

中图分类号: R969; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0050-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.010



JPKD 软件预测肾移植患者环孢素血药浓度的实践*

师亚玲, 王 慧, 廉江平, 李 茁, 张 鹏[△]

(陕西省人民医院, 陕西 西安 710068)

摘要:目的 探讨以群体药代动力学模型为基础开发的个体化软件(简称 JPKD 软件)对肾移植患者环孢素血药浓度的预测能力,并分析导致偏差的原因。方法 收集医院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月的肾移植术后 4 个月口服环孢素并监测血药浓度的住院患者 202 例,监测环孢素血药浓度 268 例次,根据环孢素血药是否达标(80.0~250.0 ng/mL),分为 3 组。采用单因素和多因素分析环孢素血药浓度未达标的影响因素。采用 JPKD 软件预测理论血药浓度,采用散点图、Pearson 双变量分析和 Bland-Altman 法检验分析结果的相关性和一致性;采用权重偏差(WRES)评估 JPKD 软件的预测能力。结果 268 例次肾移植患者环孢素血药浓度达标率为 38.06%(102/268),重复测定环孢素血药浓度 66 例次。单因素分析结果显示,年龄、用药时长、红细胞计数、血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、尿素氮、肌酐、视黄醇结合蛋白和半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C 是环孢素血药浓度未达标的影响因素;多因素分析结果显示,影响环孢素血药浓度的主要因素为年龄、血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素。散点图、Pearson 双变量分析和 Bland-Altman 法结果显示,66 例患者中 JPKD 预测环孢素血药浓度与实际浓度具有相关性($r=0.53, P<0.01$),64 例次(96.97%)均在一致性界范围内(-120.16, 134.81)。WRES<30% 的有 38 例次(57.58%)。年龄、肌酐、丙氨酸氨基转移酶是 JPKD 软件预测环孢素血药浓度准确性的影响因素。结论 环孢素血药浓度达标受年龄、血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素等因素影响。JPKD 软件对环孢素血药浓度有一定的预测能力。

关键词:肾移植;环孢素;治疗药物监测;影响因素;以群体药代动力学模型为基础开发的个体化软件

Application of JPKD Software in Predicting Cyclosporine Blood Concentration in Renal Transplant Patients

SHI Yaling, WANG Hui, LIAN Jiangping, LI Zhuo, ZHANG Peng
(Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710068)

Abstract: Objective To investigate the predictive ability of Java PK[®] for Desktop (JPKD software) for cyclosporine blood concentration in renal transplant patients, and to analyze the causes of the deviation. **Methods** A total of 202 inpatients who took cyclosporine orally and monitored blood concentration during four months after kidney transplantation from January 2020 to December 2021 were collected, and 268 cases of cyclosporine blood concentration were monitored. The patients were divided into three groups according to whether the cyclosporine blood concentration reached the standard (80.0 - 250.0 ng/mL). Univariate analysis and multivariate analysis were used to analyze the influencing factors of unqualified cyclosporine blood concentration. JPKD software was used to predict the theoretical concentrations. The correlation and consistency of the analysis results were tested by the scatter plot, Pearson bivariate analysis, and Bland-Altman method. The predictive ability of JPKD software was evaluated by weighted residual (WRES). **Results** The standard-reaching rate of cyclosporine blood concentration in 268 renal transplant patients was 38.06% (102/268), and the cyclosporine blood concentration was repeatedly measured in 66 cases. The results of the univariate analysis showed that age, duration of medication, red blood cell count, hemoglobin, alanine aminotransferase, total bilirubin, blood urea nitrogen, creatinine, retinol-binding protein and cysteine protease inhibitor C were the factors affecting the unqualified cyclosporine blood concentration. The results of the multivariate analysis showed that the main factors affecting the cyclosporine blood concentration were age, hemoglobin, alanine aminotransferase and total bilirubin. The results of the scatter plot, Pearson bivariate analysis and Bland-Altman method showed that the predicted JPKD concentration was correlated with the measured concentration in 66 cases ($r=0.53, P<0.01$), with 64 cases (96.97%) of them within the consistency limit (-120.16, 134.81). There were 38 cases (57.58%) with WRES<30%. Age, creatinine, and alanine aminotransferase were the factors affecting the accuracy of software prediction. **Conclusion** Cyclosporine blood concentration is affected by multiple factors such as age, hemoglobin, alanine aminotransferase, and total bilirubin. JPKD software has a partial predictive ability for cyclosporine blood concentration.

Key words: renal transplantation; cyclosporine; therapeutic drug monitoring; influencing factors; JPKD software

环孢素属钙调磷酸酶抑制剂,可作用于T淋巴细胞,临床用于防治器官移植后的排斥反应及多种免疫

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目[2019SF-188];2021年陕西省人民医院科技人才支持计划资助项目[2021JY-30];2021年陕西省人民医院科技发展孵化基金资助项目[2021YJY-36]。

第一作者:师亚玲,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为治疗药物监测,(电子信箱)xjshiyaling@163.com。

[△]通信作者:张鹏,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学管理,(电子信箱)18829573334@163.com。

性疾病的治疗,治疗窗窄,个体化差异大,有效浓度接近于中毒浓度。故对环孢素进行治疗药物监测(TDM)是提高疗效、减少不良反应的有效手段^[1]。国内指南推荐,肾移植术后超过4个月患者的环孢素血药浓度应控制在80.0~250.0 ng/mL^[2],临床治疗时医师根据其环孢素血药浓度经验性调整用药剂量和频率效果肯定,但部分患者仍存在调整后血药浓度未达标的情况^[3]。以群体药代动力学(PK)模型为基础开发的个体化软件(简称JPKD软件)可利用Bayesian反馈法预估患者的PK参数,预测药物的给药方案和谷浓度^[4]。据报道,JPKD软件用于预测万古霉素稳态谷浓度的准确性优于经验性调整^[5-6]。目前,使用JPKD软件优化肾移植患者环孢素个体化用药的方案尚未见报道。本研究中通过分析肾移植患者环孢素血药浓度的监测结果,探讨环孢素血药浓度的影响因素,并重复测定患者的监测数据,以评价JPKD软件的预测能力和适用性,为临床安全用药提供指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2020年1月至2021年12月的肾移植术后4个月住院患者口服环孢素并监测血药浓度的相关资料,包括患者基本资料(住院号、身份证号、姓名、性别、年龄、体质量、科室、诊断、用药诊断),环孢素的使用情况(用法用量、给药频次、起止时间、疗程、住院时间、血药浓度、是否合并用药、合用药品名称、不良反应),血常规[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比率(Neut%)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)],肝功能[白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBiL)],肾功能[肌酐(Cr)、尿素(UREA)、视黄醇结合蛋白(RBP)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(CysC)]。排除病历资料不全;环孢素血药浓度超出检测上下限的病历。

1.2 样本采集与测定

采用酶放大免疫分析(EMIT)法测定环孢素的血药浓度,检测设备为西门子药物浓度分析系统。其检测原理为药物与经葡萄糖-6磷酸脱氢酶酶标的该药物竞争抗体结合位点,与抗体结合后,酶活性降低,可根据酶的活性来确定样本中的环孢素浓度。

1.3 JPKD计算预测浓度

选择环孢素,输入患者的体质量、给药剂量、给药间隔时间、异体肾移植时间及初始药物谷浓度,推算患者的PK参数,依据实际给药方案,推算理论谷浓度。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间符合正态分布的数据采用 t 检验,多组间数据采用方差分析或非参数秩和检验;计数资料以率(%)

表示,行 χ^2 检验。多因素分析利用Logistic线性回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。JPKD软件的预测能力采用权重偏差(WRES)评估, $WRES(\%) = (预测浓度 - 实测浓度) / 实测浓度 \times 100\%$ 。当 $WRES < 30\%$ 时,认为预测能力良好。

2 结果

2.1 患者基本情况

共筛选1347例患者,纳入202例肾移植患者,共监测环孢素血药浓度268例次。其中,男122例(60.40%),女80例(39.60%);平均年龄(44.13 ± 10.88)岁。环孢素血药浓度达标(80.0~250.0 ng/mL)102例次,达标率为38.06%;未达标166例次,其中血药浓度低于80.0 ng/mL的51例次,高于250.0 ng/mL的115例次。详见表1。

表1 202例患者环孢素血药浓度分布($n = 268$)

Tab. 1 Distribution of cyclosporine blood concentration in 202 patients ($n = 268$)

血药浓度(ng/mL)	$\bar{X} \pm s$ (ng/mL)	例次	构成比(%)
< 80.0	76.81 ± 18.93	51	19.03
80.0~250.0	147.05 ± 26.85	102	38.06
> 250.0	308.98 ± 95.33	115	42.91

2.2 环孢素血药浓度影响因素分析

单因素分析:根据环孢素血药浓度监测结果分为3组,即浓度低于治疗窗(< 80.0 ng/mL)组,处于治疗窗范围(80.0~250.0 ng/mL)和高于治疗窗(> 250.0 ng/mL)组。根据各影响因素的范围分为不同亚组,分别比较组间差异。结果显示,年龄、用药时长及RBC, Hb, ALT, TBiL, UREA, Cr, RBP, CysC是环孢素血药浓度不达标的影响因素($P < 0.05$)。详见表2。

多因素分析:将单因素分析结果有统计学差异的因素进行多因素分析,结果显示,年龄、Hb、ALT、TBiL是影响血药浓度的主要因素。详见表3。

2.3 JPKD软件预测准确性分析

在监测的268例次血药浓度中,筛选出重复测定环孢素血药浓度66例次。使用JPKD软件,输入患者的基本信息和首次监测结果,计算出患者第2次监测时的理论谷浓度,并与实际所测谷浓度进行对比。结果显示,实测值的血药浓度为(215.2 ± 130.5) ng/mL,软件预测的血药浓度为(190.5 ± 98.1) ng/mL。散点图(图1)提示,软件预测值和实测值之间呈正相关。以实测浓度和预测浓度的平均值作为横坐标,实测浓度和预测浓度的差作为纵坐标,并计算出差值的均值和差值95%的分布范围,即一致性界限(差值的均值 ± 1.96 × 标准差),绘制Bland-Altman图(图2)。在66个数据中,在一致性界限范围(-120.16, 134.81)内的有64例次(96.97%),其余数据都在一致性界限范围内,表明

表2 环孢素血药浓度影响单因素分析结果(%)

Tab. 2 Results of the univariate analysis of factors affecting the cyclosporine blood concentration (%)

影响因素	血药浓度(ng/mL)			P值	影响因素	血药浓度(ng/mL)			P值	
	< 80.0	80.0~250.0	> 250.0			< 80.0	80.0~250.0	> 250.0		
住院天数(d)	≤10	40.9	36.4	22.7	0.068	>175	0	0	0	
	>10	14.4	39.6	46.0		PLT(×10 ⁹ /L)	≤125	19.0	39.0	42.0
性别	男	19.6	43.0	37.4	0.455		>125	33.3	36.1	30.6
	女	22.8	32.4	44.8		ALT(U/L)	<9	17.5	17.5	65.0
年龄(岁)	≤65	20.2	36.6	43.2	<0.0001		9~50	23.4	44.6	32.0
	>65	28.0	60.0	12.0			>50	16.3	53.5	30.2
体质量(kg)	≤60	20.7	37.8	41.5	0.962	AST(U/L)	<15	31.8	34.1	34.1
	>60	21.0	39.5	39.5			15~40	17.0	44.2	38.8
日剂量(mg)	≤200	22.2	34.6	43.2	0.089		>40	21.0	39.5	39.5
	>200	18.9	45.3	35.8		TBiL(μmol/L)	≤23	26.1	43.6	30.3
用药时长(d)	≤10	23.8	29.3	46.9	0.025		>23	2.2	32.6	65.2
	>10	16.7	52.8	30.5		ALB(g/L)	≤40	18.6	37.8	43.6
是否合用	是	8.8	28.0	63.2	0.473		>40	30.8	56.4	12.8
麦考酚酸	否	25.0	42.5	32.5		UREA(mmol/L)	<2.86	11.1	29.6	59.3
WBC	<3.5	19.6	39.9	40.5	0.053		2.86~8.20	25.3	43.4	31.3
(×10 ⁹ /L)	3.5~9.5	26.2	39.3	34.5			>8.20	11.1	33.3	55.6
	>9.5	6.7	20.0	73.3		Cr(μmol/L)	≤53	20.4	46.6	33.0
Neut%	<0.40	27.1	46.9	26.0	0.074		>53	22.1	34.4	43.5
	0.40~0.75	20.5	41.0	38.5		RBP(mg/L)	<25	9.5	52.4	38.1
	>0.75	12.1	24.2	63.7			25~70	26.4	37.8	35.8
RBC	<4.3	20.0	38.9	41.1	0.013		>70	12.1	30.3	57.6
(×10 ¹² /L)	4.3~5.8	66.7	33.3	0		Cys-C(mg/L)	<0.59	45.5	36.3	18.2
	>5.8	0	0	100.0			0.59~1.03	18.2	41.6	40.2
Hb(g/L)	<130	18.7	38.3	43.0	<0.0001		>1.03	22.8	36.0	41.2
	130~175	56.2	43.8	0						

表3 环孢素血药浓度影响多因素分析结果

Tab. 3 Results of the multivariate analysis of factors affecting the cyclosporine blood concentration

影响因素	df	Wals	P值	影响因素	df	Wals	P值
年龄	1	3.579	0.030	TBiL	1	6.179	0.004
用药时长	1	3.876	0.051	UREA	1	1.602	0.205
RBC	1	4.430	0.073	Cr	1	12.772	0.081
Hb	1	7.461	0.007	RBP	1	0.317	0.729
ALT	1	3.524	0.032	CysC	1	2.685	0.071

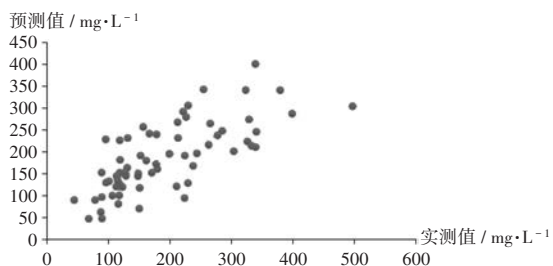


图1 环孢素血药浓度预测值和实测值散点图

Fig. 1 Scatter plot of the predicted and measured cyclosporine blood concentration

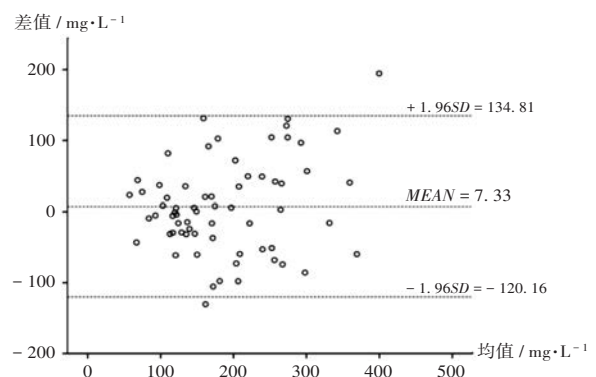


图2 环孢素血药浓度预测值和实测值的Bland - Altman图

Fig. 2 Bland - Altman plot of the predicted and measured cyclosporine blood concentration

JPKD软件预测的谷浓度和实际谷浓度具有一致性。根据 Pearson 双变量分析,预测值与实测值具有相关性($r = 0.53, P < 0.01$)。经计算, WRES < 30% 的有 38 例次,说明 57.58% 的患者使用 JPKD 软件预测情况良好。

2.4 JPKD 软件准确性影响因素分析

根据软件的预测情况,将 66 例次患者分为

WRES \geq 30% (28例次)和WRES $<$ 30% (38例次),对可能影响预测结果的潜在影响因素进行单因素分析。由表4可知,年龄、Cr、ALT是JPKD软件准确性影响的因素($P < 0.05$)。

表4 JPKD软件准确性影响单因素分析结果($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Results of the univariate analysis of factors affecting the accuracy of JPKD software ($\bar{X} \pm s$)

影响因素	WRES \geq 30%	WRES $<$ 30%	P值
年龄(岁)	62.3 \pm 17.3	57.6 \pm 20.4	0.027
Cr($\mu\text{mol/L}$)	116.8 \pm 68.7	80.3 \pm 107.5	0.002
ALT(U/L)	82.6 \pm 120.9	43.1 \pm 50.1	0.039

3 讨论

3.1 肾移植患者环孢素血药浓度影响因素分析

由表1可知,我院肾移植患者环孢素血药浓度达标率为38.06%,与文献[2]报道一致,提示存在用药不合理现象。其中,42.91%的患者的血药浓度高于目标上限,说明部分肾移植患者在给予常规剂量环孢素时血药浓度易超标,增加了不良反应发生的可能性。

单因素分析结果显示,年龄、用药时长、RBC、Hb、ALT、TBiL、UREA、Cr、RBP、CysC是环孢素血药浓度不达标的影响因素。与 > 65 岁患者相比, ≤ 65 岁者血药浓度易高出正常范围(≤ 65 岁的血药浓度均值为203.0 ng/mL, > 65 岁的均值为135.2 ng/mL)。可见,不同年龄患者的血药浓度差异有统计学意义,这可能与本研究所纳入人群的结构有关, ≤ 65 岁的占90.70%, > 65 岁仅占9.30%。王超^[7]的研究同样表明年龄对肾移植患者环孢素血药浓度影响有统计学意义。

环孢素主要经肝脏代谢,仅6%经肾脏排泄,肝功能异常可能致其代谢减慢,造成在体内蓄积而致血药浓度升高;同时,环孢素血药浓度过高对肝脏也会造成损伤,使肝功能受损更严重,从而形成恶性循环^[8-9]。文献^[10-11]报道,肾功能异常也会造成血药浓度升高,肾功能异常患者的高密度脂蛋白和血细胞比容值较低,影响药物结合,导致血中游离的环孢素增加,进而对肾脏造成损害。环孢素广泛分布于血液中,吸收后60%~70%被红细胞摄取,30%结合于血浆蛋白和其他蛋白,肾移植患者短期内促红细胞生长素达不到正常水平。故Hb和RBC减少可能会导致环孢素血药浓度降低。有研究认为,环孢素血药浓度与RBC呈正相关,原因可能为RBC影响环孢素的体内分布^[12]。

多因素Logistic回归分析结果显示,患者年龄、Hb、ALT、TBiL是影响环孢素血药浓度最主要的因素。肾移植患者在使用环孢素时应密切关注年龄、Hb和肝功能。

3.2 JPKD软件预测血药浓度结果分析

采用JPKD软件计算66例次重复测定患者的理论血药浓度,与实测值进行对比。结果实测血药浓度为

(215.2 \pm 100.5) ng/mL,软件预测的血药浓度为(190.5 \pm 92.1) ng/mL。根据散点图提示,软件预测值与实测值呈正相关。据报道,JPKD软件用于预测万古霉素血药浓度时,预测值和实测值呈正相关,与本研究结果一致。由Bland-Altman图可知,66个数据中,95%的数据都在一致性界限范围内,表明JPKD软件预测谷浓度和实际谷浓度具有一致性。Pearson双变量分析结果显示,预测值与实测值具有相关性($r = 0.53, P < 0.01$)。陈晨等^[13]运用JPKD软件预测他克莫司血药浓度的结果显示,预测值与实测值存在一定相关性,但准确度欠佳,认为性别、身高、红细胞比容低、CYP3A5基因及合用药物是影响预测结果的因素。据报道,采用JPKD软件预测万古霉素血药浓度时预测值和实测值具有显著相关性^[4-5,14]。本研究中通过WRES评估JPKD软件的预测能力,其中WRES $<$ 30%的有38例次(57.58%),说明部分患者使用JPKD软件预测情况良好,但仍有部分患者使用JPKD软件预测准确度欠佳。单因素分析结果显示,年龄、Cr、ALT是JPKD软件预测结果的影响因素。进一步分析显示,临床实践中部分高龄患者存在依从性差、服药时间不规律、医护人员采样时间不规范,导致软件预测结果偏差。Cr和ALT水平的变化影响软件的预测能力,推测可能为患者在用药过程中出现了肝功能损伤和肾功能损伤,导致药物在体内蓄积,进而影响软件的预测结果。陆灏迪等^[15]认为,样本抽样时间、ALB水平、Cr、年龄、肝功能等造成JPKD软件预测准确性欠佳,与本研究结果一致。故对于部分患者来说,JPKD软件能较好地预测环孢素的血药浓度。但本研究中纳入样本量较少,还需大样本量数据进行进一步分析。

综上所述,患者年龄、Hb、ALT、TBiL是影响环孢素血药浓度的主要因素。对于部分患者,JPKD软件能较好预测环孢素的血药浓度,可为临床合理用药提供一定参考;但对于用药不规范、用药依从性差、用药过程中出现了肝功能和肾功能损伤的患者,预测结果可能存在偏差。临床实践中,需密切关注此类患者环孢素血药浓度的达标率,保证用药安全有效。

参考文献

- [1] LEMAITRE F, VETHE N T, D'AVOLIO A, et al. Measuring Intracellular Concentrations of Calcineurin Inhibitors: Expert Consensus from the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Expert Panel[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(5): 665-670.
- [2] 符祥俊,黄莉,郭丽,等. 我院异基因造血干细胞移植患者环孢素血药浓度监测情况分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3): 165-167.
- [3] 白延宁,白蓉,黄剑林,等. 再生障碍性贫血患者环孢素A血药浓度监测及其对疗效的影响[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(5): 419-423.