

个体化给药辅助决策系统 JPKD 对肾移植受者他克莫司血药浓度预测能力评估

颜辉 吴芙蓉 季鹏 沈爱宗 张圣雨

【摘要】 **目的** 分析个体化给药辅助决策系统 Java PK[®] for Desktop (JPKD) 对肾移植受者他克莫司血药浓度的预测能力及影响因素。**方法** 收集 149 例肾移植术后早期受者他克莫司血药浓度监测数据, 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值权重偏差和相对预测误差。使用单因素和多因素 logistic 回归分析影响绝对权重偏差的相关因素, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价影响因素对软件预测准确性的判断价值。**结果** 收集 149 例患者 266 例次血药浓度数据, 他克莫司血药浓度实测值为 (6.5±3.0) ng/mL (1.1~16.6 ng/mL), JPKD 进行计算的预测值为 (5.6±2.5) ng/mL (1.4~14.4 ng/mL), 计算结果的绝对权重偏差为 28.38%, 相对预测误差为 -13.55%。单因素分析显示性别、白蛋白、红细胞比容变化、细胞色素 P450 (CYP) 3A5*3 基因型、C3435T 基因型与预测结果不准确有关。多因素 logistic 回归分析显示 CYP3A5*3 基因型为 AA、红细胞比容变化是影响 JPKD 预测他克莫司血药浓度准确性的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, 红细胞比容变化 >2.25% 时, 软件预测不准确的风险增加。**结论** JPKD 用于预测肾移植受者他克莫司血药浓度具有一定的准确性, 可以提高血药浓度的达标率, 但 CYP3A5*3 基因型、红细胞比容变化会影响预测的准确性。

【关键词】 肾移植; 他克莫司; 血药浓度; 群体药代动力学; 个性化给药辅助决策系统 Java PK[®] for Desktop; 治疗药物监测; 细胞色素 P450; 红细胞比容

【中图分类号】 R617, R979.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0016-07

Evaluation of the predictive ability of individualized drug administration adjuvant decision-making system JPKD for tacrolimus blood concentration in kidney transplant recipients Yan Hui, Wu Furong, Ji Peng, Shen Aizong, Zhang Shengyu. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Corresponding author: Zhang Shengyu, Email: zhangshengyu@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the predictive ability and influencing factors of individualized drug administration adjuvant decision-making system Java PK[®] for Desktop (JPKD) for tacrolimus blood concentration in kidney transplant recipients. **Methods** The monitoring data of tacrolimus blood concentration from 149 recipients early after kidney transplantation were collected. The trough blood concentration of tacrolimus was predicted by JPKD. The absolute weighted deviation and relative prediction deviation between the actual and predicted concentration were calculated. The influencing factors of the absolute weighted deviation were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analyses, and the predictive values of these influencing factors on the accuracy of software prediction were assessed by delineating the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Two hundred and sixty-six samples of

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024011

基金项目: 安徽省高等学校省级质量工程项目 (2020jyxm2326)

作者单位: 230001 合肥, 中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院) 药学部

作者简介: 颜辉 (ORCID 0009-0001-3781-1451), 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, Email: yh507@sohu.com

通信作者: 张圣雨 (ORCID 0009-0002-2889-1047), 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学, Email: zhangshengyu@126.com

tacrolimus blood concentration data were collected from 149 patients. The measured blood concentration of tacrolimus was (6.5±3.0) ng/mL (1.1-16.6 ng/mL), and the predicted value calculated by JPKD was (5.6±2.5) ng/mL (1.4-14.4 ng/mL). The absolute weighted deviation of the calculated data was 28.38%, and the relative prediction deviation was -13.55%. Univariate analysis showed that gender, albumin, changes in hematocrit, cytochrome P450 (CYP)3A5*3 genotype and C3435T genotype were associated with the inaccurate prediction results. Multivariate logistic regression analysis found that CYP3A5*3 genotype of AA and the changes in hematocrit were the independent risk factors affecting the accuracy of tacrolimus blood concentration predicted by JPKD. ROC curve analysis showed that when the changes in hematocrit exceeded 2.25%, the risk of inaccurate software prediction was increased. **Conclusions** JPKD possesses certain accuracy in predicting the blood concentration of tacrolimus in kidney transplant recipients, which may improve the qualified rate of tacrolimus blood concentration. Nevertheless, CYP3A5*3 genotype and the changes of hematocrit may affect the accuracy of predictions.

【Key words】 Kidney transplantation; Tacrolimus; Blood concentration; Population pharmacokinetics; Java PK[®] for Desktop; Therapeutic drug monitoring; Cytochrome P450; Hematocrit

他克莫司是一种钙调磷酸酶抑制剂, 具有优越的抗排斥反应能力, 是目前预防实体器官移植术后排斥反应的基石^[1]。他克莫司属于窄治疗指数类药物, 在药代动力学中表现出较大的个体内和个体间差异, 这可能与术后时间、红细胞比容、药物代谢酶和转运体 [如细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A5 和三磷酸腺苷结合盒 B 亚家族成员 1 (adenosine triphosphate binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)] 的多态性、食物及其他药物的相互作用等多种因素相关^[2-4]。治疗过程中, 较小的变化都会带来较大的用药风险, 因此推荐根据治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 来调整他克莫司治疗方案^[5-7]。

群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PPK) 是一种优于传统药代动力学分析的方法, 经过几十年的发展, 已成为一种公认的工具, 在药代动力学对变异性的理解和量化中起关键的作用^[8], 并能够构建满足患者个体需求的给药方案^[9-10]。目前他克莫司在器官移植中已有较多的 PPK 研究^[11-17], 《他克莫司个体化治疗的 TDM 共识 (2019 版)》指出与传统标准的 TDM 相比, 采用 PPK 模型的估算可以改善血药浓度的达标率^[18]。Java PK[®] for Desktop (JPKD) 是我国台湾地区高雄医科大学基于 PPK 开发的一款包含多种药物给药方案设计的免费软件, 多项临床研究已证明其对万古霉素血药浓度具有良好的预测能力^[19-24]。本研究拟评估 JPKD 对肾移植受者他克莫司血药谷浓度的预测能力, 并分析其预测能力的影响因素, 为他克莫司的辅助个体化用药决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 10 月至 2022 年 9 月在中国科学技术大学附属第一医院器官移植中心接受肾移植的 149 例受者的临床资料。其中男 83 例, 女 66 例, 年龄 (35±9) 岁。

纳入标准: (1) 肾移植术后 3 个月内; (2) 住院期间口服他克莫司; (3) 治疗过程有剂量调整; (4) 用药前有药物基因检测; (5) 用药期间有 TDM。排除标准: 用药依从性不佳者。本研究经中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会审核批准 (编号: 2023-RE-259)。

1.2 血药浓度监测方法

早晨服药前采集肾移植术后稳定期受者的静脉血 3 mL, 置于乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝管中保存, 测定时取 200 μL 的血样, 并加入 200 μL 的处理液, 涡旋混匀后置于离心机 15 171×g 离心 5 min 后取适量上清液, 采用化学发光微粒子免疫检测法测定血药浓度。

1.3 JPKD 使用步骤

下载安装 JPKD 软件 (<https://javapk-for-desktop.en.softonic.com>), 在免疫抑制药中选择他克莫司, “Input” 栏里输入患者的红细胞比容、白蛋白 (g/L)、给药剂量 (mg)、给药间隔 (h)、末次给药至取样时间 (h)、调整前的血药浓度 (ng/mL), 在 “Output” 栏获得表观清除率 (CL/F), 最后在 “Estimate” 栏输入目标浓度和给药间隔, 得出推荐给药剂量。

1.4 研究内容

收集受者的基本资料,包括性别、年龄、身高、体质量、体质量指数、供者类型、移植术后时间、血常规、肝功能、肾功能、药物基因型等信息。收集受者他克莫司血药浓度监测数据,采用 JPKD 对他克莫司调整剂量后的血药浓度进行预测,比较实测浓度与软件预测浓度,分析 JPKD 的预测结果。分析 JPKD 预测他克莫司血药浓度准确性的影响因素。

共收集 149 例者 266 例次他克莫司调整后的血药浓度监测数据,其中 63 例受者有 1 次调整,57 例受者有 2 次调整,27 例受者有 3 次调整,2 例受者有 4 次调整。同一患者检测时间间隔为 3 d 左右,同时间/次检测之间不存在聚集性,因此每次检测当作 1 例分析结果。

用相对预测误差和绝对值权重偏差对 JPKD 他克莫司预测能力的准确度和精密度进行评估,相对预测误差= $[(\text{预测浓度}-\text{实测浓度})/\text{实测浓度}]\times 100\%$,绝对值权重偏差= $(|\text{预测浓度}-\text{实测浓度}|/\text{实测浓度})\times 100\%$ 。绝对权重偏差 $<30\%$ 作为软件预测准确的指标^[21],并比较目标范围内软件预测的准确率和医师经验性调整的达标率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量数据以均数 \pm 标准差表示,比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,比较采用 Mann Whitney *U* 检验。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。对预测值和实测值进行 Pearson 相关性分析。采用单因素和多因素 logistic 回归分析影响 JPKD 预测他克莫司准确性的因素。绘制影响因素的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评估其对软件预测准确性的判断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 JPKD 的预测结果

患者调整的剂量为(1.1 \pm 0.4) mg/d(1.0~4.0 mg/d),调整后血药浓度监测的实测值为(6.5 \pm 3.0) ng/mL(1.1~16.6 ng/mL),JPKD 计算的预测值为(5.6 \pm 2.5) ng/mL(1.4~14.4 ng/mL),计算结果的绝对权重偏差为 28.38%,相对预测误差为 -13.55%。对预测值和实测值的相关性进行

Pearson 分析,线性方程为 $y = 0.524 \times x + 2.209$ ($r^2=0.4$, $P<0.01$)。

169 例次的预测绝对值权重偏差 $<30\%$,预测的准确率为 62.8%。笔者中心肾移植术后早期他克莫司的目标浓度为 6~10 ng/mL,97 例次的剂量调整后达目标浓度,医师经验性调整的达标率为 36.5%。将软件预测目标浓度范围设 6~10 ng/mL,目标值设为 7.5 ng/mL,允许的绝对权重偏差 $\leq 25\%$ ($|7.5-10|/10=|7.5-6|/6=25\%$)。在 266 例次调整预测中,143 例次在偏差范围内,达标率为 53.8%,高于医师经验性调整。

2.2 影响 JPKD 预测他克莫司准确性的因素分析

根据绝对权重偏差($<30\%$ 或 $\geq 30\%$),将 266 例次 JPKD 对他克莫司预测数值分为准确组和不准确组,对可能影响预测准确性的 22 个因素进行单因素分析,结果见表 1。

将单因素分析中 $P<0.2$ 的影响因素(性别、白蛋白、红细胞比容变化、CYP3A5*3 基因型、C3435T 基因型)纳入多因素 logistic 回归分析,校正混杂因素后,CYP3A5*3 基因型为 AA、红细胞比容变化是影响 JPKD 预测他克莫司血药浓度准确性的独立危险因素(均为 $P<0.05$,表 2)。

2.3 ROC 曲线分析

根据多因素 logistic 回归的分析结果,构建的 ROC 曲线(图 1)。ROC 曲线下面积为 0.616(95% 可信区间为 0.545~0.688, $P=0.001$),红细胞比容变化对影响 JPKD 预测他克莫司血药浓度准确性的判断有意义,约登指数的最大值为 0.232,当红细胞比容变化最佳临界值为 2.25% 时,其灵敏度为 0.495,特异度为 0.733,表明红细胞比容变化 $>2.25\%$ 时,JPKD 软件预测他克莫司血药浓度不准确的风险增加。

3 讨论

他克莫司的 TDM 作为一种传统方法,广泛应用于临床以确保维持同种异体移植物的功能并将药物毒性降至最低。但实际应用存在一些问题,例如无法解释患者的个体差异^[25]。PPK 经过多年的发展,已成为一种有效且更可靠的工具,能够确定药代动力中变异性的来源,并进一步量化^[26]。基于 PPK 的他克莫司剂量调整,比仅凭移植医师的个人经验更准确、更快速达到目标浓度,对优化他克莫司给药方案具有重要作

表1 JPKD预测他克莫司血药浓度准确性的影响因素单因素分析

Table 1 Univariate analysis of factors affecting the accuracy of tacrolimus blood concentration predicted by JPKD

指标	预测准确组 (n=167)	预测不准确组 (n=99)	统计值	P值
性别[n (%)]			1.852	0.174
男	97 (58)	49 (49)		
女	70 (42)	50 (51)		
年龄[M (P ₂₅ ,P ₇₅), 岁]	34 (30, 41)	33 (27, 41)	-1.024	0.306
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	165±8	164±7	0.789	0.431
体质量[M (P ₂₅ ,P ₇₅), kg]	56 (51, 63)	55 (50, 60)	-1.276	0.202
体质量指数[M (P ₂₅ ,P ₇₅), kg/m ²]	20 (19, 22)	20 (19, 22)	-0.553	0.580
供者类型[n (%)]			0.679	0.410
尸体	24 (14)	18 (18)		
亲属活体	143 (86)	81 (82)		
移植术后时间[M (P ₂₅ ,P ₇₅), d]	9 (7, 12)	8 (7, 12)	-0.095	0.924
丙氨酸转氨酶[M (P ₂₅ ,P ₇₅), IU/L]	15 (9, 25)	13 (9, 24)	-0.684	0.494
天冬氨酸转氨酶[M (P ₂₅ ,P ₇₅), IU/L]	13 (11, 18)	13 (10, 17)	-0.919	0.358
碱性磷酸酶[M (P ₂₅ ,P ₇₅), IU/L]	61 (50, 79)	62 (48, 79)	-0.341	0.733
胆红素[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	9 (7, 11)	9 (7, 11)	-0.655	0.512
白蛋白[M (P ₂₅ ,P ₇₅), g/L]	33 (31, 37)	34 (32, 37)	-1.491	0.136
白蛋白变化[M (P ₂₅ ,P ₇₅), g/L]	2.7 (1.3, 5.2)	2.4 (1.1, 4.5)	-0.458	0.647
血清肌酐[M (P ₂₅ ,P ₇₅), μmol/L]	89 (73, 120)	89 (66, 112)	-1.178	0.239
白细胞[M (P ₂₅ ,P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	9 (7, 12)	9 (7, 11)	-0.024	0.981
红细胞比容 ($\bar{x} \pm s$)	0.26±0.06	0.26±0.06	-0.507	0.612
红细胞比容变化[M (P ₂₅ ,P ₇₅), %]	1.4 (0.7, 2.3)	2.1 (1.0, 3.4)	-3.177	0.001
血小板 ($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	212±74	213±55	-0.198	0.844
CYP3A5*3基因型[n (%)]			4.928	0.085
GG	73 (44)	43 (44)		
AG	77 (46)	53 (54)		
AA	17 (10)	3 (3)		
G2677T/A基因型[n (%)]			1.825	0.873
GG	25 (15)	18 (18)		
AA	5 (3)	4 (4)		
TT	31 (19)	13 (13)		
AT	23 (14)	13 (13)		
GA	26 (16)	17 (17)		
GT	57 (34)	34 (34)		
C3435T基因型[n (%)]			4.101	0.129
CC	61 (37)	35 (35)		
CT	73 (44)	53 (54)		
TT	33 (20)	11 (11)		
C1236T基因型[n (%)]			0.898	0.638
CC	19 (11)	14 (14)		
CT	82 (49)	51 (52)		
TT	66 (40)	34 (34)		

表 2 JPKD 预测他克莫司血药浓度准确性的影响因素多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of factors affecting the accuracy of tacrolimus blood concentration predicted by JPKD

指标	比值比	95%可信区间	P值
性别	0.627	0.369~1.064	0.084
红细胞比容变化	1.224	1.071~1.400	0.003
白蛋白	1.031	0.969~1.097	0.340
CYP3A5*3 GG	1.000		0.093
CYP3A5*3 AA	0.251	0.066~0.957	0.043
CYP3A5*3 AG	1.099	0.638~1.891	0.734
C3435T CC	1.000		0.149
C3435T CT	1.326	0.749~2.346	0.333
C3435T TT	0.599	0.259~1.388	0.232

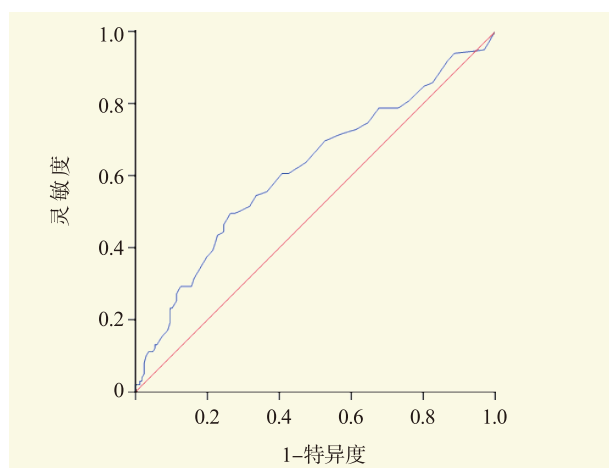


图 1 红细胞比容变化评估 JPKD 软件预测他克莫司血药浓度准确性的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of hematocrit value change to evaluate the accuracy of JPKD software in predicting tacrolimus blood concentration

用^[27-28]。PPK 的计算过程相对复杂，直接用于临床中较为困难，因此国内外开发了多种可用于辅助临床个体化给药的计算工具，JPKD 是其中一款包含他克莫司的免费软件^[29]。

他克莫司主要经肝脏 CYP3A 酶系代谢，其中 CYP3A5 的基因多态性与他克莫司的浓度显著相关^[30-33]。CYP3A5 表达者（AA 和 AG 基因型）需要比 CYP3A5 非表达者（GG 基因型）大约高 50% 的起始剂量才能达到目标暴露^[5]。本研究显示 CYP3A5*3 的 AA 基因型患者预测准确性较好。JPKD 未将 CYP3A5 基因型纳入变量，会对预测的准确性造成一定的影响，但同时也放宽了软件使用的条件，未能开

展他克莫司药物基因检测的医院也能够使用个体化给药辅助决策系统进行调整。

他克莫司在体循环中与红细胞高度结合，全血/血浆浓度分布比率约为 20 : 1，其浓度与红细胞变化密切相关^[34]。目前大部分他克莫司的 PPK 研究都将红细胞比容纳入变量^[35-37]，JPKD 也将红细胞比容纳入变量。但需要注意，当红细胞比容变化 > 2.25% 时，JPKD 软件预测他克莫司浓度不准确的风险增加。因此，当患者存在较为严重的贫血，使用罗沙司他、促红细胞生成素或输血治疗时，短期内红细胞比容变化较大，不建议使用该软件进行调整。JPKD 软件的他克莫司模块是基于 Bayesian 反馈法建立的肝移植受者他克莫司 PPK 模型^[38]，可能会影响预测的准确性，期待未来该软件能针对不同的患者人群进行优化。

综上所述，本研究对 JPKD 在肾移植受者他克莫司剂量调整后的血药浓度预测能力进行回顾性评估，发现其对他克莫司血药浓度预测准确度高于医师的经验性调整，表明 JPKD 的临床应用可以提高肾移植受者他克莫司调整后血药浓度的达标率。但本研究存在一定的局限性，本研究为单中心回顾性研究，可能存在他克莫司采样时间不规范、混杂因素较多等问题，需要进一步设计前瞻性随机对照试验来评估 JPKD 对他克莫司血药浓度的预测能力。其次，本次研究纳入的病例均为肾移植术后早期的住院受者，对肾移植术后中远期随访受者的使用需进一步评估。

参考文献:

[1] 中华医学会器官移植学分会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- Organ Transplantation Society of Chinese Medical Association. Technical specifications for clinical application of immunosuppressants in organ transplantation (2019)[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(3): 213-226. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.001.
- [2] WANG XH, SHAO K, AN HM, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells and limited sampling strategy for estimation of exposure in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(8): 1261-1272. DOI: 10.1007/s00228-021-03215-9.
- [3] MORAIS MC, SOARES ME, COSTA G, et al. Impact of tacrolimus intra-patient variability in adverse outcomes after organ transplantation[J]. *World J Transplant*, 2023, 13(5): 254-263. DOI: 10.5500/wjt.v13.i5.254.
- [4] CHEN D, LU H, SUI W, et al. Functional CYP3A variants affecting tacrolimus trough blood concentrations in Chinese renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2021, 21(3): 376-389. DOI: 10.1038/s41397-021-00216-w.
- [5] 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]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(12): 1409-1424. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.001.
- CHEN WQ, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Expert consensus on individual treatment of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China*, 2021, 21(12): 1409-1424. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.001.
- [6] WOLF U. A drug safety concept (I) to avoid polypharmacy risks in transplantation by individual pharmacotherapy management in therapeutic drug monitoring of immunosuppressants[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2300. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092300.
- [7] 广东省药学会. 肾移植患者免疫抑制剂长期管理医药专家共识[J]. *今日药学*, 2022, 32(11): 801-816. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.11.001.
- Guangdong Pharmaceutical Society. Expert consensus on long-term management of immunosuppressants in renal transplant recipients[J]. *Pharm Today*, 2022, 32(11): 801-816. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.11.001.
- [8] ETTE EI, WILLIAMS PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(10): 1702-1706. DOI: 10.1345/aph.1D374.
- [9] DUFFULL SB, WRIGHT DF. What do we learn from repeated population analyses?[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(1): 40-47. DOI: 10.1111/bcp.12233.
- [10] GU JQ, GUO YP, JIAO Z, et al. How to handle delayed or missed doses: a population pharmacokinetic perspective[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(2): 163-172. DOI: 10.1007/s13318-019-00598-0.
- [11] TENG F, ZHANG W, WANG W, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese adult liver transplant patients[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2022, 43(2): 76-85. DOI: 10.1002/bdd.2311.
- [12] PASCHIER A, DESTERE A, MONCHAUD C, et al. Tacrolimus population pharmacokinetics in adult heart transplant patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(12): 3584-3595. DOI: 10.1111/bcp.15857.
- [13] KAMP J, ZWART TC, MEZIYERH S, et al. Meldose tacrolimus population pharmacokinetics and limited sampling strategy evaluation in elderly kidney transplant recipients[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(1): 17. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010017.
- [14] DU Y, SONG W, XIONG X, et al. Population pharmacokinetics and dosage optimisation of tacrolimus coadministration with Wuzhi capsule in adult liver transplant patients[J]. *Xenobiotica*, 2022, 52(3): 274-283. DOI: 10.1080/00498254.2022.2073851.
- [15] CAI X, SONG H, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of tacrolimus in Chinese lung transplant recipients[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 152: 105448. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105448.
- [16] CHENG Y, CHEN J, LIN X, et al. Population pharmacokinetic analysis for model-based therapeutic drug monitoring of tacrolimus in Chinese Han heart transplant patients[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48(1): 89-100. DOI: 10.1007/s13318-022-00807-3.
- [17] JING Y, KONG Y, HOU X, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing guidelines for tacrolimus co-administration with Wuzhi capsule in Chinese renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 1117-1128. DOI: 10.1111/jcpt.13407.
- [18] 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. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000640.
- [19] 韩璐, 徐方敏, 张晓珊, 等. 个体化给药辅助决策系统 Smart Dose、PharmVan 与 JPKD 对万古霉素血药浓度预测能力的评价[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(3): 263-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201016-00674.
- HAN L, XU FM, ZHANG XS, et al. Predictive performance of Smart Dose, PharmVan and JPKD on Vancomycin plasma concentration[J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33(3): 263-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201016-00674.
- [20] 刘雪姣, 周青, 赵宇蕾, 等. 万古霉素个体化给药辅助决策系统在重症患者中的应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(20): 2143-2146, 2157. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.20.10.
- LIU XJ, ZHOU Q, ZHAO YL, et al. Application of vancomycin individualized dosage auxiliary system in ICU patients[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(20): 2143-2146, 2157. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.20.10.
- [21] 何娟, 杨婉花. 基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式的建立和临床应用[J]. *中国临床药学杂志*, 2015, 24(1): 27-31.
- HE J, YANG WH. Establishment of the individualized drug delivery model of vancomycin for infected patients based on population pharmacokinetics and its clinical application[J]. *Chin J Clin Pharm*, 2015, 24(1): 27-31.

- [22] 张海波, 吴雨璇, 孔令文, 等. 个体化给药辅助软件应用于万古霉素个体化给药的效果评价[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(9): 1225-1228. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2022.09.012.
ZHANG HB, WU YX, KONG LW, et al. Application of personalized drug administration assistant software in vancomycin personalized drug administration[J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2022, 28(9): 1225-1228. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2022.09.012.
- [23] 仇晓威. 群体药动学方法调整患者万古霉素使用效果的分析[J]. 医学信息, 2023, 36(22): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.22.021.
QIU XW. Analysis of the effect of population pharmacokinetic method on adjusting the use of vancomycin in patients[J]. Med Inform, 2023, 36(22): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.22.021.
- [24] 杨浩, 熊雄, 刘长江. 骨科术后患者万古霉素峰谷浓度的影响因素及群体药动学预测比较[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2722-2728. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.24.02.
YANG H, XIONG X, LIU CJ. Factors influencing peak and trough vancomycin concentrations in postoperative orthopaedic patients and its comparative population pharmacokinetic prediction[J]. Chin Jo Hosp Pharm, 2023, 43(24): 2722-2728. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.24.02.
- [25] ZHANG HX, SHENG CC, LIU LS, et al. Systematic external evaluation of published population pharmacokinetic models of mycophenolate mofetil in adult kidney transplant recipients co-administered with tacrolimus[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(4): 746-761. DOI: 10.1111/bcp.13850.
- [26] KIRUBAKARAN R, STOCKER SL, HENNIG S, et al. Population pharmacokinetic models of tacrolimus in adult transplant recipients: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(11): 1357-1392. DOI: 10.1007/s40262-020-00922-x.
- [27] ASBERG A, FALCK P, UNDSSET LH, 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. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181d3f822.
- [28] FAELENS R, LUYCKX N, KUYPERS D, et al. Predicting model-informed precision dosing: a test-case in tacrolimus dose adaptation for kidney transplant recipients[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2022, 11(3): 348-361. DOI: 10.1002/psp4.12758.
- [29] 刘晓芹, 焦正, 高玉成, 等. 个体化给药辅助决策系统研究与应用进展[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(1): 1-8. DOI: 10.11669/cpj.2019.01.001.
LIU XQ, JIAO Z, GAO YC, et al. Progress in development and application of decision-making systems for individualized dosing[J]. Chin Pharm J, 2019, 54(1): 1-8. DOI: 10.11669/cpj.2019.01.001.
- [30] 陆晓玲, 王雨萍, 邵琨, 等. CYP3A5、ABCB1 基因多态性对中国肾移植患者服用他克莫司剂量和血药浓度的影响[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(6): 481-485.
LU XL, WANG YP, SHAO K, et al. Effects of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on dosages and blood concentrations of tacrolimus in chinese kidney transplant patients[J]. Pharm Clin Res, 2023, 31(6): 481-485.
- [31] CHAUHAN PM, HEMANI RJ, SOLANKI ND, et al. A systematic review and meta-analysis recite the efficacy of tacrolimus treatment in renal transplant patients in association with genetic variants of CYP3A5 gene[J]. Am J Clin Exp Urol, 2023, 11(4): 275-292.
- [32] LU H, JIANG H, YANG S, et al. Trans-eQTLs of the CYP3A4 and CYP3A5 associated with tacrolimus trough blood concentration in Chinese renal transplant patients[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145: 112407. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112407.
- [33] HANNACHI I, CHADLI Z, KERKENI E, et al. Influence of CYP3A polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients[J]. Pharmacogenomics J, 2021, 21(1): 69-77. DOI: 10.1038/s41397-020-00179-4.
- [34] YU M, LIU M, ZHANG W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(6): 513-522. DOI: 10.2174/1389200219666180129151948.
- [35] CAI XJ, LI RD, LI JH, et al. Prospective population pharmacokinetic study of tacrolimus in adult recipients early after liver transplantation: a comparison of Michaelis-Menten and theory-based pharmacokinetic models[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1031969. DOI: 10.3389/fphar.2022.1031969.
- [36] FRANKEN LG, FRANCKE MI, ANDREWS LM, et al. A population pharmacokinetic model of whole-blood and intracellular tacrolimus in kidney transplant recipients[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2022, 47(4): 523-535. DOI: 10.1007/s13318-022-00767-8.
- [37] KHAMLEK K, KOMENKUL V, SRIBOONRUANG T, et al. Population pharmacokinetic models of tacrolimus in paediatric solid organ transplant recipients: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(2): 406-426. DOI: 10.1111/bcp.15909.
- [38] ZAHIR H, MCLACHLAN AJ, NELSON A, et al. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients[J]. Ther Drug Monit, 2005, 27(4): 422-430. DOI: 10.1097/01.fid.0000170029.36573.a0.

(收稿日期: 2024-02-20)

(本文编辑: 方引起 吴秋玲)