测)、血药浓度、ALB(仅影响剂量预测)、AST、移植时间(*P*<0.05); 影响SmartDose软件预测准确性的因素主要有给药剂量、血药浓度、年龄(仅影响血药浓度预测)、性别、AST(仅影响血药浓度预测)、Scr(仅影响血药浓度预测)、移植时间(仅影响血药浓度预测)(*P*<0.05); 影响NextDose软件预测准确性的因素主要有血药浓度、体重(仅影响剂量预测)、AST(仅影响剂量预测)、Scr(仅影响剂量预测)、HCT(仅影响血药浓度预测)、GFR(仅影响剂量预测)、移植时间(*P*<0.05)。

表3 3款软件预测准确性的单因素方差分析结果

因素	JPKD		SmartDose				NextDose					
	剂量预测		血药浓度预测		剂量预测		血药浓度预测		剂量预测		血药浓度预测	
	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
给药剂量	81.264	<0.001	1.440	0.124	3.420	0.044	12.151	<0.001	1.321	0.124	1.005	0.492
血药浓度	4.636	<0.001	204.870	<0.001	5.274	0.013	4.643	0.008	18.922	<0.001	17.098	<0.001
年龄	0.867	0.750	1.499	0.100	1.522	0.292	5.775	0.004	1.275	0.157	1.060	0.390
体重	1.155	0.239	0.852	0.738	1.641	0.252	2.487	0.067	1.695	0.015	1.121	0.291
性别	1.029	0.441	1.051	0.458	3.272	0.049	3.178	0.031	1.233	0.194	1.169	0.226
ALB	1.480	0.028	1.051	0.167	3.040	0.060	2.417	0.763	1.376	0.093	1.051	0.406
AST	2.223	<0.001	2.531	0.002	2.096	0.150	134.990	<0.001	1.729	0.012	0.960	0.582
Scr	1.283	0.111	1.614	0.065	1.389	0.345	3.075	0.034	1.881	0.005	1.317	0.092
HCT	1.370	0.062	1.536	0.087	0.805	0.719	2.070	0.115	0.702	0.947	1.441	0.039
GFR	1.271	0.120	1.494	0.102	0.834	0.695	1.817	0.164	1.637	0.021	1.255	0.137
移植时间	6.604	<0.001	1.818	0.030	0.582	0.893	10.719	<0.001	6.020	<0.001	1.880	0.001

## 3 讨论

由于个体差异, 不同患者应用同一药物、同一剂量、同一给药途径可能会出现不同的治疗反应; 此外, 药物本身特征、食物及药物相互作用等因素也会影响药物在人体内的吸收、分布、代谢及排泄过程。所以, 按照固定剂量给药或仅根据患者体重、肝肾功能等生理病理指标给药的方式已经无法满足临床个体化用药的需求<sup>[12]</sup>。为解决这个问题, TDM于20世纪70年代初被应用于临床个体化治疗领域<sup>[6]</sup>。TDM主要是通过测定患者治疗药物的血液或其他体液浓度, 根据药理学原理和计算方法拟定最佳的个体化给药方案(包括给药剂量、时间和途径), 以提高疗效、减少不良反应, 从而达到有效、安全治疗的目的。一般来说, 需要进行TDM的药物主要包括抗感染药物、免疫抑制剂、抗凝药物、抗肿瘤药物、抗癫痫药物等, 常见的有万古霉素、他克莫司、麦考酚酸、华法林、甲氨蝶呤、丙戊酸钠等。随着计算机技术的快速发展, 目前已有多个基于贝叶斯理论的个体化给药软件和临床决策支持系统得以广泛应用, 从一定程度上推动了临床个体化治疗的发展。

### 3.1 3款软件预测他克莫司给药剂量和血药浓度的能力评估

本研究在评估JPKD、SmartDose、NextDose软件预测肾移植患者他克莫司给药剂量和血药浓度的准确性时主要考虑了精密度、准确度、预测良好率3个维度。结果显示, 使用血药浓度实测值预测他克莫司给药剂量时, 3款软件的预测良好率由高到低依次为JPKD、NextDose、SmartDose软件; 使用实际给药剂量预测他克莫司血药浓度时, 3款软件的预测良好率由高到低依旧为JPKD、NextDose、SmartDose软件。可见, 无论是使用实测血药浓度预测给药剂量, 还是使用实际给药剂量预测血药浓度, 预测良好率最高的都是JPKD软件。但有学者对JPKD软件预测肾移植患者他克莫司血药浓度的准确性进行了评估, 结果显示, 当增加了他克莫司代谢相关CYP3A5基因多态性及合并用药等影响因素后, 其预测准确性并不佳, 尤其是对于合并使用泊沙康唑等肝药酶抑制剂或CYP3A5 \*3/\*3型患者, JPKD软件预测的他克莫司血药浓度可能偏低<sup>[13]</sup>。上述研究与本研究结果的差异可能与本研究未能纳入相关基因检测结果、未考虑可能影响他克莫司血药浓度的合并用药等有关。

### 3.2 3款软件预测准确性的影响因素分析

本研究使用这3款软件对他克莫司给药剂量和血药浓度进行了预测, 并对其预测准确性的影响因素进行了分析。结果显示, 影响JPKD、SmartDose、NextDose软件预测准确性的因素包括给药剂量、血药浓度、体重、HCT、移植时间等, 与其他临床研究的影响因素基本一致<sup>[14-17]</sup>。需要注意的是, JPKD、SmartDose、NextDose软件涵盖的参数各有不同, 虽均可用于他克莫司给药剂量

和血药浓度的预测,但预测结果有所不同,后续可通过增加基因多态性、合并用药等多种影响因素并综合考虑药物、软件自身因素来保证预测结果更加准确。

### 3.2.1 药物因素

他克莫司属于钙调磷酸酶抑制剂,治疗窗窄、个体差异大,其不良反应包括高血压、高血糖、肾毒性、神经毒性等,亦可引发白细胞增多、肝功能损伤<sup>[18]</sup>。研究指出,药物本身会对3款软件的预测准确性产生影响:首先,他克莫司的剂型可能对其清除率造成影响<sup>[19]</sup>,目前该药有速释、缓释2种口服剂型,本研究用3款预测工具均未考虑他克莫司剂型,但在实际应用中剂型因素带来的影响不容忽视;其次,合并用药(如五酯胶囊)会影响他克莫司的体内过程,这也会影响软件的预测准确性,临床合用该类药物的患者较多,但本研究在纳入样本时排除了这类患者,且JPKD、SmartDose、NextDose软件均无相关选项,故这可能使预测准确性受限。

### 3.2.2 软件因素

JPKD、SmartDose、NextDose 3款个性化给药软件在如下几个方面都存在一定局限——(1)合并用药:JPKD软件的“合并用药”项只考虑了氟康唑和地尔硫草,SmartDose软件的“合并用药”项只考虑了尼卡地平和地尔硫草,而NextDose软件并没有考虑合并用药的情况。研究指出,影响他克莫司血药浓度的药物主要包括泊沙康唑<sup>[20]</sup>、五酯胶囊<sup>[21]</sup>、质子泵抑制剂(如奥美拉唑)、钙通道阻滞剂(如维拉帕米)、大环内酯类抗菌药物(如阿奇霉素、红霉素)<sup>[22]</sup>等,但这3款软件都没有涉及。(2)年龄:只有JPKD、SmartDose软件纳入了患者年龄,而NextDose软件没有这一选项。(3)基因多态性、给药剂型:这3款软件均未考虑基因多态性、给药剂型。(4)其他:虽然JPKD、SmartDose、NextDose 3款软件均可免费使用,但JPKD软件不能计算初始给药剂量,无法预测患者使用初始给药方案后的血药浓度;SmartDose软件只能计算初始给药方案,但可根据生成的预测血药浓度曲线图估算患者他克莫司的 $C_0$ 值;NextDose软件则兼具初始剂量计算和TDM结果解读、剂量调整的功能。每款软件在功能上各有侧重,临床可根据实际需求,选择适宜的软件进行他克莫司给药剂量/血药浓度预测,为肾移植患者提供更全面的决策依据和治疗支持,为临床更好地进行个体化药物治疗管理提供参考。

### 3.3 不足之处与展望

本研究存在一些不足之处,包括研究样本量较小、研究纳入时间较短、部分患者依从性较差、患者基础疾病未考虑等。因此,在临床应用时,JPKD软件还需更多的临床样本数据予以支持,SmartDose、NextDose软件的预测准确性还有待提升。在未来开发和完善个性化给药软件或平台时,设计者可考虑增加合并用药及种类、基因多态性、药物剂型等多种因素来提高工具的预测能

力,以协助临床更好地进行剂量调整,保证治疗的安全、有效,实现肾移植术后患者的个体化用药。

### 参考文献

- [1] 田普训,敖建华,李宁,等. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范:2019版[J]. 器官移植,2019,10(3):213-226.  
TIAN P X, AO J H, LI N, et al. Technical specification for clinical application of immunosuppressive agents in organ transplantation: 2019 edition[J]. Organ Transplant, 2019, 10(3):213-226.
- [2] 吴凡,李特. 他克莫司血药浓度的影响因素研究进展[J]. 中国合理用药探索,2021,18(8):5-9.  
WU F, LI T. Research progress on influencing factors of plasma concentration of tacrolimus[J]. Chin J Ration Drug Use, 2021, 18(8):5-9.
- [3] 计建军,王长江,查丽,等. 肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析[J]. 中国药物应用与监测,2022,19(6):371-375.  
JI J J, WANG C J, ZHA L, et al. Analysis of influence factors of tacrolimus concentration in patients with nephrotic syndrome[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2022, 19(6):371-375.
- [4] 陈文倩,张雷,张弋,等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J/OL]. 实用器官移植电子杂志,2022,10(4):301-308[2024-04-27]. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=\\_kvDxI8xRkKd6D8IPHyR8it2ZeBY-MUkwiOoDeJyeVQY93rrCGPOLbXpLVzi9m7uiDEwnnj-WjgLAN941iMsG-7VTSXk2p\\_bcnmgOVmnJqlyXwFnCdSDkyaizyZ4DwJMgMNOqtIh5CwCbDCHAp\\_gYBc7X-x0mCITqcPMISg8unlFwzW8xTtG005c0mFozNIA&uniplatform=NZKPT&language=CHS](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=_kvDxI8xRkKd6D8IPHyR8it2ZeBY-MUkwiOoDeJyeVQY93rrCGPOLbXpLVzi9m7uiDEwnnj-WjgLAN941iMsG-7VTSXk2p_bcnmgOVmnJqlyXwFnCdSDkyaizyZ4DwJMgMNOqtIh5CwCbDCHAp_gYBc7X-x0mCITqcPMISg8unlFwzW8xTtG005c0mFozNIA&uniplatform=NZKPT&language=CHS). DOI: 10.3969/j. issn. 2095-5332.2022.04.003.  
CHEN W Q, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Expert consensus on individualized treatment of tacrolimus in solid organ transplantation[J/OL]. Pract J Organ Transplant Electron Version, 2022, 10(4):301-308[2024-04-27]. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=\\_kvDxI8xRkKd6D8IPHyR8it2ZeBY-MUkwiOoDeJyeVQY93rrCGPOLbXpLVzi9m7uiDEwnnj-WjgLAN941iMsG-7VTSXk2p\\_bcnmgOVmnJqlyXwFnCdSDkyaizyZ4DwJMgMNOqtIh5CwCbDC-HAp\\_gYBc7X-x0mCITqcPMISg8unlFwzW8xTtG005c0mFozNIA&uniplatform=NZKPT&language=CHS](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=_kvDxI8xRkKd6D8IPHyR8it2ZeBY-MUkwiOoDeJyeVQY93rrCGPOLbXpLVzi9m7uiDEwnnj-WjgLAN941iMsG-7VTSXk2p_bcnmgOVmnJqlyXwFnCdSDkyaizyZ4DwJMgMNOqtIh5CwCbDC-HAp_gYBc7X-x0mCITqcPMISg8unlFwzW8xTtG005c0mFozNIA&uniplatform=NZKPT&language=CHS). DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.04.003.
- [5] 林良涑,符祥俊,陈君,等. 个体化给药辅助决策系统JPKD和SmartDose在万古霉素个体化给药中的应用[J]. 中国药房,2019,30(19):2690-2695.  
LIN L M, FU X J, CHEN J, et al. Application of individualized dosage auxiliary system JPKD and SmartDose in individualization administration of vancomycin[J]. China Pharm, 2019, 30(19):2690-2695.

- [6] 吴思. 基于贝叶斯推断的个体化给药方案设计[D]. 桂林: 桂林电子科技大学, 2023.  
WU S. Design of individualized drug delivery scheme based on Bayesian inference[D]. Guilin: Guilin University of Electronic Technology, 2023.
- [7] KANTASIRIPITAK W, VAN DAELE R, GIJSEN M, et al. Software tools for model-informed precision dosing: how well do they satisfy the needs?[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:620.
- [8] 邱语思, 查娴, 陈大字, 等. 基于群体药动学的伏立康唑个体化给药方案设计和临床应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 31(6):430-434.  
QIU Y S, ZHA X, CHEN D Y, et al. Establishment and clinical application of voriconazole individual dosage regimen design based on population pharmacokinetics[J]. *Chin J Clin Pharmacy*, 2022, 31(6):430-434.
- [9] 何娜, 闫盈盈, 刘斌, 等. 万古霉素个体化给药工具的适用性及预测准确性的比较研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(23):2884-2888.  
HE N, YAN Y Y, LIU B, et al. Investigation of the applicability and prediction accuracy of different pharmacokinetic-guided individualized vancomycin dosing tools[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(23):2884-2888.
- [10] 刘雪姣, 岳慧杰, 李玉娇, 等. 个体化给药辅助决策系统 pharmVAN、SmartDose 对肾功能亢进患者万古霉素血药浓度预测能力的回顾性评估[J]. *药学与临床研究*, 2023, 31(1):17-20.  
LIU X J, YUE H J, LI Y J, et al. Predictive performance of individualization dosage auxiliary systems pharmVAN and SmartDose on plasma vancomycin concentrations in patients with augmented renal clearance: a retrospective study[J]. *Pharm Clin Res*, 2023, 31(1):17-20.
- [11] HAN L, XU F M, ZHANG X S, et al. Predictive performance of Smart Dose, PharmVan and JPKD on vancomycin plasma concentration[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2021, 33(3):263-268.
- [12] 陈晨, 周强, 张晏洁, 等. 个体化给药辅助系统 JPKD 预测肾移植患者他克莫司血药浓度的准确性评估及影响因素分析[J]. *中国现代应用药理学*, 2022, 39(2):235-239.  
CHEN C, ZHOU Q, ZHANG Y J, et al. Evaluation of the accuracy and analysis of the influencing factors of individualized dosage auxiliary system JPKD in prediction of tacrolimus blood concentration in patients after renal transplantation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39(2):235-239.
- [13] 周尔君, 潘雁, 朱敏, 等. 基于最大后验贝叶斯法的个体化用药研究进展[J]. *药学进展*, 2020, 44(6):411-417.  
ZHOU E J, PAN Y, ZHU M, et al. Advance of research on individualized dosing based on maximum a posteriori Bayesian method[J]. *Prog Pharm Sci*, 2020, 44(6):411-417.
- [14] 吴云, 王家莹, 卢映蓉, 等. 器官移植患者他克莫司血药浓度影响因素的研究进展[J]. *医药导报*, 2022, 41(5):669-674.  
WU Y, WANG J Y, LU Y R, et al. Research progress on influencing factors of tacrolimus concentration in patients undergoing organ transplant[J]. *Her Med*, 2022, 41(5):669-674.
- [15] 宋艳, 成璐, 贾森鑫, 等. 肾病综合征患者他克莫司血药浓度监测的回顾性分析与评价[J]. *中国医院药理学杂志*, 2017, 37(7):654-658.  
SONG Y, CHENG L, JIA M X, et al. Retrospective analysis and evaluation of tacrolimus blood concentration monitoring data in patients with nephrotic syndrome[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2017, 37(7):654-658.
- [16] KIRUBAKARAN R, STOCKER S L, HENNIG S, et al. Population pharmacokinetic models of tacrolimus in adult transplant recipients: a systematic review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11):1357-1392.
- [17] NANGA T M, DOAN T T P, MARQUET P, et al. Toward a robust tool for pharmacokinetic-based personalization of treatment with tacrolimus in solid organ transplantation: a model-based meta-analysis approach[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(12):2793-2823.
- [18] 李蕾. 他克莫司产生菌的菌种选育及发酵工艺优化[D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2022.  
LI L. Breeding of tacrolimus-producing strain and optimization of fermentation process[D]. Shanghai: China State Institute of Pharmaceutical Industry, 2022.
- [19] BERG U B, NÉMETH A. Well preserved renal function in children with untreated chronic liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(4):575-580.
- [20] 吉莉娜, 胡楠, 钱卿. 泊沙康唑对异体肾移植受者他克莫司血药浓度及肾功能的影响[J]. *中南药学*, 2023, 21(11):3068-3072.  
JI L N, HU N, QIAN Q. Effect of posaconazole on the blood concentration of tacrolimus and renal function in allograft renal transplant recipients[J]. *Cent South Pharm*, 2023, 21(11):3068-3072.
- [21] 蔡宜朋, 陈泉金, 谢培华, 等. 五酯胶囊相较地尔硫卓对他克莫司血药浓度及安全性的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(8):910-915.  
CAI Y P, CHEN Q J, XIE P H, et al. Effects of Wuzhi capsules on the blood concentration and safety of tacrolimus compared with diltiazem[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 24(8):910-915.
- [22] 周艳, 周波, 吕凤俊, 等. 儿童肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(18):2299-2304.  
ZHOU Y, ZHOU B, LYU F J, et al. Analysis of influence factors of tacrolimus concentration in pediatric patients with nephrotic syndrome[J]. *Chin J New Drugs*, 2019, 28(18):2299-2304.

(收稿日期:2024-05-11 修回日期:2024-10-30)

(编辑:张元媛)