

肾病综合征患者他克莫司的群体药动学研究

凌静, 蒋艳, 邹素兰, 钱卿, 董露露, 胡楠* (常州市第一人民医院/苏州大学附属第三医院药学部, 江苏 常州 213003)

摘要: 目的 应用非线性混合效应模型 NONMEM 考察成人肾病综合征患者他克莫司的群体药动学特征。方法 回顾性收集肾病综合征患者 51 例, 246 个血药浓度监测数据。以其年龄、性别、体质量、他克莫司日剂量、肝肾功能及合并用药等为协变量, 采用具有一级吸收和消除的一室模型拟合数据, 并通过自举法和正态化预测分布误差法对模型进行验证。结果 他克莫司的表观清除率(CL/F)为 $13.9 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, 表观分布容积(V/F)为 382 L, 他克莫司日剂量(DD , $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)、红细胞压积(HCT)、合并使用五酯胶囊对 CL/F 有显著影响。模型评价显示该模型及参数估算值可靠稳定, CL/F 的最终模型为 $CL/F=13.9\times 0.668^{WZ}\times(DD/2)^{0.354}\times(HCT/0.394)^{-0.522}$, 其中合并使用五酯胶囊时 WZ 为 1, 反之为 0。结论 建立的肾病综合征患者口服他克莫司的群体药动学模型能较好地估算患者的群体及个体药动学参数, 可为该药的个体化给药方案设计提供参考。

关键词: 他克莫司; 肾病综合征; 非线性混合效应模型; 群体药动学

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)24-3019-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.24.014

引用本文: 凌静, 蒋艳, 邹素兰, 等. 肾病综合征患者他克莫司的群体药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24): 3019-3024.

Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Patients with Nephrotic Syndrome

LING Jing, JIANG Yan, ZOU Sulan, QIAN Qing, DONG Lulu, HU Nan* (Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Changzhou/The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate a population pharmacokinetics characteristic of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome by using nonlinear mixed effect model NONMEM. **METHODS** Totally 246 trough concentrations were retrospectively collected from 51 patients with nephrotic syndrome who received tacrolimus. Using age, sex, body weight, daily dose of tacrolimus, liver and kidney function and co-therapy medications as covariates, a one-compartment model with first order absorption and elimination was used to analyze the data, and the model was assessed by using bootstrap and normal prediction distribution error. **RESULTS** The tacrolimus of apparent clearance(CL/F) and apparent volume of distribution(V/F) was $13.9 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ and 382 L, respectively. Daily dose of tacrolimus(DD , $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$), hematokrit(HCT) and co-administration of Wuzhi capsule had a significant effect on the CL/F . The model evaluation showed that the model and the estimated parameters were reliable and stable. The final model of CL/F was $CL/F=13.9\times 0.668^{WZ}\times(DD/2)^{0.354}\times(HCT/0.394)^{-0.522}$. When combined with Wuzhi capsule, WZ was 1, whereas was 0. **CONCLUSION** The population pharmacokinetics model of tacrolimus in nephrotic syndrome patients can better estimate population and individual pharmacokinetic parameters, which can provide relevant reference of individualized dosing regimen of tacrolimus.

KEYWORDS: tacrolimus; nephrotic syndrome; nonlinear mixed effect model; population pharmacokinetics

肾病综合征是一组原发于肾小球的具有大量蛋白尿、低蛋白血症、伴有或不伴有高脂血症的临床综合征^[1]。目前糖皮质激素是治疗肾病综合征的一线用药, 但对于激素抵抗及激素耐受型患者, 免疫抑制药为推荐治疗药物^[2]。他克莫司是常用的钙调磷酸酶抑制剂, 通过抑制 T 淋巴细胞的活化增殖发挥免疫抑制效应, 1990 年开始应用于原发

性肾病综合征的治疗^[1]。然而, 他克莫司具有口服生物利用度不稳定, 血浆蛋白结合率高, 治疗范围窄, 药动学个体差异大和血药浓度影响因素多等特点^[3], 临床应用时需要进行治疗药物监测和个体化给药, 以提高患者的治疗效果及减少不良反应^[4]。

群体药动学结合最大后验贝叶斯估算是制定个体化给药方案的重要方法, 目前他克莫司的群

基金项目: 常州市第二十六批科技计划(应用基础研究指导性)项目(CJ20189008); 常州市医院药学科专项指导性项目(2016406); 常州市卫生健康育苗人才培养工程资助(2020-233)

作者简介: 凌静, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0519)68870870 E-mail: lingjing198888@126.com *通信作者: 胡楠, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0519)68870870 E-mail: hn_324@163.com

体药动学研究多集中在肝肾移植等器官移植领域, 肾病综合征患者口服他克莫司人群的群体药动学研究相对较少^[5-9], 且多为儿童患者^[6-9], 仅 1 篇成人报道^[5]。成人肾病综合征与器官移植及儿童肾病综合征患者由于生理病理特征等差异, 其药动学参数及影响因素也存在差异, 因此本研究通过建立成人肾病综合征患者他克莫司的群体药动学模型, 考察其群体药动学特征, 筛选影响其药动学的相关因素, 为肾病综合征患者他克莫司的个体化给药奠定基础。由于本研究收集的血液浓度数据是基于临床回顾性研究的稀疏数据, 均为稳态下的谷浓度, 难以计算结构复杂的模型, 因此采用一级吸收及消除的一室模型进行建模分析。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究经常州市第一人民医院伦理委员会批准。回顾性收集 2016 年 3 月—2019 年 2 月于常州市第一人民医院确诊肾病综合征接受他克莫司治疗并进行血药浓度监测的患者资料。纳入标准:

①年龄 ≥ 18 岁; ②经肾穿刺活检术后诊断为肾病综合征患者; ③进行血药浓度监测。排除标准: ①依从性不佳的患者; ②他克莫司血药浓度低于最低检测限者或高于最高检测限者; ③胃肠道疾病患者; ④病史资料不全者。本研究去除个人标识, 保护个人隐私。

1.2 给药方案

所有患者均采用他克莫司治疗: 他克莫司(商品名: 普乐可复, 阿斯泰来制药有限公司, 国药准字 J20150102, 规格: 1 mg; 国药准字 J20150101, 规格: 0.5 mg)。起始剂量为 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 一般分 2 次(早、晚)空腹口服, 1 周后清晨空腹采血进行血药浓度监测, 其目标谷浓度范围 $5\sim 10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 根据患者的血药浓度结果、临床疗效及不良反应调整给药剂量, 治疗 6 个月后, 临床疗效佳者可酌情降低他克莫司的谷浓度目标值。

1.3 血药浓度监测方法

所有患者于连续服用他克莫司同一剂量 7 d, 血药浓度达到稳态后, 于下次服药前 30 min 内(谷浓度)采集静脉血 2 mL 置于乙二胺四乙酸管抗凝, 采用均相酶放大免疫法以 Syva Viva-E 型药物浓度分析仪(德国 Siemens)测定他克莫司的血药浓度。

定量范围为 $2.0\sim 30.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 日内精密度 $<10\%$, 日间精密度 $<20\%$ 。

1.4 数据收集

收集患者的年龄、性别、体质量、身高、他克莫司的给药方案、肝肾功能及合并使用五酯胶囊、地尔硫草、二氢吡啶类降压药及糖皮质激素等。其中肾小球滤过率采用 CKD-EPI-Cr 公式估算^[10], 合并用甲泼尼龙、泼尼松的日剂量, 按 5 mg 泼尼松对应 4 mg 甲泼尼龙换算。

2 群体药动学模型的建立

2.1 基础药动学模型

采用非线性混合效应模型软件 NONMEM 进行群体药动学分析, 建模中算法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, 由于数据均为稳态谷浓度, 无吸收相的信息, 因此参照文献将吸收速率常数 K_a 固定为 4.5 h^{-1} ^[5,11], 采用一级吸收和消除的一室模型进行拟合, 估算表观清除率(CL/F)、表观分布容积(V/F)等药动学参数。个体间变异采用指数模型, 残差变异采用指数、加合和混合模型拟合, 取目标函数值(objective function value, OFV)值最小的模型。

2.2 固定效应模型

考察的协变量包括患者的体质量、年龄、他克莫司日剂量、血常规、肝肾功能、合并用药、泼尼松日剂量等。合并用药中考察使用率 $>5\%$ 的药物。由于本研究收集的均为谷浓度, 故仅对 CL/F 进行协变量考察。使用前向纳入初步筛选协变量: 设定显著性水平为 0.05, 若加入某个协变量因素后, OFV 的改变 >3.84 (自由度为 1), 将该因素加入模型, 反之剔除; 反复该过程直至 OFV 无显著改变, 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 0.01, 逐一剔除各影响因素, 若 OFV 的改变 >6.63 , 视该因素有显著性意义, 模型中予以保留, 反之剔除。连续型协变量的考察采用线性或指数模型, 分类协变量的考察采用比例模型。

2.3 模型验证

采用自举法(Bootstrap)和正态化预测分布误差(normalized predictive distribution error, NPDE)对最终模型进行评估, 其中自举法通过 1 000 次有放回的重复抽样及统计学检验考察模型的稳定性, NPDE 通过蒙特卡洛模拟产生 2 000 套数据集,

用作图和统计学方法考察标准化预测误差的分布,考察模型的预测性能。

2.4 模型应用

根据最终模型对给药方案进行模拟,采用蒙特卡洛模拟 1 000 次,观察模拟浓度是否在目标浓度范围(5~10 ng·mL⁻¹)内。

3 结果

3.1 患者的数据特征

本研究共纳入 51 例肾病综合征患者 246 个浓度点进行分析。患者的人口统计学、实验室检测指标与合并用药情况见表 1。

表 1 患者的基本资料

Tab. 1 Characteristics of patients

项目	结果	中位数(范围)
患者数(男/女)/例	32/19	-
样本数/个	246	-
年龄/岁	48.66±14.16	50(20~86)
体质量/kg	68.10±11.09	65(46~100)
日剂量/mg·d ⁻¹	2.25±0.86	2.00(0.50~4.00)
血药浓度/ng·mL ⁻¹	5.74±2.52	5.40(2.00~14.90)
血红蛋白/mmol·L ⁻¹	129.36±18.75	129.00(70.00~185.00)
红细胞压积/%	0.39±0.05	0.39(0.23~0.56)
谷丙转氨酶/U·L ⁻¹	16.96±9.55	15.00(5.00~69.00)
谷草转氨酶/U·L ⁻¹	16.98±6.56	16.00(7.00~53.00)
白蛋白/g·L ⁻¹	33.14±8.33	34.55(11.00~57.40)
总胆红素/μmol·L ⁻¹	6.97±3.12	6.60(1.70~23.10)
尿素氮/mmol·L ⁻¹	6.71±2.71	5.97(2.50~17.28)
肌酐/μmol·L ⁻¹	79.11±26.64	73.00(34.00~186.00)
尿酸/μmol·L ⁻¹	375.69±93.86	379.10(102.80~624.70)
肾小球滤过率/ mL·min ⁻¹	94.48±24.25	99.77(25.68~138.19)
合并用药患者数(样 本数)/例(个)		
五酯胶囊	19(76)	-
地尔硫草	3(14)	-
二氢吡啶类	18(101)	-
泼尼松	43(212)	-
泼尼松剂量/mg	15.34±11.21	12.5(0.00~50.00)

3.2 群体药动学模型分析

基础模型中,残差变异指数模型的 OFV 值为 691.318 优于加法(713.903)和混合模型(691.109),且混合模型中加法残差估算精度不佳(284.4%),故选择指数模型。前向纳入和后向剔除结果显示合并使用五酯胶囊,他克莫司日剂量及红细胞压积

对他克莫司的 CL/F 有显著影响。最终模型见公式(1)和(2)。

$$CL/F = 13.9 \times 0.668^{WZ} \times \left(\frac{DD}{2}\right)^{0.354} \times \left(\frac{HCT}{0.394}\right)^{-0.522} \quad (1)$$

$$V/F = 382 \text{ (L)} \quad (2)$$

式中 WZ 当合并使用五酯胶囊时为 1,反之为 0; DD 为他克莫司日剂量, HCT 为红细胞压积。其他参数估算值见表 2。

从最终模型的拟合优度图可见实测值对群体预测值、实测值对个体预测值较均匀地分布在趋势线两侧,条件权重残差均匀分布在零位线上下,且其值多介于±2 之间,表明模型拟合的较为理想,见图 1。

表 2 最终模型及自举法参数估算值

Tab. 2 Population pharmacokinetics parameter estimates from the final model and bootstrap

参数	最终模型		自举法		相对偏差/%
	估算值	相对标准差/%	中位数	95%置信区间	
$CL/F/L \cdot h^{-1}$	13.9	7.2	13.7	11.4~15.7	-1.44
$V/F/L$	382	25	387	194~630	1.31
协变量对 CL/F 的影响					
合并使用五酯 胶囊	0.668	5.0	0.675	0.614~0.790	0.97
他克莫司日剂量	0.354	23.4	0.348	0.187~0.555	-1.69
红细胞压积	-0.522	39.3	-0.516	-0.967~-0.100	-1.15
CL/F 个体间变异/%	30.61	28.5	29.66	19.05~38.98	-3.09
残差变异/%	31.18	18.1	30.65	25.96~36.88	-1.70

3.3 群体药动学模型验证

1 000 次自举法成功拟合 1 000 次,稳健率 100%,且估算值与最终模型参数值的相关偏差均<4%,见表 2。NPDE 验证结果见图 2,其中分位数图和 NPDE 分布图显示 NPDE 符合正态分布, NPDE 对时间和群体预测值的散点大部分均匀地分布在 X 轴的两侧,95%的点分布在±1.96 区间内。NPDE 均值为-0.037 7,方差为 0.976,统计学检验显示 t 检验 $P=0.551$, Fisher 方差检验 $P=0.814$, Shapiro-Wilks 正态分布检验 $P=0.103$,整体校正检验 $P=0.308$,各 P 值均>0.05,提示 NPDE 方差齐性且服从正态分布。上述结果表明模型参数的估算结果稳定可靠,具有较好的预测性能。

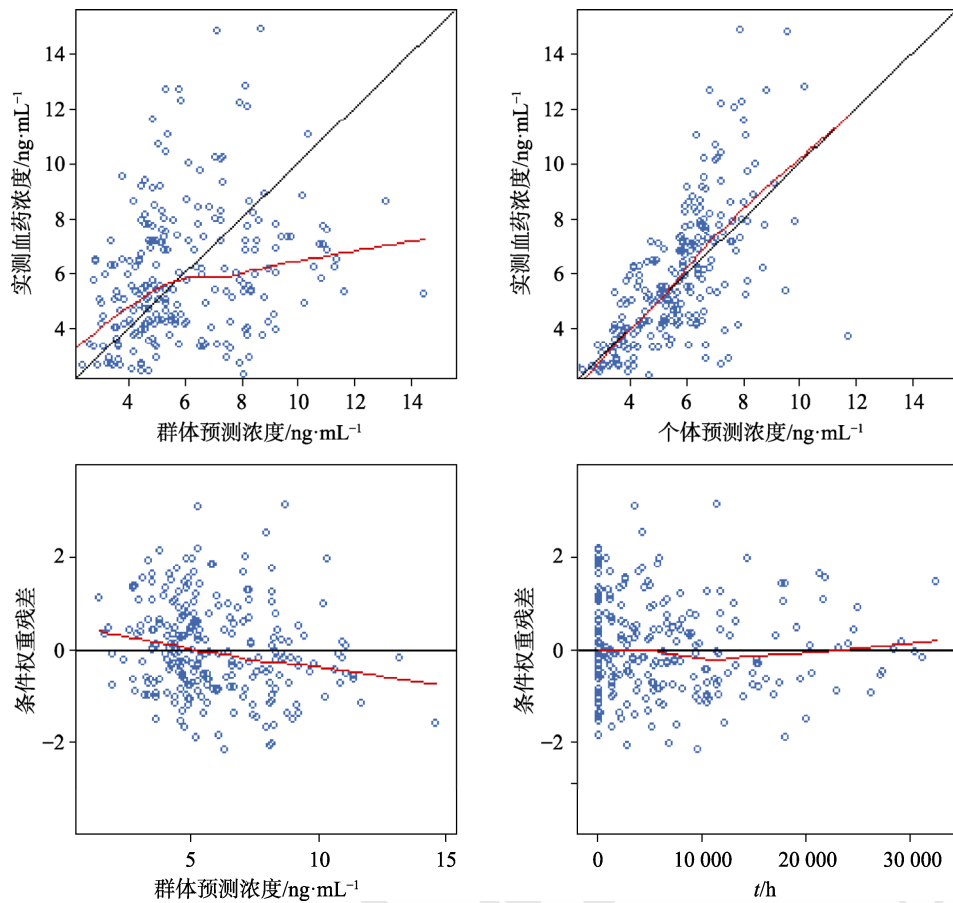


图 1 最终模型的拟合优度图

Fig. 1 Goodness plots of the final model

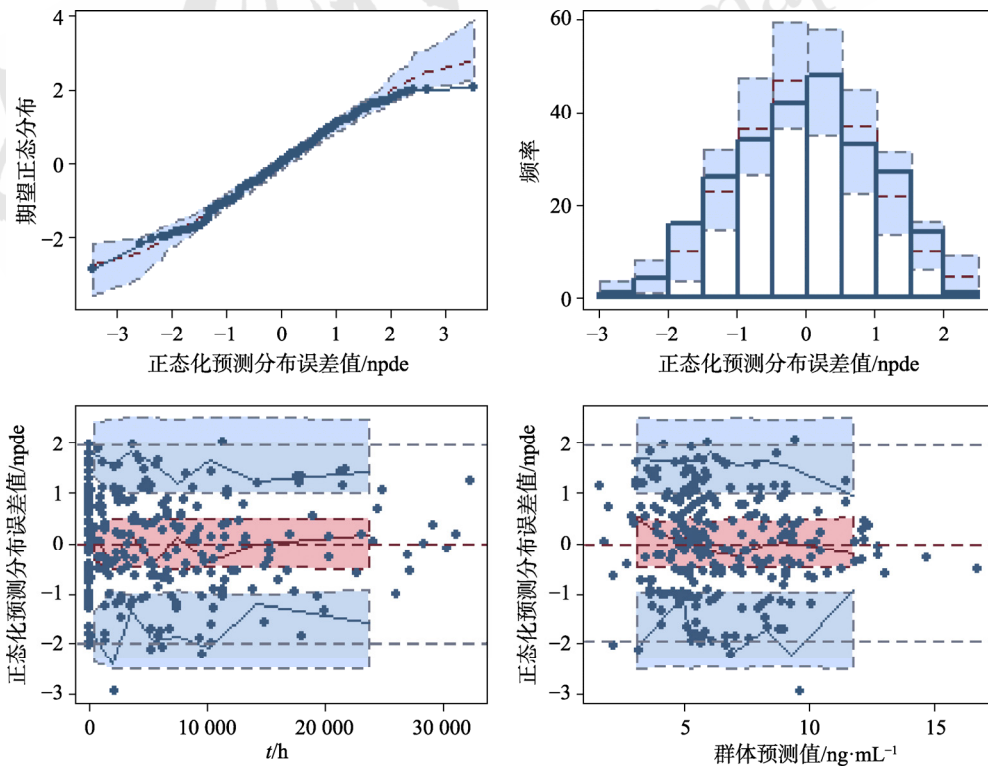


图 2 最终模型正态化预测分布误差检验图

Fig. 2 Normalized predictive distribution error test plots of the final model

3.4 模型的应用

根据日常剂量将患者分为 0.5 mg q12h, 早 0.5 mg 晚 1 mg, 1 mg q12h, 早 1 mg 晚 1.5 mg, 1.5 mg q12h, 早 1.5 mg 晚 2 mg, 2 mg q12h 共 7 组, 红细胞压积设定为中位数值 0.394, 他克莫司的血药浓度目标值为 5~10 ng·mL⁻¹[12]。利用蒙特卡罗模拟是否合用五酯胶囊情况下他克莫司的血药浓度, 结果见表 3。

表 3 模拟不同给药方案他克莫司的血药浓度

Tab. 3 Simulation of tacrolimus concentration based on different dosing regimens ng·mL⁻¹

合并用药	给药方案						
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
使用五酯胶囊	4.34	6.07	7.09	8.36	9.11	10.31	10.86
不使用五酯胶囊	3.03	4.16	4.62	5.46	6.08	6.82	7.20

注: ①-0.5 mg q12h; ②-早 0.5 mg 晚 1 mg; ③-1 mg q12h; ④-早 1 mg 晚 1.5 mg; ⑤-1.5 mg q12h; ⑥-早 1.5 mg 晚 2 mg; ⑦-2 mg q12h。
Note: ①-0.5 mg q12h; ②-0.5 mg qm 1 mg qn; ③-1 mg q12h; ④-1 mg qm 1.5 mg qn; ⑤-1.5 mg q12h; ⑥-1.5 mg qm 2 mg qn; ⑦-2 mg q12h.

4 讨论

他克莫司在肾病综合征患者中的疗效显著, 能够显著改善患者的肾功能, 安全性和耐受性均较好。但该药治疗窗窄, 药动学个体差异大, 需要个体化给药。目前关于他克莫司的群体药动学研究多为移植患者, 对于肾病综合征患者, 多为儿童群体, 有研究发现肾病综合征患儿的 CL/F 较肾移植患者低^[6,9], 也有研究结果显示其 CL/F 与肾移植患者一致^[7-8]; 而成人仅有 1 篇报道^[5], 因此有必要对成人肾病综合征患者他克莫司的群体药动学进行研究。本研究显示他克莫司的 CL/F 为 13.9 L·h⁻¹, 与 Lu 等^[5]的研究结果 CL/F 为 13.4 L·h⁻¹ 一致, 均低于肾移植患者^[11,13]。

五酯胶囊是南五味子乙醇提取物制成的具有保肝作用的中药制剂, 有效成分为五味子木脂素类成分, 研究发现其与他克莫司联合应用时可抑制 $CYP3A4/5$ 酶活性和 P 糖蛋白转运, 从而抑制他克莫司的代谢和外排, 提高他克莫司的血药浓度和生物利用度^[14]。目前, 临床上也通过合并使用五酯胶囊提高他克莫司的浓度, 以减少他克莫司的用药剂量, 降低不良反应及药品费用^[15]。本研究显示合并使用五酯胶囊可以降低他克莫司的清除率, 这与 Lu 等^[5]的研究一致, 合并使用五酯胶囊的 CL/F 较未合并使用时低 33.2%。另外, 杨燕^[16]的研究显示五酯胶囊对他克莫司增效作用与

$CYP3A5$ 基因多态性相关, 但基于本研究为回顾性研究, 未能对基因多态性进行分析, 后续研究有待进一步考察。此外, 本研究还对合并使用地尔硫卓进行了考察, 并未发现有显著影响, 可能是使用比例较低所致。

他克莫司在血液中主要与红细胞结合, 有研究显示红细胞压积是影响药动学参数的重要因素^[17-18], 红细胞压积越低, 未结合红细胞的游离他克莫司越多, 药物的清除增加, CL/F 也相应增加。本研究在经过协变量筛选后, 发现红细胞压积是影响他克莫司 CL/F 的重要因素, 随着红细胞压积水平增加, 他克莫司的 CL/F 降低。

鉴于本研究为回顾性研究, 存在一定局限性, 单中心纳入的样本量有限, 所建模型的外推性有待进一步考察。此外, 研究显示 $CYP3A5$ 基因多态性对他克莫司的药动学有影响^[5,11], 在后续研究中将进一步考察基因多态性的影响。

综上所述, 本研究对成人肾病综合征患者他克莫司的群体药动学特征进行了考察, 表明红细胞压积、他克莫司日剂量及合并使用五酯胶囊是影响他克莫司药动学的重要因素, 并模拟了不同给药方案及不同合并用药情况下他克莫司的谷浓度, 为该药的个体化给药方案制定奠定基础。

REFERENCES

- [1] SHAO B, LIU G F, JIA H Y et al. Medication management in the treatment of tacrolimus in nephrotic syndrome [J]. Her Med(医药导报), 2015, 34(10): 1387-1389.
- [2] CHEN W, YU X Q. Expert consensus on the immunosuppressive therapy in the treatment of nephrotic syndrome in Chinese adults [J]. Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志), 2014, 30(6): 467-474.
- [3] VENKATARAMANAN R, SWAMINATHAN A, PRASAD T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus [J]. Clin Pharmacokinet, 1995, 29(6): 404-430.
- [4] GU J, ZHANG C Y, LI Y Z. Advance in therapeutic drug monitoring of tacrolimus [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2007, 42(1): 6-9.
- [5] LU T, ZHU X, XU S S, et al. Dosage optimization based on population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Chinese patients with nephrotic syndrome [J]. Pharm Res, 2019, 36(3): 45.
- [6] HUANG L F, ZHAO C Y, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetic study of tacrolimus in pediatric patients with primary nephrotic syndrome [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2018, 53(2): 263-270.
- [7] HE Y L, MO X L, WU D Y, et al. Analyzing influence factors of Tacrolimus concentration in population of pediatric nephrotic syndrome [J]. Pharm Today(今日药学), 2016, 26(1):

46-50.

- [8] WANG X Q, HAN Y, CHEN C Y, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of tacrolimus in pediatric patients with nephrotic syndrome [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(3): 125-134.
- [9] WANG D D, LU J M, LI Q, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome and a summary of other pediatric disease models [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 4023-4031.
- [10] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [11] ZHANG H J, LI D Y, ZHU H J, et al. Tacrolimus population pharmacokinetics according to *CYP3A5* genotype and clinical factors in Chinese adult kidney transplant recipients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(4): 425-432.
- [12] LAN S, YE D M, MO G Y. Investigation on the relationship between tacrolimus blood concentration and clinical efficacy in treatment of nephrotic syndrome patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2013, 30(8): 896-900.
- [13] ZHANG G M, LI L, CHEN W Q, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant patients [J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2008, 43(7): 695-701.
- [14] QIN X L, CHEN X, ZHONG G P, et al. Effect of tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) and the potential roles of *CYP3A* and *P-gp* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 766-772.
- [15] MI L, WEI H, CHEN W S, et al. Interaction of Wuzhi capsule and tacrolimus [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2016, 33(4): 399-403.
- [16] 杨燕. *CYP3A4*、*CYP3A5*、*MDR1* 和 *PXR* 基因多态性与五酯胶囊对他克莫司增效作用的相关性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [17] BERGMANN T K, HENNIG S, BARRACLOUGH K A, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant patients: Impact of *CYP3A5* genotype on starting dose [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(1): 62-70.
- [18] GOLUBOVIC B, VUCICEVIC K, RADIVOJEVIC D, et al. Total plasma protein effect on tacrolimus elimination in kidney transplant patients-population pharmacokinetic approach [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 52: 34-40.

收稿日期: 2019-12-05
(本文责编: 沈倩)