肝移植后能否预测他克莫司的个体浓度？已发表群体药代动力学模型在临床实践中的应用与调整

Marie-Astrid Decrocq-Rudler，药学博士，（1，2）*，Anna H-X. P. Chan-Kwong，药学博士，（1，2，3）*，Lucy Meunier（4），医学博士，Julien Fraisse（5），理学硕士，José Ursic-Bedoya（4），医学博士，Sonia Khier（1，2），药学博士/博士。

*M-A.D-R 和 A. H-X. P. C-K. 对本研究的贡献相同。

1. 蒙彼利埃大学药学院药代动力学与建模系，法国蒙彼利埃 2. 法国蒙彼利埃大学概率与统计系、蒙彼利埃亚历山大·格罗滕迪克研究所（IMAG）、法国国家科学研究中心UMR 5149，法国蒙彼利埃 3. SMARTc团队，法国国家健康与医学研究院、法国国家科学研究中心、保罗·卡尔梅特研究所、马赛癌症研究中心、艾克斯-马赛大学，法国马赛 4. 肝胃肠病学与肝移植科，蒙彼利埃大学医院（圣埃卢瓦），法国蒙彼利埃 5. Altran-Capgemini，法国蒙彼利埃

通信联系

Sonia Khier 博士，蒙彼利埃大学药学院药代动力学建模系，法国蒙彼利埃 Charles Flahault 大道 15 号，邮编 34000（电子邮箱：sonia.khier@umontpellier.fr）。

ORCID ID https://orcid.org/0000-0001-6712-8461

利益冲突声明：

JUB：在本研究提交之外，报告获得了安斯泰来的旅行资助。

其他作者声明不存在利益冲突。

引言

他克莫司（TCL）是肝移植（LT）中用于预防急性排斥反应的免疫抑制治疗的基石（1–3）。作为钙调神经磷酸酶抑制剂药理学类别的一员，其作用机制是通过阻断白细胞介素-2的转录来抑制T淋巴细胞（4）。吸收速率存在差异，估计平均生物利用度为25%（个体生物利用度：6-43%）。其在血浆中的分布受到与红细胞和蛋白质（白蛋白（ALB）和α-1-糖蛋白）强结合的限制。他克莫司主要由细胞色素CYP3A4和CYP3A5在肠道和肝脏中广泛代谢。因此，代谢是其主要的清除途径，而经尿液排泄的药物量可忽略不计（5,6）。

在临床常规实践中，确定他克莫司的最佳个体剂量并不容易，因为：i）有效浓度的治疗窗较窄（7,8）；ii）存在显著的个体间药代动力学变异（个体间变异），由此引出了“临界剂量”的概念——对于治疗窗较窄的药物，“临界”剂量意味着每位患者所需的剂量各不相同

由于个体间变异（9,10），同一种药物的个体间存在差异；以及iii) 在最初几周内存在特定的时期间变异，这与肝清除率方面的非线性药代动力学有关。他克莫司的表观清除率（CL/F）在移植后第一个月内每天逐渐增加1.8%，这与肝功能完全恢复的平均时间相符（11）。

Venkataramanan 等人（6）已指出并详细描述了影响 CL/F 和分布容积的多种药代动力学变异来源。其中，文献中最重要且描述较为充分的一种是 CYP3A5多态性（CYP3A5*1），其会导致 CL/F 增快（12–14）。另一种是移植后日或术后日（POD），与移植后最初几周内 CL/F 的非线性变化有关（15,16）。

移植后他克莫司治疗药物监测（治疗药物监测）包括检查谷浓度 C_{min}，以确保C_{min} 值接近治疗目标浓度。如果不是这样，则必须根据C_{min} 值和临床观测值调整剂量。C_{min} 水平较高与副作用或毒性相关（17–19），其中主要的是肾毒性（20）。相反，药物暴露不足（曲线下面积较低，AUC）可预测急性排斥反应（21–24）。

除了常规治疗药物监测（TDM）外，群体药代动力学模型（PopPK）也有助于评估个体剂量：该模型可根据患者的协变量确定初始剂量（先验预测），并通过监测他克莫司浓度，评估个体的药代动力学参数（贝叶斯预测），以调整后续剂量。研究表明，基于群体药代动力学模型的治疗药物监测优于传统治疗药物监测，并有助于在临床环境中进行决策（25）。目前已建立多种针对肝移植患者（成人）的他克莫司群体药代动力学模型（26），并对已发表的成人肝移植患者他克莫司群体药代动力学模型开展了一项外部评估（27）。

本研究旨在通过文献综述确定一种用于TCL的群体药代动力学模型，并尝试提高其预测性能，以估算治疗药物监测浓度。通过使用NONMEM软件的“$PRIOR”子程序调整模型，对模型进行了优化。

方法

外部队列和研究设计

这项回顾性研究经机构审查委员会批准（编号2019_IRB_MTP_12-06）。数据收集自2018年1月至6月及2019年1月至12月期间在蒙彼利埃大学医院接受TCL治疗的成年肝移植受者。

排除标准包括在重症监护病房长时间住院（> 30 天）、再次移植、同时进行肝脏-肾脏移植，以及数据缺失的患者。患者的人口学特征（包括年龄和性别）及临床信息（天冬氨酸氨基转移酶或ASAT、白蛋白、POD、TCL用药剂量）均从医院电子病历系统中收集。由于并非每天都进行生物学评估，当某个协变量缺失时，则任意以前一天的数值替代。

他克莫司治疗（Prograf®，速释胶囊）在手术移植后48小时内开始，剂量为每次0.05至0.075mg/kg，每日两次（上午7:15和晚上6:30）。患者达到临床稳定状态后，将Prograf®更换为Advagraf®（他克莫司缓释剂型）。

基于临床状况、急性排斥反应风险和C_{min}值，临床医生根据经验调整他克莫司用量，以达到或维持移植单位制定的目标浓度范围：前四周为[8-12 ng/mL]，此后为[5-10 ng/mL]。

所有患者均接受口服他克莫司（TCL）治疗，作为三联免疫抑制方案的一部分，该方案还包括吗替麦考酚酯和糖皮质激素。其中部分患者先给予巴利昔单抗，因此推迟了他克莫司（TCL）的使用。糖皮质激素在手术室内按5 mg/kg的剂量静脉推注，随后每日口服20mg泼尼松龙 口服。从第7天（POD）开始逐渐减量，直至6个月时停药。吗替麦考酚酯于第1天（POD）开始使用，剂量为每日两次、每次1 g。

样本分析

治疗药物监测血样于早上6:00采集，每周至少三次，必要时增加采样次数。样本经预处理以裂解红细胞，并将他克莫司与蛋白质分离。使用自动化抗体偶联磁性免疫分析法对制备好的样本进行分析。定量下限为0.86 ng/mL。该方法的所有分析性能详见 Bargnoux 等人（28）。

文献综述

在 PubMed/Medline 数据库中进行了文献综述，检索词为（[他克莫司] AND [群体药代动力学] AND [成人肝移植]），检索时间从数据库创建之初截至 2019 年 5 月 31 日。还对已识别出版物中的其他相关研究进行了人工筛选。

本综述未纳入接受多次移植的病例。由于TCL经肝脏清除，我们认为部分肝移植后的清除功能与全肝移植后的清除功能差异过大。因此，排除了部分肝移植物病例。我们还排除了仅涉及TCL缓释片的研究，以及药物间药代动力学相互作用研究。

我们仅考察群体药代动力学研究（不包括PK/PD、PBPK），并排除了使用NONMEM以外的软件开发的模型，或发表资料未提供足够信息以便对模型（结构模型、协变量等）进行编码的研究。

本综述旨在选取一个适用于我们临床情境的模型，即该模型基于与蒙彼利埃大学医院当地人群相似的人群开发，并符合临床常规实践。

群体药代动力学分析

数据集

本研究所需的所有数据均通过回顾性方式收集，并合并为一个符合NONMEM格式要求的初始数据集。根据移植日期，将初始数据集拆分为估计数据集（占初始数据集的70%）和预测数据集（占初始数据集的30%）。数据管理和建模方法概述详见图1。

建模

采用非线性混合效应建模软件 NONMEM®（7.4 版，ICON Development Solutions，美国马里兰州埃利科特城）进行药代动力学分析。NONMEM 的输出结果和后处理图由 R 软件（3.6.3 版，R Foundation for Statistical Computing，http://www.R-project.org）进行分析和生成。

所选的群体药代动力学模型根据从原始文章中提取的公式和参数进行了编码。第一种方法（图1，B）包括在预测数据集上应用原始文献模型，然后运行最大后验（MAP）贝叶斯分析。第二种方法

（图1，A）包括使用$PRIOR方法将原始文献模型适配至目标人群。使用$PRIOR子程序（NONMEM®）在估计数据集上运行原始文献模型。首先，我们简单地使用了完整的信息性先验：先验的权重以及模型偏离信息性先验值的可能性取决于参考参数的精确度，该精确度由其标准误量化。标准误越小，该参数在先验信息中的权重越大，偏离其数值的可能性就越受限。新估计的参数构成了调整后的F模型。随后，根据Chan Kwong 等（29）的建议，我们优化了先验的权重，以便在对估计数据集进行正确估计的同时，将先验信息的影响降至最低。所得模型被称为调整后的模型O。调整后的F模型和调整后的模型O用于通过最大先验贝叶斯分析（MAXEVAL=0）在预测数据集上估计预测值。

计算了先验预测和贝叶斯预测。先验预测仅使用协变量计算（所有观测值均设为 MDV=1）。第二次及后续浓度的贝叶斯预测基于每位患者的先前观测值（后续观测值设为 MDV=1）。

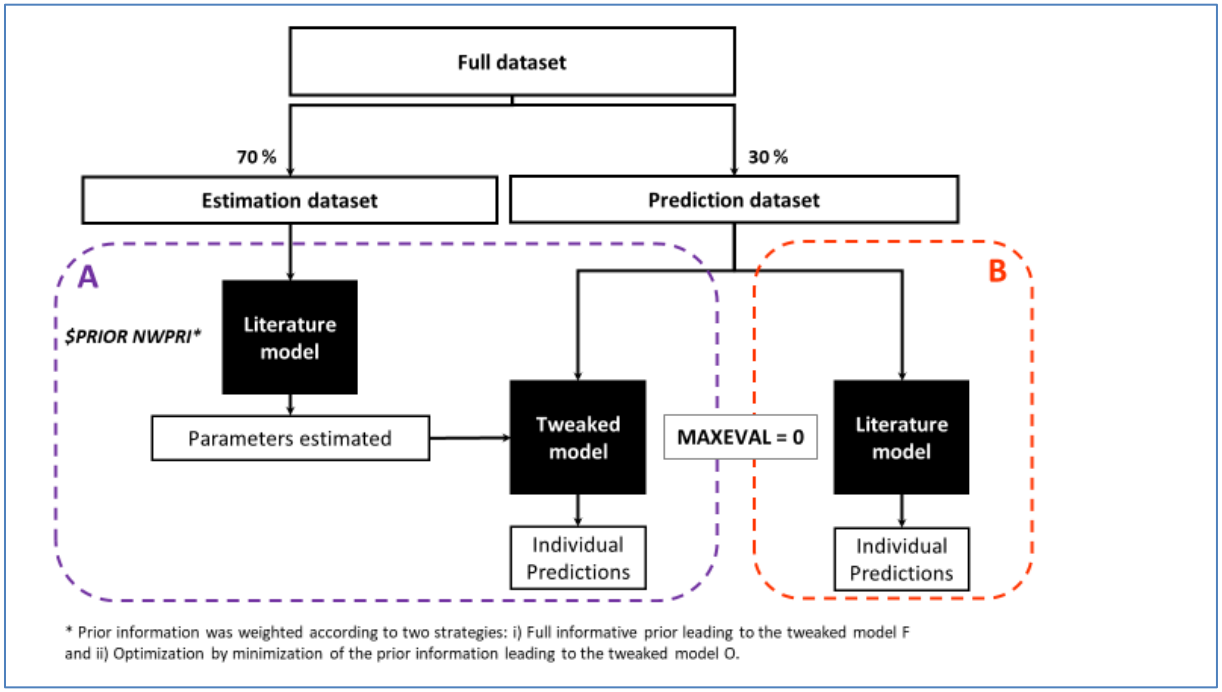


图1. 建模方法。A：$PRIOR子程序方法，B：采用文献模型的经典方法。

可预测性的外部评估

计算了预测误差（PE）（30），并用于评估最终模型在精确度和偏倚方面的预测性能（公式(1)）。

$$PE_{ij}\ (\%) = \frac{(I)PRED - OBS}{OBS} * 100 \quad (1)$$

PRED：群体预测浓度

IPRED：个体预测浓度

OBS：观察浓度

分别采用预测误差百分比（PE%）的中位数（MDPE）和预测误差百分比绝对值的中位数（MDAPE）来评估预测性能的偏倚和不精确度（31）。

$$MDPE\ (\%) = median(PE_{ij}, j = 1, \ldots N_i)$$

$$MDAPE\ (\%) = median(\left|PE_{ij}\right|, j = 1, \ldots N_i)$$

采用成对单侧配对 Wilcoxon 符号秩检验（Bonferroni 校正），对文献模型与调整后的模型的 MDAPE 进行统计学比较。

此外，还计算了 F_{20}（PE% 在 ±20% 范围内的比例）和 F_{30}（PE% 在 ±30% 范围内的比例），作为兼顾准确度和精密度的综合指标。若候选模型符合以下标准，则认为其预测性能令人满意且在临床上可接受：- 20% ≤ MDPE ≤ 20%，MDAPE ≤ 30%，$F_{20} \geq 35\%$ 和 $F_{30} \geq 50\%$。这些可接受性标准此前曾用于对已发表的、用于成年肝移植受者他克莫司治疗的群体药代动力学模型进行外部评估（27）。PE% 在 ±20% 范围内，可预测浓度处于目标范围内：前四周为 10 ±2 ng/mL，第一个月后为 7.5 ±1.5 ng/mL。

结果

外部队列的人口学特征和临床数据

本研究纳入了109名肝移植患者。40名患者因再次移植、在重症监护室停留时间较长或信息不完整而被排除。最终数据集包含79名患者的851条观测值。在群体药代动力学分析中，最终数据集被分为估计数据集（初始数据集的70%）。

数据集（来自55名患者的561个观测值），以及预测数据集（初始数据集的30%，来自24名患者的290个观测值）。人口统计学和临床特征汇总于表1。

肝细胞癌（31.6%）和酒精相关性肝硬化（31.6%）是主要的肝移植适应证。最终数据集包含 851 个浓度（C_{min}，通过治疗药物监测获得），每位患者平均有 11 个观测浓度。移植后第一个月（n=1 至 4 周）内观测浓度的散点图[最小值 = 1.2 ng/ml，最大值 = 27.6 ng/ml] （补充数据_文档1）凸显了浓度变异。

TABLE 1. Demographic, Clinical, Biological, and Pharmacologic Characteristics

	Full Data set	Estimation Data set	Prediction Data set
No. of patients, n	79	55	24
Gender, n (%)			
Female	29 (37%)	19 (34.5%)	9 (37.5%)
Male	50 (63%)	36 (65.5%)	15 (62.5%)
Age (yr), mean (SD) [min–max]	56.2 (10.5) [19–71]	55.2 (11.2) [19–69]	58.6 (8.9) [34–71]
Weight (kg), mean (SD) [min–max]	76.4 (16.1) [51–130]	75.8 (19.6) [51–130]	77.8 (12.6) [60–97]
Clinical background, n (%)			
Alcohol-associated cirrhosis liver tumor:	25 (31.6%)	15 (27.3%)	10 (41.7%)
Hepatocellular carcinoma	25 (31.6%)	16 (29%)	9 (37.5%)
Benign liver tumor	1 (1.2%)	1 (1.8%)	
Cirrhosis hepatitis C acute liver failure:	5 (6.3%)	3 (5.4%)	2 (8.3%)
Fulminant hepatitis	1 (1.2%)	1 (1.8%)	
Acute liver failure (other causes)	4 (5.1%)	4 (7.3%)	
Biliary pathology:			
Primary sclerosing cholangitis	2 (2.5%)	2 (3.6%)	
Secondary biliary cirrhosis	2 (2.5%)	2 (3.6%)	2 (8.3%)
Others causes:			
Cirrhosis other known causes	2 (2.5%)	2 (3.6%)	
Cirrhosis of autoimmune origin	4 (5.1%)	4 (7.3%)	
NASH cirrhosis	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (4.2%)
Budd Chiarri	1 (1.2%)	1 (1.8%)	
Hepatic polycystosis	1 (1.2%)	2 (3.6%)	
Other specified cause	2 (2.5%)	2 (3.6%)	
Other undetermined cause	2 (2.5%)	2 (3.6%)	
Biological levels, mean (SD), [min–max]			
MELD (model of End-Stage liver Disease)	21.9 (10.9) [6–40]	23.3 (11.3) [6–40]	19.3 (10.2) [6–36]
ASAT (UI/L)	56.7 (132) [5–4711]	56.1 (127) [5–4229]	58.1 (143) [9–4711]
Albumin (g/L)	32.4 (4.46) [15–49]	32.5 (4.34) [20–45]	32.1 (4.68) [15–49]
Tacrolimus treatment			
POD (d), mean (SD), [min–max]	18.3 (12.7) [1–77]	17.7 (11.9) [1–74]	19.8 (14.3) [1–77]
Tacrolimus daily dose (mg/d), mean (SD) [min–max]	4.4 (2.8) [0–19]	4.7 (2.7) [0–16]	4.1 (2.8) [0–19]
Tacrolimus daily dose (mg/kg/d), [min–max]	[0–0.28]	[0–0.21]	[0–0.28]
No. of observed concentrations, n	851	561	290
No. of observed concentrations per patient, mean [min–max]	10.7 [2–28]	10.5 [4–28]	11.3 [4–27]
Tacrolimus initiation (POD), mean	2.8	2.9	2.6
Length of stay at hospital (d), mean [min–max]	28.9 [6–77]	28.2 [6–74]	30 [13–77]

NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

图2展示了观测浓度按 POD 的分布。当地目标谷浓度在第一个月为 [8-12 ng/mL] ，随后几周为 [5-10 ng/mL] 。在

第一个月内，处于治疗窗内的患者不到一半，且有暴露不足的趋势。随着时间推移，这一趋势逐渐减弱，处于治疗窗内的患者人数有所增加。一个月后，患者的用药暴露水平较为均衡，有时甚至会暴露过量。

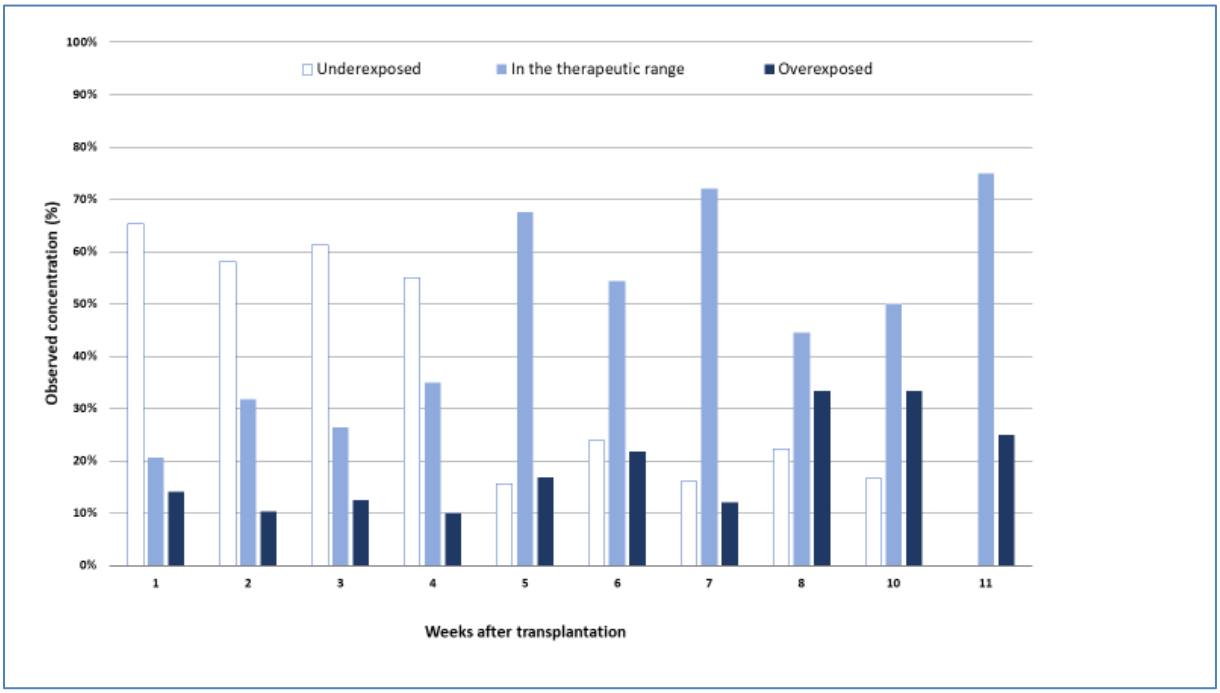


图2。根据移植后周数的观测浓度（C_{min}）分布。

已发表的群体药代动力学模型综述

文献模型筛选过程的详细信息见 SupData_Document2。文献综述初筛后纳入了 70 篇文章，其中 56 篇在第一步中被直接排除。我们还从这 70 篇初始文章的参考文献中找到 4 篇文章并将其纳入综述，最终得到 18 个可能适用于本研究的模型（15,16,32–47）。第二步中，我们对这 18 个模型进行了评估，并应用排除标准。涉及部分肝移植物（16,41–43）、不符合 NONMEM 群体药代动力学方法（33–35）或包含非常规协变量（15,36,37,39,40）的模型均被排除。最终的模型筛选标准是我们患者群体与既往模型所研究患者群体的相似程度。事实上，药代动力学的个体间变异可能与人群的族裔来源有关（例如 P-糖蛋白和 CYP 等位基因变异）。因此，非欧洲国家开展的研究被排除（38,44–46），最终选定了基于法国人群建立的模型（32）。该模型于 2005 年基于 37 名患者开发，旨在表征消除过程，因此未估算吸收参数。模型纳入的协变量为 POD、白蛋白和天冬氨酸氨基转移酶，均作用于 CL/F。该模型的特点是揭示了 CL/F 与 POD 之间的 S 形关系

。该清除率函数由方程（2）定义，需要估算额外参数：CL_{max}（最大清除率）、TCL_{50}（达到 CL_{max} 的 50% 所需的时间）以及 γ（S形系数）。

$$CL = \frac{Cl_{max} \cdot POD^{\gamma}}{TCL_{50}^{\gamma} + POD^{\gamma}} \quad (2)$$

建模

文献模型的参数已在估计数据集上成功进行了调整和优化。估计数据集的信息足够丰富，因此能够在无协变量且对ω2 达到 CLmax 的 50% 所需时间采用非信息先验的条件下，对调整后的模型O进行估计。每个模型的 NONMEM 脚本以及汇总参数值和标准误的表格，见补充数字内容（补充数据文档 3 和 4）。

可预测性的外部评估

基于预测的诊断结果见图 3和表 2。图3A为文献模型和调整后的模型使用先验预测浓度（$N_{observation} = 0$）与贝叶斯预测（$N_{observation(s)} = 1$ 至 9）时预测误差的箱线图。理想的箱线图应位于两条虚线之间，且中位数接近零。与文献模型相比，调整后的模型在先验 预测中的中位数绝对预测误差显著更低（调整后的F模型 $p=4.98^{-15}$，调整后的O模型 $p=6.06^{-5}$）。

TABLE 2. Criteria of Predictive Performance: Top Table, at Each Step of TDM; Bottom Table, According to the Type of Predictions

N_{obs}	Type of Model	N_i	Total N_{PRED}	N_{PRED} per patient [Min-Max]	MDPE (%)	MDAPE (%)	F20 (%)	F30 (%)
0	Literature	24	290	[5–28]	***−41.0***	*45.4*	*16.2*	*28.6*
0	Literature Cai et al.	0	NA	NA	*−44*	*−46*	*18*	*29*
0	Tweaked F	24	290	[5–28]	*−28.5*	*38.0*	*26.6*	*40.7*
0	Tweaked O	24	290	[5–28]	**−8.73**	*39.2*	*34.5*	*41.7*
1	Literature	24	24	1	1.01	*36.1*	*33.3*	*33.3*
1	Tweaked F	24	24	1	1.60	*48.7*	*25.0*	*41.7*
1	Tweaked O	24	24	1	10.6	*38.0*	**37.5**	*41.7*
2	Literature	24	24	1	−10.4	15.2	54.2	62.5
2	Tweaked F	24	24	1	5.81	23.8	41.7	62.5
2	Tweaked O	24	24	1	*21.3*	24.5	*25.0*	58.3
3	Literature	24	24	1	−16.2	22.3	45.8	58.3
3	Tweaked F	24	24	1	0.701	24.0	37.5	62.5
3	Tweaked O	24	24	1	8.92	23.9	45.8	62.5
4	Literature	24	24	1	*−20.3*	24.8	37.5	58.3
4	Tweaked F	24	24	1	−10.7	21.7	50.0	70.8
4	Tweaked O	24	24	1	−6.86	19.3	50.0	79.2
5	Literature	23	45	[1–2]	−1.70	20.0	51.1	68.9
5	Tweaked F	23	45	[1–2]	8.40	22.8	40.0	64.4
5	Tweaked O	23	45	[1–2]	10.6	23.2	35.6	64.4
7	Literature	19	35	[1–2]	−8.70	28.1	37.1	57.1
7	Tweaked F	19	35	[1–2]	−1.60	25.4	42.9	68.6
7	Tweaked O	19	35	[1–2]	0.333	25.3	40.0	62.9
9	Literature	14	90	[1–19]	−8.30	*31.1*	*33.3*	*48.9*
9	Tweaked F	14	90	[1–19]	−7.40	27.6	38.9	53.3
9	Tweaked O	14	90	[1–19]	−5.69	28.3	40.0	52.2

N_{obs}	Type of model Type of predictions	N_i	Total N_{PRED}	N_{PRED} per Patient [Min-Max]	MDPE (%)	MDAPE (%)	F20 (%)	F30 (%)
0	Literature a priori	24	290	[5–28]	*−41.0*	*45.4*	*16.2*	*28.6*
0	Tweaked F a priori	24	290	[5–28]	*−28.5*	*38.0*	*26.6*	*40.7*
0	Tweaked O a priori	24	290	[5–28]	**−8.73**	*39.2*	*34.5*	*41.7*
[1–9]	Literature Bayesian	24	266	[4;27]	−8.35	27.3	40.2	54.9
[1–9]	Tweaked F Bayesian	24	266	[4;27]	−2.1	24.0	39.5	59.4
[1–9]	Tweaked O Bayesian	24	266	[4;27]	2.47	24.4	39.1	58.6

N_{obs}, number of observations in Bayesian forecasting; N_i, number of patients from the "prediction data set"; N_{PRED}, number of predictions; NA, not available; MDPE, median prediction error.

The predictive performance of a candidate model was considered satisfactory and clinically acceptable if the following criteria were met: $-20\% \leq$ MDPE $\leq 20\%$, MDAPE $\leq 30\%$, $F_{20} \geq 35\%$, and $F_{30} \geq 50\%$. Italic values are outside the threshold. Bold values are the values that are within the acceptance limits of the quality criterion for "tweaked O model" whereas these values were out of limits for the "tweaked F model"

治疗药物监测每个步骤的预测性能见图3B。针对每个浓度以及治疗药物监测中此前获得的样本，均计算了预测误差百分比和其他预测标准。预测性能标准的详细结果显示，调整后的模型在偏倚方面总体表现更好（中位预测误差更接近零），而不精确度相近（表 2）。所选文献模型的先验预测效果不理想。不过，调整后的模型预测性能标准更优：文献模型的偏倚为 -41%，调整后的F模型和调整后的O模型分别为 -28.5% 和 -8.73%（阈值介于 -20 和 +20 % 之间）；文献模型的不精确度为 45.4%，调整后的F模型和调整后的O模型分别为 38.0% 和 39.2%（阈值为 < 30 %）。

使用既往信息（观测浓度）进行贝叶斯预测，分别从第二次预测开始（Nobs ≥1 个既往观测浓度）改善了偏倚和不精确度，并从第三次预测开始（Nobs ≥2 个既往观测浓度）进一步改善。无论预测状态如何，调整后的模型往往能取得更好的结果。

图 3。基于预测数据集的文献模型（i：橙色箱线图）、调整后的模型F（ii：紫色箱线图）和调整后的模型O（iii：灰色箱线图）的预测误差（预测误差 %）箱线图。两条虚线分别表示预测误差百分比为 20 % 和 30 % 的阈值。N_{obs} = 贝叶斯预测所考虑的既往观测浓度数/患者数。N_{PRED} = 箱线图中显示的个体预测浓度总数。

p值通过成对单侧配对Wilcoxon符号秩检验（Bonferroni校正）计算。

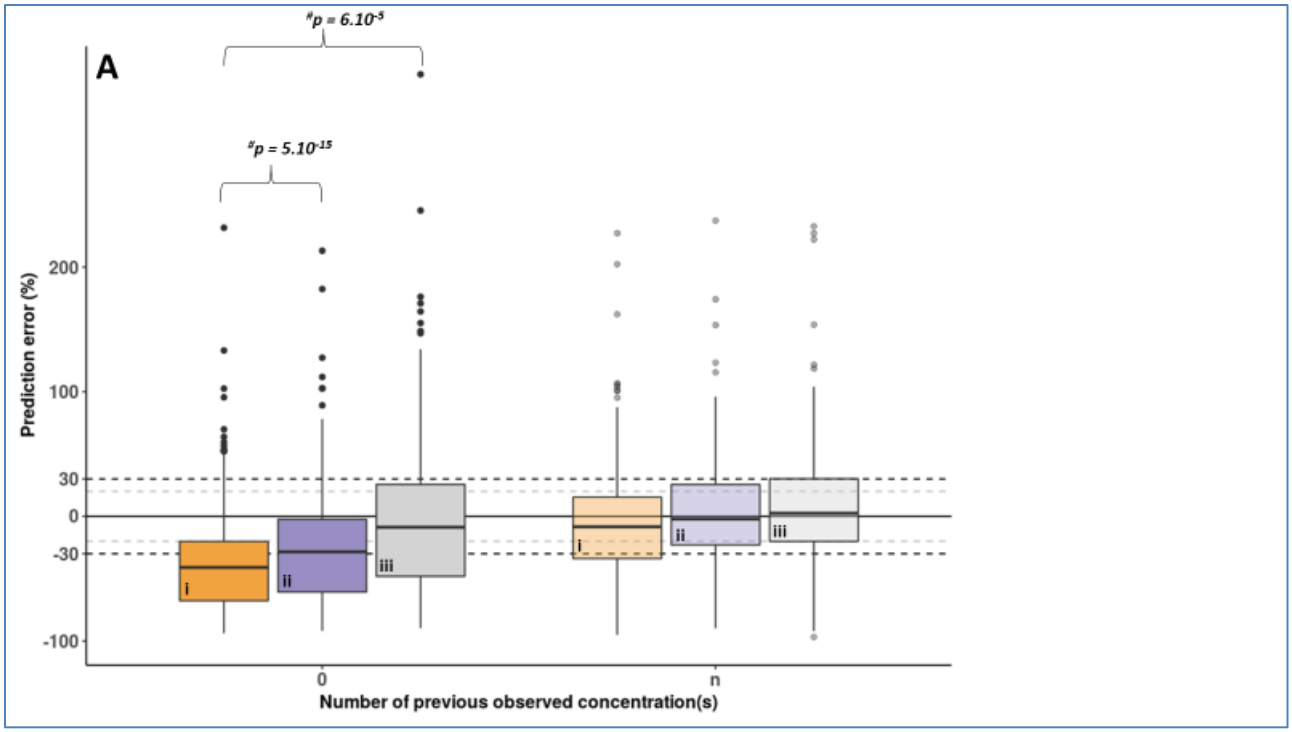


图 3A。箱线图“0”：N_{obs} = 0，N_{PRED} = 290 （每位患者 5 至 28 个，24 位患者）。箱线图“n”：N_{obs} = 1 至 9，N_{PRED} = 266 （每位患者 1 至 27 个，24 位患者）。

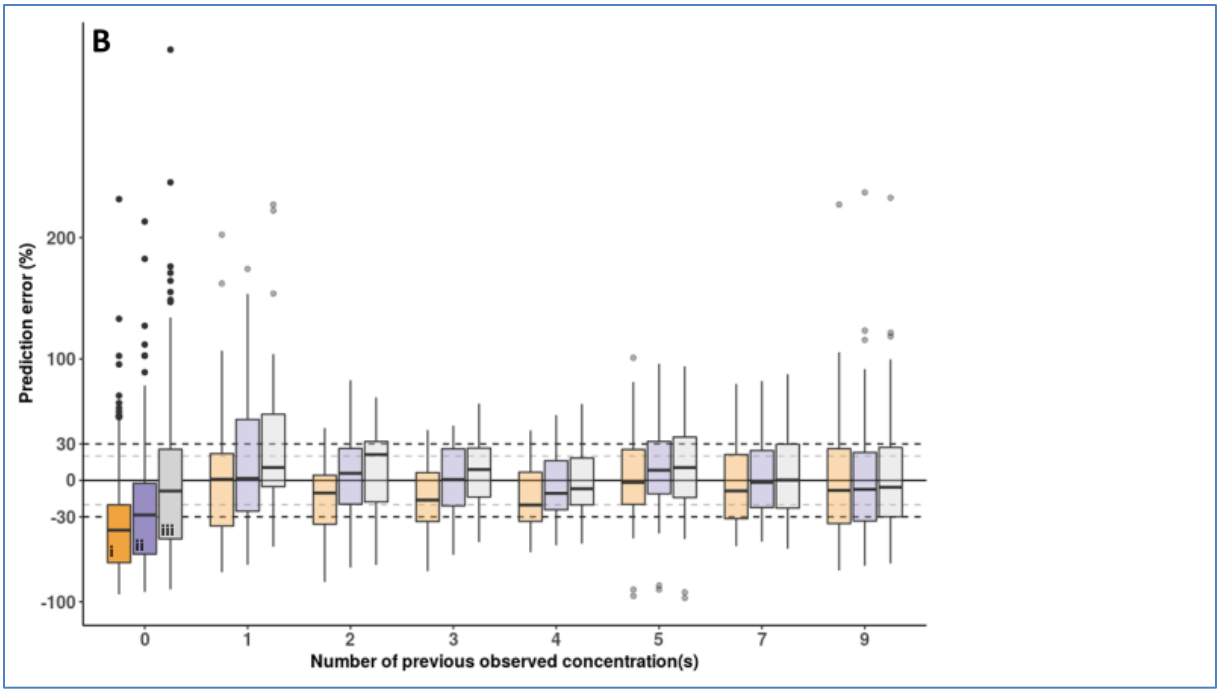


图3B。
箱线图“1至4”：N_{obs} = 1 至4，N_{PRED} = 24 （每位患者1个，24位患者）。
箱线图“5”：N_{obs} = 5，N_{PRED} = 45 （每位患者1至2个，23位患者）。箱线图“7”：N_{obs} = 7，N_{PRED} = 35 （每位患者1至2个，19位患者）。箱线图“9”：N_{obs} = 9，N_{PRED} = 90 （每位患者1至19个，14位患者）。

讨论

TCL是预防移植排斥的关键药物；鉴于其临床特点（个体间变异大且治疗窗狭窄），该药需要进行个体化剂量处方。为调整处方，医生会利用现有临床信息和TDM（C_{min}）。随后，医生根据自身经验，在数日内调整剂量。由于难以找到最佳剂量可能导致排斥风险增加和住院时间延长，因此影响重大。对我们的TDM数值进行描述性统计后，确认医生难以使浓度达到治疗范围：需要一个月时间，才能使至少50%的浓度达到治疗范围。

群体药代动力学模型指导的剂量调整是一种有助于解决这一问题的工具，它通过估算个体患者的药代动力学参数，从而评估与其参数相匹配的剂量。为此，可以使用文献中的模型。我们在文献中确定了18个群体药代动力学模型，用于

首次接受全肝移植的他克莫司患者，但没有人能够断言这些模型可直接用于具有良好可预测性的患者外部队列。Cai等（27）使用从常规治疗药物监测中前瞻性收集的独立数据集（中国人群），发表了首个针对成人肝移植患者已发表他克莫司群体药代动力学模型的全面外部评估。他们得出结论，所有模型的表现均不令人满意。尽管如此，其中一个模型优于其他模型，即基于亚洲患者的 Zhang 模型（46）。总体而言，在Cai 等人的研究中，与欧洲模型相比，亚洲模型的中位预测误差和中位数绝对预测误差更低，这凸显了种族在选择群体药代动力学文献模型时的重要性。

我们的工作与 Cai等人的研究一致，但鉴于所有文献模型的预测性能均不尽如人意，我们选择了另一种策略。首先，我们仔细选择了最适合进行剂量预测的群体药代动力学模型，该模型最适合我们的临床实践和患者；其次，我们测试了其预测能力。例如，我们排除了亚洲人群，因为在亚洲，乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒肝硬化适应证所占比例过高，而在欧洲，主要适应证是肝细胞癌和酒精相关性肝硬化。事实上，丙型肝炎病毒感染与针对CYP3A4 的自身抗体生成相关，而这会影响他克莫司的药代动力学（48）。

我们的结果表明，从文献中选出的群体药代动力学模型（Antignac 模型（32））在至少有两个既往个体观测值（$N_{obs} \geq 2$）用于模型时，能够实现令人满意的预测，即 第三次及之后的浓度均能得到准确预测。第三份样本平均在首次给予他克莫司后一周采集。因此，使用该模型指导剂量调整，确实可将达到治疗范围浓度所需的时间从约一个月缩短至一周。相比之下，Cai 等人发现，至少需要四个既往浓度（$N_{obs} \geq 4$），才能用 Antignac 等人的模型（32）正确预测其队列的浓度。这凸显了在评估预测性能之前，先选定文献模型的重要性；必要时，还应考虑用于构建文献模型的人群与外部数据集之间的相似性。某个模型可能对一个人群的预测性能较差，却适用于另一种情况。

鉴于Cai等 报告的他克莫司文献模型的外部预测能力较差，我们还通过使用部分数据调整群体药代动力学参数，探索了 $PRIOR函数是否有助于更好地拟合我们人群的药代动力学。据我们所知，这是首项将已发表的他克莫司群体药代动力学的外部评估与 $PRIOR方法相结合的研究。

在我们的案例中，我们收集了相当丰富的估计数据集，其中包含来自55名患者的561个浓度，因此决定一方面测试将信息性先验用于所有参数这一简单方法，得到所谓的“调整后的模型F”；另一方面测试耗时更长的模型优化方法，得到所谓的“调整后的模型O”。模型优化结果表明，我们的估计数据足以估计所有模型参数，但表观清除率的一个特征参数（ω2 TCL50）的个体间变异以及协变量天冬氨酸氨基转移酶和白蛋白除外。与基于37名肝移植患者的728个浓度构建的文献模型相比，我们的调整后模型具有更大的个体间变异：这可能与我们的估计数据集中患者数量更多有关。此外，我们的估计数据未能捕捉到文献模型中的协变量效应。需要注意的是，正如 Antignac 的文章（32）所述，文献模型中的协变量效应本就未能得到精确估计（相对标准误较高）。就预测性能而言，我们指出，仅通过为模型中所有参数设置信息性先验来调整模型（调整后的F模型），其表现与优化模型（调整后的O模型）相当。

在没有贝叶斯预测的情况下（预测结果先验），文献模型不具备可接受的预测能力。这与 Cai 等人获得的结果一致。调整后的模型比文献模型提供了更好的预测结果，但仍未达到可接受性标准。尽管如此，在这一临床背景下，$PRIOR方法似乎有助于在关键时期（第一个月）获得更好的 先验预测。因此，已发表的群体药代动力学模型可结合贝叶斯预测用于个体化给药方案。在未实施贝叶斯预测的情况下，即进行 先验 预测时，最好根据部分既往患者收集的数据，将模型调整至目标人群。鉴于临床实践中可获得的数据十分稀疏，难以为特定人群构建模型，PRIOR 方法尤其具有意义。

尽管模型的经验性选择经过了论证，但这可能会被视为本研究的一项局限性。事实上，Cai 等人所使用的不同模型具有非常不同的预测性能，而这些差异并不能全部由人群差异解释。此外，我们对文献模型的选择受限于常规实践中无法开展药物基因组学分析。药物基因组学协变量可能会提高预测能力。

结论

总之，通过贝叶斯预测，所选文献药代动力学模型对肝移植患者的预测性能是正确的，但对于先验预测而言仍不充分。为提高预测性能，采用 $PRIOR 方法调整文献模型，可在关键时期（第一个月）及之后获得更好的预测结果。这些结果为在临床实践中推广既往模型的使用带来了机遇。在确定新的剂量调整方案之前，对目标人群进行外部评估是必要步骤。合并脚本（输入代码）可以简化群体药代动力学模型在治疗药物监测中的外部验证和实施。迄今为止，在原始文章中找到完整的模型脚本，或由作者提供的脚本，仍十分罕见。

致谢

我们感谢赛诺菲蒙彼利埃研发中心的 *Guilhem Darche*、*David Marchionni* 和 *David Fabre* 在数据管理方面提供的建议和帮助，以及提供 *NONMEM*许可证。感谢蒙彼利埃医院的 *Mathieu Morell* 提供数据提取支持。

利益冲突声明：

JUB：报告称在所提交的工作之外获得了安斯泰来的旅行资助。

其他作者声明不存在利益冲突。

参考文献

1. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. 肝移植中的免疫抑制。《肝移植》。2005年11月；11(11)：1307-14。2. Busuttil RW, Klintmalm GB, Lake JR, Miller CM, Porayko M. 他克莫司用于成年肝移植患者的一般指南。《移植》。1996年3月15日；61(5)：845-7。3. Busuttil RW, Holt CD. 他克莫司（FK506）在肝移植中优于环孢素。《移植学进展》。1997年3月；29(1-2)：534-8。4. Staatz CE, Tett SE. 实体器官移植中的他克莫司临床药代动力学与药效动力学。《临床药代动力学》。2004年8月1日；43(10)：623-53。5. Jain AB, Abu-Elmagd K, Abdallah H, Warty V, Fung J, Todo S, 等. 持续静脉输注后肝移植受者体内FK506的药代动力学。《临床药理学杂志》。1993年7月；33(7)：606-11。6. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, 等. 他克莫司的临床药代动力学。《临床药代动力学》。1995年12月；29(6)：404-30。7. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G, 等. 监测肝移植患者他克莫司血药浓度的临床实用性。《临床药理学杂志》。2001年5月；41(5)：542-51。8. Dasari BVM, Hodson J, Nassir A, Widmer J, Isaac J, Mergentel H, 等. 成人首次肝移植后他克莫司治疗药物监测实践的差异。《国际器官】【。

《移植医学》. 2016;7(1):1-8. 9. Borra LCP, Roodnat JI, Kal JA, MathotRAA,WeimarW,vanGelderT. 他克莫司清除率的患者个体内变异性较高，是肾移植后长期预后不佳的危险因素。《肾脏病与移植透析》. 2010年8月;25(8):2757-63. 10. CampagneO,Mager DE, TornatoreKM.移植受者他克莫司的群体药代动力学：我们对个体间变异来源有何认识？《临床药理学杂志》. 2019;59(3):309-25. 11. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M,HaufroidV,HoltDW,Johnston A, 等.优化实体器官移植中他克莫司治疗的机遇：欧洲共识会议报告。《治疗药物监测》.2009年4月;31(2):139-52. 12. Lamba JK, Lin YS,SchuetzEG,ThummelKE. 遗传因素对人类CYP3A介导的代谢差异的影响。《药物递送高级评论》. 2012年12月1日;64:256-69. 13. Hustert E, Haberl M, BurkO, Wolbold R, He YQ,KleinK, 等. CYP3A5多态性的遗传决定因素。《药物遗传学》. 2001年12月;11(9):773-9. 14. Guy-Viterbo V, Baudet H,Elens L, HaufroidV,LacailleF, Girard M,等.供者和受者的CYP3A4/5基因型、年龄及氟康唑对儿童肝移植中他克莫司药代动力学的影响：群体研究。《药物基因组学》. 2014年6月;15(9):1207-21. 15. Oteo I, Lukas JC, Leal N, Suarez E,Valdivieso A,Gastaca M, 等.肝移植术后早期他克莫司药代动力学及贝叶斯预测的临床应用。《欧洲临床药理学杂志》.2013年1月;69(1):65-74.16.Lee JY, Hahn HJ,Son IJ,SuhKS,YiNJ, Oh JM, 等.影响韩国成年肝移植受者他克莫司表观清除率的因素。《药物治疗》. 2006年8月;26(8):1069-77. 17. Fisher A, Mor E, Hytiroglou P, EmreS,Boccagni P,ChodoffL, 等.肝脏同种异体移植物受者的FK506肝毒性。《移植》. 1995年6月15日;59(11):1631-2. 18. Böttiger Y, BrattströmC,TydénG,SäweJ, GrothCG.肾移植受者全血他克莫司浓度与副作用密切相关。《英国临床药理学杂志》. 1999年9月;48(3):445-8. 19. Varghese J, Reddy MS, Venugopal K, Perumalla R, Narasimhan G,Arikichenin O,等.肝移植受者中他克莫司相关不良反应：与谷浓度的关联。《印度胃肠病学杂志》. 2014年5月;33(3):219-25.20.Kamar N,RostaingL. 钙调神经磷酸酶抑制剂肾毒性的监测。《肾脏病学与治疗学》. 2008年6月1日;4:S13-7. 21. Aktürk S, Erdoğmuş Ş, Kumru G, ElhanAH,Şengül Ş, Tüzüner A,等.移植后首月他克莫司平均谷浓度可能预测急性排斥反应。《移植学进展》. 2017年4月;49(3):430-5. 22. Richards KR, Hager D, Muth B, AstorBC,KaufmanD,DjamaliA.出院时他克莫司谷浓度可预测中度致敏肾移植受者的急性排斥反应。《移植》. 2014年5月27日;97(10):986-91. 23.M R-P,GG,TD,JL, ET, AkB. 肝移植中的他克莫司谷浓度、排斥反应与肾功能损害：系统综述与荟萃分析。《美国移植杂志》. 2012年10月1日;12(10):2797-814. 24. Rodríguez-Perálvarez M, GermaniG, Papastergiou V, Tsochatzis E,ThalassinosE,LuongTV,等. 肝移植后早期他克莫司暴露：与中度/重度急性排斥反应及长期预后的关系。《肝病学杂志》. 2013年2月;58(2):262-70. 25. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V,HesselinkDA, Langman L,等.他克莫司治疗药物监测与个体化治疗：第二份共识报告。《治疗药物监测》. 2019;41(3):261-307.26. BrooksE,TettSE,IsbelNM,StaatzCE. 他克莫司暴露的群体药代动力学建模与贝叶斯估算：目前对剂量预测是否具有临床实用价值？《临床药代动力学》.2016;55(11):1295-335.

27. Cai X, Li R, Sheng C,TaoY,ZhangQ, Zhang X,等。成年肝移植受者中已发表的他克莫司群体药代动力学模型的系统性外部评估。《欧洲药学科学杂志》。2020年3月30日；145:105237。28.Bargnoux A-S, Sutra T, Badiou S, KusterN,Dupuy A-M, MouradG,等。新型西门子他克莫司检测法在Dimension EXL集成化学系统分析仪上的评估：与超高效液相色谱-串联质谱方法的比较。《治疗药物监测》。2016；38(6):808-12。29. Chan Kwong AH-XP, Calvier EAM,FabreD,Gattacceca F,KhierS。群体药代动力学和药代动力学/药效动力学分析的先验信息：概述与指南，重点关注NONMEM PRIOR子程序。《药代动力学与药效动力学杂志》。2020年10月；47(5):431-46。30. Guang W,BaraldoM, Furlanut M。计算百分比预测误差：用户说明。《药理学研究》。1995年10月1日；32(4):241-8。31. SheinerLB,Beal SL。关于测量预测性能的一些建议。《药代动力学与生物药剂学杂志》。1981年8月；9(4):503-12。32. Antignac M, Hulot JS, Boleslawski E, HannounL, TouitouY, FarinottiR, 等。全肝移植患者中他克莫司的群体药代动力学：术后清除率的建模。《欧洲临床药理学杂志》。2005年7月；61(5-6):409-16。 33. Bruce NJ,ThomsonAH,Elliott HL。口头报告——肝移植患者中的他克莫司群体药代动力学——PAGE会议 [互联网]。1995。可在以下网址获取：https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=61234. Blanchet B, Duvoux C,Costentin CE, BarraultC,GhalehB, Salvat A,等。早期术后期间肝移植受者中他克莫司的药代动力学-药效动力学评估。《治疗药物监测》。2008年8月；30(4):412-8。35. Macchi-Andanson M, Charpiat B, Jelliffe RW, Ducerf C, Fourcade N,BaulieuxJ。传统谷浓度无法预测他克莫司浓度。《治疗药物监测》。2001年4月；23(2):129-33。36. Chen B, ShiH-Q, Liu X-X,ZhangW-X,LuJ-Q,XuB-M,等。中国肝移植患者中他克莫司的群体药代动力学与贝叶斯估算。《临床药理学与治疗学杂志》。2017年12月；42(6):679-88。37. Li D, Lu W, Zhu J-Y, GaoJ,LouY-Q, Zhang G-L。他克莫司以及CYP3A5、MDR1和IL-10多态性在成年肝移植患者中的群体药代动力学。《临床药理学与治疗学杂志》。2007年10月；32(5):505-15。38. Zhu L, Wang H, SunX, RaoW,QuW, ZhangY,等。中国成年肝移植患者中的他克莫司群体药代动力学模型。《开罗药学杂志》。2014；2014:713650。39. Zhu L, Yang J,ZhangY,JingY, ZhangY, Li G。CYP3A5基因型、ABCB1C3435T和G2677T/A多态性对中国成年肝移植患者他克莫司药代动力学的影响。《异生物学》。2015；45(9):840-6。 40. Moes DJ a.R, van der Bent S a. S, Swen JJ, van der StraatenT,Inderson A,OlofsenE,等。稳定期肝移植受者中他克莫司每日一次剂型的群体药代动力学与药物遗传学。《欧洲临床药理学杂志》。2016年2月；72(2):163-74。41. Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, HashidaT,TakayanagiK,SaitoH, 等。接受活体供肝肝移植的成年受者中他克莫司的群体药代动力学。《欧洲临床药理学杂志》。2001年9月；57(6-7):479-84。 42. Fukudo M, YanoI, Fukatsu S,Saito H, UemotoS, KiuchiT,等。基于贝叶斯方法预测接受活体供肝肝移植的成年患者血液他克莫司浓度。《临床药代动力学》。2003；42(13):1161-78。43. Staatz CE, WillisC,Taylor PJ,LynchSV,TettSE。通过他克莫司治疗实现更佳结局：成年肝移植中的群体药代动力学与个体化剂量预测。《肝移植》。2003年2月；9(2):130-7。44. Lu Y,SuQ,WuK,RenY,Li L, Zhou T, 等。肝移植中他克莫司的群体药代动力学研究

健康中国志愿者和肝移植患者。《中国药理学报》.2015年2月;36(2):281-8. 45.Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughanG,GleesonM,Akhlaghi F.成年肝移植受者他克莫司表观清除率的群体药代动力学估计。《治疗药物监测》.2005年8月;27(4):422-30. 46. Zhang X, Wang Z, Fan J, LiY,Jiao Z,Gao J,等.群体药代动力学分析揭示磺脲类药物对中国成年肝移植患者他克莫司表观清除率的影响。《治疗药物监测》.2012年4月;34(2):126-33. 47. Valdivieso N, Oteo I, Valdivieso A,LukasJC, Leal N, GastacaM,等. 经过10年肝移植经验后"新开始"患者的他克莫司剂量个体化：药代动力学考量和患者病理生理学。《国际临床药理学与治疗学杂志》. 2013年7月;51(7):606-14. 48.Marceau G, Lapierre P,BélandK, SoudeynsH,AlvarezF.慢性丙型肝炎感染中的LKM1自身抗体：分子模拟病例？《肝脏病学》. 2005 年 9 月 ;42(3):675-82。