

- 101-149.
- [8] Kim HP, Morse D, Choi AMK. Heat-shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2006, 10(5): 759-769.
- [9] Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection[J]. *Cardiovascular Research*, 2001, 51(4): 637-646.
- [10] Lakshmi kuttamma A, Selvakumar P, Sharma RK. Interaction between heat shock protein 70 kDa and calcineurin in cardiovascular systems (Review)[J]. *Int J Molecular Med*, 2006; 17(3): 419-423.
- [11] Torigoe Y, Takahashi N, Hara M, *et al*. Adrenomedullin Improves Cardiac Expression of Heat Shock Protein 72 and Tolerance against Ischemia/Reperfusion Injury in Insulin Resistant Rats[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3): 1450-1455.
- [收稿日期] 2010-01-01

环孢素 A 在重症肌无力患者中的群体药动学模型的建立

马萍¹, 吴小枫², 童卫杭¹, 罗静¹, 陈慧¹, 张晓菲¹, 高文静¹, 孙健姿¹ (1. 中国人民解放军第二炮兵总医院, 北京 100088; 2. 厦门大学医学院药理学系, 福建 厦门 361005)

[摘要] 目的: 建立环孢素 A 在重症肌无力患者中的群体药动学模型, 了解影响环孢素 A 代谢的显著影响因素。方法: 回顾性搜集 82 例服用环孢素 A 的重症肌无力患者的 91 个血药浓度及其相关资料, 利用 SPSS 软件和逐步回归法分两次建立群体药动学模型, 运用内部验证法对模型进行验证。结果: 最终所得模型为 $\ln(CI/F) = -4.418 + 1.598 \ln(\text{HGB}) + 0.008W$, 表明患者的体质量(W)及血红蛋白(HGB)含量对环孢素 A 在重症肌无力患者体内的代谢影响较大, 模型对血药浓度的预测值与实测值误差为 15.96%。结论: 用 SPSS 软件和逐步回归法建立的群体药动学模型有一定的预测能力, 可以用于指导临床给药, 并且在样本量增大时, 模型会逐渐完善, 此法简单易行, 值得推广。

[关键词] 环孢素 A; 重症肌无力; 群体药动学

[中图分类号] R931.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2011)05-0382-03

Population pharmacokinetics of cyclosporine in patients with myasthenia gravis

MA Ping¹, WU Xiao-feng², TONG Wei-hang¹, LUO Jing¹, CHEN Hui¹, ZHANG Xiao-hui¹, GAO Wei-jing¹, SUN Jian-zi¹ (1. The PLA Second Artillery general hospital, Beijing 100088, China; 2. Pharmacy department, Medical College, Xiamen University, Fujian Xiamen 361005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The aim of this study is to establish a population pharmacokinetic (PPK) model of cyclosporine in patients with myasthenia gravis. **METHODS** Sparse data of cyclosporine serum concentrations from 82 patients with myasthenia gravis in our hospital were collected and investigated by SPSS program. **RESULTS** The final model was: $\ln(CI/F) = -4.418 + 1.598 \ln(\text{HGB}) + 0.008W$, showing that hemoglobin (HGB) and weight (W) had very significant effect on cyclosporine serum concentrations. **CONCLUSION** The PPK model of cyclosporine in patients with myasthenia gravis was successfully established with the use of SPSS program. It will be valuable to facilitate individualized dosage regimens.

KEY WORDS: cyclosporine A; myasthenia gravis; population pharmacokinetics

环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 是一种新型的强效免疫抑制剂, 可逆地作用于 T 淋巴细胞, 可有效抑制异体排斥反应, 临床上广泛用于器官移植患者^[1]。近年来, 随着环孢素的广泛使用, 发现又有很多新的用途, 如用于治疗自身免疫性疾病如重症肌无力^[2]。对全身型重症肌无力, 用抗胆碱酯酶药亦不能控制病情的患者, 用环孢素治疗可使肌力情况明显改善^[3]。然而, 由于环孢素治疗窗窄, 具有肝肾毒性及诱发产生淋巴瘤等不良反应, 且其吸收和代谢受患者的疾病状态、器官移植类型、年龄、合并用药及食物等各种因素影响, 其生物利用度存在较大

个体差异^[4], 因此需进行治疗药物监测 (TDM)。

群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 即是经典药动学与统计学原理相结合, 使用临床零散的血药浓度数据及患者的相关资料, 建立药动学参数群体值的统计学模型, 结合 Bayes 反馈法, 较准确地求出个体参数, 评价影响血药浓度的主要因素, 优化个体给药方案, 使 TDM 更切合临床实际需要^[5]。随着群体药动学的发展, 免疫抑制剂的剂量调节从以前的经验水平上升到理论水平, 应用群体药动学方法得到患者个体的药动学参数, 从而进行剂量的调整已成为目前免疫抑制剂 TDM 发展

[作者简介] 马萍, 女, 硕士, 副主任药师, 电话: 010-66343257, E-mail: maping691009@126.com

的趋势^[6]。目前国内群体药动学研究尚处于起步阶段,已报道的环孢素 A 的 PPK 研究大多是肾移植患者中的环孢素 A 的 PPK 研究,尚无关于重症肌无力患者的环孢素 A 的 PPK 研究的报道。本研究旨在通过 SPSS 软件和逐步回归法建立环孢素 A 在重症肌无力患者中的表观清除率的群体模型,找出重症肌无力患者中环孢素血药浓度的显著影响因素,估算个体表观清除率的值,进而可预测环孢素的血药浓度,为临床个体化给药提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例来源 回顾性搜集从 2007 年 4 月—2010 年 4 月在中国人民解放军第二炮兵总医院的 82 例重症肌无力患者的 91 个血药浓度数据,及其相关资料,包括患者 ID 号,年龄、性别、体质量、给药剂量、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TB)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCR)、白蛋白(ALB)、血红蛋白(HGB)、红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、红细胞压积(HCT)、碱性磷酸酶(ALP),是否糖尿病,是否高血压等。其中男性 56 例,女性 26 例,年龄 4~76 岁,平均(41±22)岁,体质量(62.5±17.6)kg,糖尿病患者 10 例,高血压患者 11 例。

1.2 药品、仪器与软件 环孢素 A(商品名:田可胶囊,华北制药集团新药研究开发有限责任公司,规格:50 mg/粒);全自动荧光偏振免疫分析仪(型号:TDxFlx)、MTX 抗体和荧光 MTX 试剂盒为美国雅培生产;统计学软件采用 SPSS 11.5。

1.3 血样采集和测定 早晨空腹取静脉血 2~3 mL,分离血浆,然后用 MTX 试剂盒(美国雅培公司),在快速血药浓度测定仪(美国雅培公司 TDx-FLx 荧光偏振免疫分析仪)上测定 MTX 浓度。

1.4 数据处理与模型的建立

1.4.1 数据处理 用 Excel 记录下患者的血药浓度值及年龄、性别、体质量及各生化检验值,是否患高血压,是否患糖尿病等信息。其中男性设为 1,女性设为 0。利用公式(1):

$$Cl/F = \frac{D}{C_{ss} \cdot \tau} \quad (1)$$

将与每个采样点对应的血药浓度 C (稳态谷浓度)和给药剂量 D 及给药间隔代入公式,即可计算出此时患者的表观清除率。根据李中等^[7]的报道取 \ln 值,可将非线性数据线性化的作用,因此对 Cl/F 和 AST、ALT、TB、BUN、SCR、ALB、HGB、RBC、WBC、HCT、ALP 等生化检验值取 \ln 值,进行线性化处理。

1.4.2 模型的建立 应用 SPSS 11.5 统计软件,以

$\ln(Cl/F)$ 为因变量,年龄、性别、体质量及生化检验值的自然对数值等其他信息为自变量,用多重性回归法中的逐步回归法对数据进行分析,得到回归方程式,即为环孢素 A 在重症肌无力患者中的表观清除率的群体模型。第一次建模采用了 50 例患者 54 个血药浓度数据及患者相关的信息包括患者 ID 号、年龄、性别、体质量、给药剂量(D)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TB)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCR)、红细胞压积(HCT)、碱性磷酸酶(ALP)、是否糖尿病,是否高血压。第二次建模是在第一次建模数据的基础上,添加了 32 例患者 37 个血药浓度数据,共 82 例患者 91 个血药浓度数据,而且添加了白蛋白(ALB),血红蛋白(HGB),红细胞(RBC),白细胞(WBC),红细胞压积(HCT)、碱性磷酸酶(ALP)等生化检测值。

2 结果

2.1 最终回归模型 应用 SPSS 多重线性逐步回归法对数据进行统计学分析,第一次所得回归模型为:

$$\ln(Cl/F) = 3.015 + 0.469 \ln(BUN)$$

结果显示环孢素表观清除率与血尿素氮(BUN)有关($P < 0.05$)。第二次建模回归模型为:

$$\ln(Cl/F) = -4.418 + 1.598 \ln(HGB) + 0.008W$$

结果显示环孢素表观清除率与血红蛋白(HGB)、体质量(W)有关($P < 0.05$)。

2.2 验证模型 采用内部验证法,即利用模型计算建模组的 $\ln(Cl/F)$ 值,再应用公式(1)可得血药浓度的预测值,与观测值比较。计算出每个采样点的预测误差百分比(PE%)和绝对误差百分比(|PE%|)^[8],以判断模型的精密性。

$$PE\% = (C_{pji} - IPRED_{ij}) / IPRED_{ij}$$

$$|PE\%| = |C_{pji} - IPRED_{ij}| / IPRED_{ij}$$

根据以上公式计算预测值与观测值之间的误差。第一次建模的(PE%)和(|PE%|)值分别为 56.08% 和 71.17% 第二次建模的(PE%)和(|PE%|)值分别为 15.96% 和 48.29%。结果表明,第二次所建的模型误差较第一次所建模型小,预测能力较强。

3 讨论

在群体药动学的研究方法中,NONMEM 是国际上应用最广泛的 PPK 的研究软件,可以将固体效应因素和随机效应因素统一考察,功能强大,得到美国 FDA 认可^[9]。但软件复杂,需要专人操作,成本较高,目前尚不适合普通医院临床工作者使用。而李中等^[7]应用普通统计学软件 SPSS,用多重线性回

归法建立表观清除率的群体模型, 所得模型有良好的预测能力, 可以为临床个体化给药提供参考。该方法操作简单, 成本低, 便于普通医院临床工作者使用。本研究采用 SPSS 软件中的多重线性逐步回归法建立重症肌无力患者中的环孢素 A 的群体药动学模型。

本研究所得的最终模型为 $\ln(CI/F) = -4.418 + 1.598 \ln(HGB) + 0.008W$, 证明影响重症肌无力患者中环孢素 A 血药浓度的显著影响因素是体质量(WT)和血红蛋白(HGB)。环孢素是强脂溶性药物, 脂肪可提高环孢素的吸收率, 因此肥胖者常呈较高的血药浓度^[10], 也就是说, 体质量与环孢素的血药浓度呈正相关。环孢素广泛分布于所有血液组分, 吸收后 60%~70% 被血细胞摄取。其中, 红细胞摄取 41%~58%。CsA 血药浓度与红细胞、血红蛋白含量均呈显著正相关^[11]。孙成春等^[12]也报道环孢素 A 血药浓度与 HGB 含量有显著正相关, 余俊先等^[13]利用人工神经网络建立的环孢素 A 血药浓度预测模型中也显示 HGB 是环孢素 A 血药浓度的显著影响因素。由此可见, 本研究所得的模型有一定的实际意义。

群体药动学研究的初期工作主要是回顾性收集临床零散数据, 很难做到全面的设计和严格的控制, 因此确保数据的准确性十分重要。为了减少误差, 增加结果的可靠性, 应采用切实有效的实验设计和数据收集方法^[14]。首先, 样本数即研究的总病例数越多, 则所建的模型越好, 样本数应不少于 100 例, 而样本数不少于 50 例时可进行初步分析。其次, 所考察的固定效应因素即患者的详细信息(包括生理、病理指标和临床的检验结果)应尽可能的完整。收集所有的信息是不易做到的, 当有些生化项目的指标对分析结果很重要而缺乏时, 还应该补充。本研

究中第一次建模采用的病例数及收集的信息较少, 是作为初步分析。第二次所建模型是在第一次所建模型的基础上添加了 32 个病例, 并添加了更多的生化指标作为应变量, 所得模型明显优于第一次所建模型。由此可见, 随着样本数目的不断增加和患者资料的不断完善, 模型会日趋完善, 预测能力也逐步增强。

参考文献:

- [1] 芮建中, 曹学峰, 李金恒, 等. 我国肾移植患者环孢素常规监测的群体药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(6): 431-432.
- [2] Bach JF. Cyclosporine in autoimmune diseases [J]. Transplant Proc, 1989, 21(Suppl,1): 97.
- [3] 黄玉凤, 王慧, 张国庆. 环孢素在自身免疫性疾病中的临床应用进展[J]. 药学实践杂志, 2006, 24(4): 196-199.
- [4] 李明春, 梁东升, 纪松岗, 等. 环孢素 A 临床血药浓度监测影响因素分析[J]. 中国药房, 1996, 7(6): 269-270.
- [5] 胡敏, 张静华, 孙鹤, 等. 群体药动学原理及 NONMEM 法数据分析[J]. 药学服务与研究, 2002, 2(4): 227-229.
- [6] 张绍, 翟所迪. 群体药动学在治疗药物监测中的应用[J]. 药学服务, 2006, 4(1): 45-46.
- [7] 李中, 范菁, 张宁, 等. 用多重线性回归法研究他克莫司的群体表观清除率[J]. 大连医科大学学报, 2007, 29(6): 535-537.
- [8] 芮建中, 张震. 群体药代动力学/群体药效动力学原理及研究方法[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(3): 246-251.
- [9] FDA guidelines. Guidance for industry: population pharmacokinetics [M]. Washington: FDA, 1999: 12-14.
- [10] 王国文, 程丹. 环孢素 A 血药浓度的影响因素[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(1): 38-39.
- [11] 孙成春, 郝俊文, 李春铁, 等. 影响环孢素血药浓度的因素分析[J]. 现代应用药学, 1995, 12(2): 37.
- [12] 孙成春, 王景祥, 郝俊文, 等. 肾移植后环孢素 A 血药浓度与红细胞及血红蛋白的相关性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(5): 259-260.
- [13] 余俊先, 夏杰, 史丽敏, 等. 人工神经网络建立的环孢素 A 血药浓度预测模型[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(1): 52-55.
- [14] 卢刚, 程刚, 陈继民. 群体药动力学简介[J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(2): 140-143.

[收稿日期] 2010-07-28

羟基喜树碱缓释片制备质量评价及稳定性考察

胡婧, 刘松青 (第三军医大学西南医院药学部, 重庆 400038)

[摘要] 目的: 对自制羟基喜树碱(HCPT)缓释片进行质量评价以及初步稳定性考察。方法: 对以最优化处方所制备的缓释片进行片质量差异、含量均匀性以及释放均一性测定和质量控制; 缓释片分别于空气、高温、高湿、光照条件下放置, 测定其稳定性。结果: 自制 HCPT 缓释片的片质量差异限度符合规定, 含量约在 20% 左右, 释放均一性良好; 经各种影响因素试验, 仅高温对制剂的外观、含量、累积释放百分率等无显著性影响。结论: 自制 HCPT 缓释片制剂应在 30℃, 25% 相对湿度条件下避光保存。

[关键词] 羟基喜树碱; 缓释片; 质量评价; 稳定性

[作者简介] 胡婧, 女, 药师, 电话: 13752908485, E-mail: hujing715@163.com [通讯作者] 刘松青, 男, 主任药师, 电话: 023-68765997, E-mail: songqingliu@hotmail.com