

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

陈晨, 周强, 张晏洁, 邹秉杰, 黄晓晖*, 芮建中, 周国华(南京大学医学院附属金陵医院临床药学科, 南京 210002)

摘要:目的 评估个体化给药辅助决策系统 Java PK® for Desktop(JPKD)在肾移植患者中预测他克莫司血药浓度的准确性, 并分析预测准确性的影响因素。方法 采用回顾性调查分析方法, 收集南京大学医学院附属金陵医院 2019 年 9 月—2020 年 1 月肾移植术后使用他克莫司抗排斥治疗的病例, 使用 JPKD 预测他克莫司剂量调整后的血药谷浓度, 计算实测浓度与预测浓度之间的绝对权重偏差和相对预测误差, 评估 JPKD 的预测能力。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选 JPKD 预测准确性的影响因素。结果 共收集 31 例患者 101 例次血药浓度数据, 他克莫司血药浓度平均预测值为 $(6.91 \pm 2.65) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.39 \sim 15.18 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 平均实测值为 $(8.99 \pm 4.13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.70 \sim 22.00 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 平均绝对权重偏差为 28.46%, 平均相对预测误差为 -15.87%。预测值的绝对权重偏差 <30% 的占 57.14%。单因素分析显示性别、身高、红细胞比容、CYP3A5 基因型、合并使用泊沙康唑与预测结果不准确有关。多因素 Logistic 回归分析显示 CYP3A5 基因型、合并使用泊沙康唑是预测不准确的主要危险因素。结论 JPKD 系统对他克莫司的血药浓度具有一定的预测能力, 在临床应用时需与 CYP3A5 基因型和合并用药相结合来制定个体化给药方案。

关键词: 他克莫司; 个体化给药; JPKD; 血药浓度; 预测

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)02-0235-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.016

引用本文: 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]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 235-239.

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

CHEN Chen, ZHOU Qiang, ZHANG Yanjie, ZOU Bingjie, HUANG Xiaohui*, RUI Jianzhong, ZHOU Guohua
(Department of Clinical Pharmacy, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the accuracy of Java PK® for Desktop(JPKD) in predicting the blood concentrations of tacrolimus in patients after renal transplantation and to analyze the factors affecting the accuracy of the prediction. **METHODS** A retrospective analysis method was used. Data of patients using tacrolimus to anti-rejection therapy after renal transplantation from September 2019 to January 2020 in Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine were collected. The absolute weight deviation and relative prediction error between the measured concentration and the predicted concentration were calculated by using JPKD to predict tacrolimus dose-adjusted plasma grain concentration, and the prediction ability of JPKD was evaluated. The univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to screen the influence factors of JPKD prediction accuracy. **RESULTS** A total of 101 patients' blood concentration data were collected from 31 patients. The average predicted concentration of tacrolimus was $(6.91 \pm 2.65) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.39 \sim 15.18 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), and the average measured concentration was $(8.99 \pm 4.13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.70 \sim 22.00 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), with an average absolute weight deviation of 28.46% and an average relative prediction error of -15.87%. The absolute weight deviation of prediction results <30% accounts for 57.14%. Univariate Logistics regression analysis showed that gender, height, hematocrit, CYP3A5 genotype, and the combined use of posaconazole were associated with inaccurate prediction results. Multivariate Logistics regression analysis showed that the CYP3A5 genotype and the combined use of posaconazole were the main risk factors for inaccurate prediction. **CONCLUSION** JPKD system has a certain predictive ability for blood concentration of tacrolimus. In clinical application, it is necessary to combine JPKD system with the CYP3A5 genotype and the combined medication to develop an individualized drug therapy plan.

KEYWORDS: tacrolimus; individual drug therapy; JPKD; blood concentration; prediction

他克莫司是一种从土壤真菌的发酵液中分离得到的大环内酯类抗菌药物, 属于钙调磷酸酶抑

制剂, 临床上将其用于肝、肾移植术后抗排斥反应的一线用药。但他克莫司的治疗窗窄, 药动学

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20180292)

作者简介: 陈晨, 女, 硕士, 主管药师

E-mail: yzdxcc@163.com

*通信作者: 黄晓晖, 女, 主管药师

E-mail: 9659510@qq.com

个体差异大,给予同样剂量的他克莫司会出现不同的血药浓度。对于器官移植患者,血药浓度过低易发生移植物的排斥反应,血药浓度过高则易发生毒性反应。因此,国内外发布多部他克莫司的临床用药指南均推荐进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)^[1-4]。2019年的他克莫司个体化 TDM 共识提出,基于群体药动学模型(population pharmacokinetics, PPK)给药有利于进一步提高血药浓度的达标率,建议根据药物的药动学和药效学参数建立个体化给药模型来预测他克莫司的剂量^[5]。

已有多项研究报告,根据 PPK 模型结合贝叶斯(Bayesian)反馈法,可更精准地预测他克莫司血药浓度和给药剂量^[6-8]。为便于应用 PPK 模型来预测他克莫司剂量,一些可用于他克莫司药动学参数模拟与剂量预测的软件或在线平台被开发出来^[9-10],如台湾高雄医科大学开发的 Java PK[®] for Desktop(JPKD)、北京大学的卢炜教授科研组研发的“C-TDM”(http://www.Swrain.net/register.html)和法国利摩日大学的免疫抑制剂个体化用药系统(https://pharmaco.chu-limoges.fr/)等。其中,JPKD 因功能齐全、适用药物品种多、不收费等优势而成为国内广泛使用的个体化给药辅助系统。但该系统对于不同类型患者的他克莫司药动学参数预测会存在一定的差异,在肾移植患者中血药浓度预测准确性研究不多,影响其预测准确性的因素尚不明确,这使该系统在临床应用时存在一定的困难。

本研究以服用他克莫司的肾移植患者为对象,使用 JPKD 软件预测他克莫司剂量调整后的血药谷浓度,比较实测浓度与预测浓度之间的差异,评估其血药浓度预测准确性,同时分析影响 JPKD 预测肾移植患者他克莫司血药浓度准确性的因素,以期为临床应用 JPKD 软件辅助他克莫司在肾移植患者中合理使用提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2019 年 9 月—2020 年 1 月在南京大学医学院附属金陵医院肾移植中心住院的患者,筛选出肾移植术后使用他克莫司的患者。收集患者年龄、性别、身高、体质量、肝肾功能、血常规、他克莫司代谢相关 CYP3A5 基因型以及合并用药等信息。

病例纳入标准:①住院期间使用他克莫司并至少进行 1 次剂量调整;②剂量调整前后均进行血药浓度监测;③服药时间固定且准确记录,采血方法正确,采血时间准确记录。排除和剔除标准:①未规律服用他克莫司者,包括反复停用、经常漏服等;②住院期间未进行剂量调整或血药浓度监测者;③采血方法不正确或采血时间不明确者;④身高、体质量、肝肾功能、血常规、合并用药等信息收集不全者。

1.2 血药浓度监测方法

所有患者均在他克莫司至少给药 3 次后的下次服药前 30 min 采集 2 mL 静脉血,置于 EDTA 抗凝管中保存待测。取他克莫司质控样本或待测血样彻底颠倒混匀,吸取 200 μ L 置于 1.5 mL 的 EP 管中,再加入 200 μ L 处理液,置涡旋混合器上混匀,13 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 5 min,取适量上清,进行血药浓度测定。

使用 ARCHITECT i1000SR 血药浓度分析仪(美国雅培公司),采用化学发光微粒子免疫检测法(chemiluminescent microparticle immunoAssay, CMIA)测定他克莫司血药浓度,使用雅培公司的检测试剂、定标试剂和全血质控品。严格遵守试验操作规范,进行检测方法的质量控制,定量范围为 0.0~30.0 $\mu g \cdot L^{-1}$ 。

1.3 JPKD 使用步骤

下载并安装 JPKD 软件,选择他克莫司,在“Input”栏里依次输入红细胞比容(%)、血浆白蛋白($g \cdot dL^{-1}$)、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)、患者已知的血药浓度(C_s , $\mu g \cdot L^{-1}$)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”栏生成该患者的表观清除率(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。

1.4 统计学方法

按公式计算绝对权重偏差和相对预测误差,绝对权重偏差用于评价预测效能的精密度,相对预测误差用于评价预测效能的准确度。绝对权重偏差(%)=(|预测浓度-实测浓度|/实测浓度)×100%;相对预测误差(%)=[(预测浓度-实测浓度)/实测浓度]×100%。当绝对权重偏差<30%时,认为预测效果良好^[11]。采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 、中位数(四分位

数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示;正态分布组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布组间比较采用秩和检验;计数资料采用例数(n)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对可能影响 JPKD 预测准确性的各个变量进行单因素和多因素 Logistic 回归分析,计算其比值比(OR)及 95%置信区间。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

患者基本信息见表 1。本研究共收集 31 例患者 101 例次他克莫司血药浓度监测数据,其中男性 22 例,共 69 例次血药浓度监测数据;女性 9 例,共 32 例次血药浓度监测数据。24 例患者有他克莫司代谢相关 *CYP3A5* 基因型信息;合并使用五酯胶囊、地尔硫草和泊沙康唑的分别有 2 例、2 例和 14 例。

表 1 患者基本情况

Tab. 1 Basic characteristics of patients

项目	$\bar{x} \pm s$	M	Q_L	Q_U
年龄/岁	39.82±12.63	43.00	30.00	50.00
身高/cm	167.13±8.59	168.00	162.00	173.00
体质量/kg	62.82±10.38	62.40	56.90	68.50
BMI/kg·m ⁻²	22.43±3.08	22.00	19.85	24.25
SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	238.01±204.17	176.80	111.65	278.05
ALB/g·L ⁻¹	38.88±4.60	40.00	34.80	41.75
AST/U·L ⁻¹	17.88±8.18	16.00	13.00	21.00
ALT/U·L ⁻¹	21.64±18.21	17.00	11.00	24.00
HCT/L·L ⁻¹	0.299±0.064	0.281	0.252	0.339

注: BMI-体质量指数; SCr-血肌酐; ALB-白蛋白; AST-谷草转氨酶; ALT-谷丙转氨酶; HCT-红细胞比容。

Note: BMI-body mass index; SCr-serum creatinine; ALB-albumin; AST-aspartate aminotransferase; ALT-alanine aminotransferase; HCT-hematocrit.

2.2 JPKD 血药浓度的预测值与实测值的关系

31 例患者他克莫司剂量调整后进行了 70 例次血药浓度监测,平均实测值为 $(8.99 \pm 4.13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.70 \sim 22.00 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),用 JPKD 进行估算的平均预测值为 $(6.91 \pm 2.65) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($2.39 \sim 15.18 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),平均绝对权重偏差和相对预测误差分别为 28.46%和 -15.87%,绝对权重偏差 $<30\%$ 的有 40 例次(占 57.14%)。用 Pearson 检验和回归方程分析预测值和实测值的相关性,线性方程为 $Y=0.379X+3.503(r^2=0.348, P<0.01)$,结果显示预测值和实测值之间存在一定相关性,但 JPKD 预测的准确度欠佳。结果见图 1。

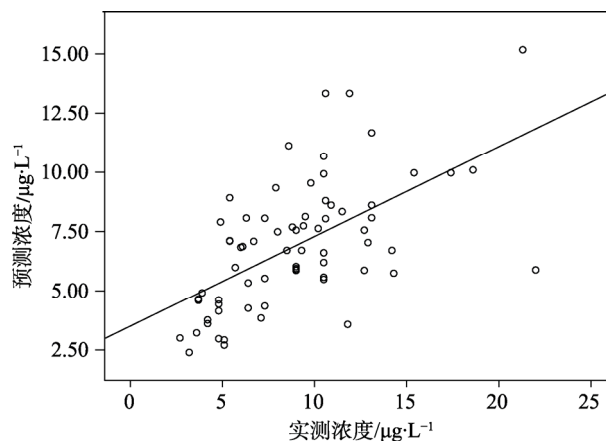


图 1 JPKD 预测值与实测值散点图

Fig. 1 Scatter plot of predicted and measured concentration for JPKD

2.3 JPKD 预测准确性的影响因素分析

因 JPKD 预测的准确性不是十分理想,需进一步分析其影响因素。根据绝对权重偏差将 70 例次血药浓度监测数据分为预测准确组(绝对权重偏差 $<30\%$)和预测不准确组(绝对权重偏差 $\geq 30\%$)。对可能影响 JPKD 预测准确性的 17 个因素进行单因素初步筛选, $P<0.05$ 说明差异有统计学意义,结果显示性别、身高、红细胞比容低、*CYP3A5* 基因型以及是否合并使用泊沙康唑对 JPKD 预测的准确性有显著影响,结果见表 2。他克莫司剂量调整前、后的用药天数越长,血药浓度越接近于稳态,预测结果相对越准确。而年龄、体质量、体质量指数、血肌酐、白蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、日剂量、合并使用五酯胶囊和地尔硫草与预测结果的准确性无明显相关性($P>0.2$)。将单因素分析 $P \leq 0.2$ 的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 *CYP3A5* 基因型、合并使用泊沙康唑是预测不准确的主要影响因素。

2.4 JPKD 系统临床应用案例分析

案例 1: 患者,男,63 岁,身高 180 cm,体质量 77.5 kg, *CYP3A5* $1/1$ 。因“肾移植术后 2 年、血肌酐升高半年余”于 2019 年 9 月 23 日入院。入院查血肌酐 $541.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,24 h 尿蛋白定量 1.39 g,移植肾超声提示移植肾肾内动脉阻力指数稍高,移植肾穿刺活检术提示移植肾急性混合性排斥反应,胸部 CT 提示肺部炎症。医师予患者醋酸泼尼松、他克莫司和吗替麦考酚酯免疫抑制治疗。他克莫司 1 mg q12 h 服用 3 d 后监测血药浓度为 $1.6 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者肾移植术后 2 年,建议将他克莫司血药浓度维持在 $4 \sim 8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。与医师讨论,

表 2 影响 JPKD 预测准确性的单因素和多因素分析

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis affecting the accuracy of JPKD prediction

影响因素	预测准确组(<i>n</i> =40)	预测不准确组(<i>n</i> =30)	单因素分析 <i>P</i> 值	多因素分析		
				OR 值	95%置信区间	<i>P</i> 值
性别/男	31	16	0.034	1.247	0.243~6.402	0.791
年龄/岁	41.5	43(26, 48)	0.785	—	—	—
体质量/kg	63.51±10.65	61.74±10.86	0.497	—	—	—
身高/cm	170.00(162.75, 175.00)	165.00(162.00, 169.00)	0.009	1.014	0.926~1.110	0.766
BMI/kg·m ⁻²	21.10(19.70, 24.30)	22.10(20.28, 24.50)	0.396	—	—	—
SCr/μmol·L ⁻¹	171.50(109.53, 291.30)	179.10(134.68, 290.60)	0.643	—	—	—
ALB/g·L ⁻¹	39.51±4.37	38.29±4.73	0.271	—	—	—
AST/U·L ⁻¹	16.00(13.00, 21.75)	16.00(14.00, 22.00)	0.528	—	—	—
ALT/U·L ⁻¹	16.50(10.25, 26.75)	18.00(9.00, 23.00)	0.817	—	—	—
HCT/L·L ⁻¹	0.306(0.252, 0.343)	0.265(0.240, 0.291)	0.024	0.001	0.000~1.471	0.322
日剂量/mg	3.00(2.00, 4.00)	2.00(2.00, 4.00)	0.559	—	—	—
剂量调整前用药天数/d	5.00(3.00, 6.75)	3.50(2.00, 5.00)	0.094	0.895	0.787~1.019	0.093
剂量调整后用药天数/d	4.00(2.00, 5.00)	3.00(2.00, 5.00)	0.166	0.965	0.846~1.101	0.597
CYP3A5/例	—	—	0.004	—	—	0.023
*I/*I	2	0	—	0.000	—	—
*I/*3	16	5	—	0.353	0.038~3.306	—
*3/*3	14	23	—	2.554	0.379~17.184	—
合并用药/例						
五酯胶囊	4	2	0.625	—	—	—
地尔硫草	3	1	0.461	—	—	—
泊沙康唑	19	23	0.014	4.300	1.103~16.755	0.036

患者 CYP3A5 基因型为 *I/*I 型, 未合并使用泊沙康唑, 考虑到在抗排斥治疗的前提下尽可能降低发生感染的风险, 药师建议他克莫司调整给药方案为 3 mg q12 h, 采用 JPKD 系统预测调整后的血药浓度为 4.44 μg·L⁻¹。调整方案 3 d 后复查血药浓度为 4.8 μg·L⁻¹。计算 JPKD 系统预测浓度与实测浓度的绝对权重偏差为 7.5%, 说明 JPKD 系统有较好的预测能力。

案例 2: 患者, 女, 51 岁, 身高 165 cm, 体质量 65.9 kg, CYP3A5*3/*3。因“血肌酐升高 5 年余, 血液透析 2 年”于 2019 年 10 月 18 日入院行肾移植术。术后予患者醋酸泼尼松、他克莫司和吗替麦考酚酯免疫抑制治疗, 同时合并使用泊沙康唑预防术后真菌感染。他克莫司 2 mg q12 h 服用 3 d 后监测血药浓度为 21.27 μg·L⁻¹。患者肾移植术后 1 个月内, 建议将他克莫司血药浓度维持在 8~12 μg·L⁻¹, 遂医师将他克莫司由 2 mg q12 h 调整至 1 mg q12 h 给药, 药师采用 JPKD 系统预测调整后的血药浓度为 10.09 μg·L⁻¹。剂量调整 3 d 后复查血药浓度为 18.6 μg·L⁻¹, 明显高于预测的浓度。计算 JPKD 系统预测浓度与实测浓度的绝对权重偏差为 45.75%, 说明 JPKD 系统对于慢代谢型和合并使用泊沙康唑患者的预测准确性欠佳, 不能直接应用于该类人群。

3 讨论

近年来, PPK 和 Bayesian 反馈法已广泛用于各类药物的个体化给药方案的研究, 主要包括抗菌药物、抗肿瘤药物和免疫抑制剂等, 不仅可以考察患者群体血药浓度的影响因素, 还可以考察患者个体内和个体间的变异, 根据患者个体药动学参数, 能更准确地预测血药浓度和给药剂量, 有助于个体化给药方案的制定^[12-13]。与传统的 TDM 相比, 基于 Bayesian 反馈法建立的他克莫司 PPK 可以提供高精度的药时曲线下面积和药物浓度的预测, 预测误差<5%, 准确度>80%^[5]。有学者对移植科医师凭临床经验制定给药方案和基于 PPK 协助制定给药方案的效果进行了对比, 结果发现在移植的后期, 后者制定的给药方案可以更好地将血药浓度控制在目标范围内^[14]。

JPKD 是一款国内各地使用广泛、免费的离线 PPK 软件, 多位学者报道了其在万古霉素的个体化给药中的应用, 研究发现 JPKD 系统对万古霉素的血药浓度具有良好的预测能力^[15-16], 但未见其在他克莫司临床应用中的报道。本研究使用 JPKD 系统预测肾移植患者他克莫司剂量调整后的血药浓度, 发现 JPKD 对他克莫司血药浓度预测的准确性还有待进一步提高。

使用 JPKD 系统进行浓度预测时对采血时间

和服药时间记录的准确性要求很高,但在临床实际中很多患者依从性不佳,难以严格按照 q12h 服药,护士有时候也难以在患者服药前 30 min 采集血样,这些时间偏差可能会对预测结果的准确性造成一定的影响。

他克莫司在体内主要通过肝脏代谢,肝药酶诱导剂会加快其代谢,而肝药酶抑制剂则会减慢其代谢,合并使用肝药酶诱导剂或抑制剂会影响预测的结果,JPKD 系统中合并用药只考虑了地尔硫草和氟康唑,未考察其他常见合并用药的影响,如五酯胶囊、泊沙康唑等。他克莫司血药浓度还与人体代谢酶的活性密切相关,肝药酶 *CYP3A4* 及 *CYP3A5* 是其在肝脏中进行脱甲基代谢的主要酶类,其中 *CYP3A5* 的基因多态性与遗传高度相关,存在显著的个体差异^[17]。根据 *CYP3A5* 的基因型不同,可将人群分为快代谢型(*1/*1)、中代谢型(*1/*3)及慢代谢型(*3/*3)。*CYP3A5* *1/*1 和 *1/*3 型的肾移植患者拟获得相似的血药浓度需要比 *CYP3A5* *3/*3 型患者服用更高剂量的他克莫司,但 JPKD 系统未将 *CYP3A5* 基因型纳入考虑。因此,合并用药和 *CYP3A5* 基因型均会影响预测结果的准确性。本研究结果显示, *CYP3A5* 基因型、合并使用泊沙康唑是预测不准确的主要影响因素。

对于未合并使用泊沙康唑等肝药酶抑制剂或 *CYP3A5* *1/*1 和 *1/*3 型的患者,建议可直接使用 JPKD 系统预测他克莫司剂量调整后的血药浓度,减少剂量调整次数,尽快达到目标浓度;对于合并使用泊沙康唑等肝药酶抑制剂或 *CYP3A5* *3/*3 型的患者,JPKD 系统预测的浓度普遍偏低,建议结合预测结果与临床实际适量调整剂量,通过增加血药浓度监测频次来尽快达到目标浓度。

因此,JPKD 系统对肾移植患者的他克莫司血药浓度具有一定的预测能力,可以为临床合理使用他克莫司提供一定的参考。但由于预测的准确性受人群、基因型和合并用药等多种因素的影响,在临床应用时还需综合考虑这些影响因素,为患者制定个体化精准的给药方案。但本研究纳入的病例数较少,JPKD 系统的预测准确性及其影响因素还有待通过大样本研究进一步评估与分析。

REFERENCES

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(3): 129-133.
- [2] 中华医学会器官移植学分会肾移植学组. 他克莫司在临床肾移植中的应用指南[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(9):

565-566.

- [3] BAUGHMAN R P, MEYER K C, NATHANSON I, et al. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 142(5): e1S-e111S.
- [4] WALLEMACQ P, ARMSTRONG V W, BRUNET M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: Report of the European consensus conference [J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(2): 139-152.
- [5] BRUNET M, VAN GELDER T, ÅSBERG A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: Second consensus report[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(3): 261-307.
- [6] STØRSET E, HOLFORD N, HENNIG S, et al. Improved prediction of tacrolimus concentrations early after kidney transplantation using theory-based pharmacokinetic modelling [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3): 509-523.
- [7] WOILLARD J B, DEBORD J, MONCHAUD C, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimators for refined dose adjustment of a new tacrolimus formulation in kidney and liver transplant patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(12): 1491-1498.
- [8] WOILLARD J B, SAINT-MARCOUX F, DEBORD J, et al. Pharmacokinetic models to assist the prescriber in choosing the best tacrolimus dose[J]. Pharmacol Res, 2018(130): 316-321.
- [9] 陈文倩, 刘晓, 李朋梅, 等. 群体药物动力学在治疗药物监测中的应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(9): 855-859.
- [10] LIU X Q, JIAO Z, GAO Y C, et al. Progress in development and application of decision-making systems for individualized dosing[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2019, 54(1): 1-8.
- [11] HE J, YANG W H. Clinical individualization for infected patients based on population pharmacokinetics model of vancomycin[J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2015, 24(1): 27-31.
- [12] NEELY M N, KATO L, YOUNG G, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2). Doi: 10.1128/aac.02042-17.
- [13] STØRSET E, ÅSBERG A, SKAUBY M, et al. Improved tacrolimus target concentration achievement using computerized dosing in renal transplant recipients: A prospective, randomized study[J]. Transplantation, 2015, 99(10): 2158-2166.
- [14] ÅSBERG A, FALCK P, UNDSSET L H, et al. Computer-assisted cyclosporine dosing performs better than traditional dosing in renal transplant recipients: Results of a pilot study[J]. Ther Drug Monit, 2010, 32(2): 152-158.
- [15] LU H D. Study on optimization of vancomycin administration regimen based on population pharmacokinetics under the guidance of clinical pharmacists[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2019.
- [16] 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(中国药房), 2019, 30(19): 2690-2695.
- [17] CHEN C, ZHANG Y J, HE X L, et al. Interpretation of tacrolimus guidelines for individualized medication[J]. J Med Postgraduates(医学研究生学报), 2017, 30(4): 342-347.

收稿日期: 2020-11-08

(本文责编: 李艳芳)