

造血干细胞移植患者霉酚酸药-时曲线下面积有限采样模型的应用研究[△]

林良沫^{1*}, 洪绵慧¹, 符祥俊^{2#} (1. 海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院药学部, 海口 570311; 2. 海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院血液内科, 海口 570311)

中图分类号 R979.5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)11-1333-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.009



摘要 目的:对造血干细胞移植(HSCT)患者展开霉酚酸药-时曲线下面积(MPA-AUC)有限采样(LSS)模型的应用研究,为临床合理评估霉酚酸药物暴露提供参考。方法:以2022年4月至2024年3月于该院接受异基因HSCT的患者为研究对象,在服用吗替麦考酚酯的第8日进行密集采样,收集并监测服药前至服药后12 h期间的8个采样点MPA血浆浓度,使用梯形法计算MPA-AUC。同时采用已发表的LSS模型预测上述患者的MPA-AUC结果,将两组结果进行比较以评估该LSS模型的预测能力。结果:共纳入患者25例,收集MPA血浆浓度200份。入组患者采用梯形法计算的MPA-AUC_{0-12 h}平均值为(16.33±4.10) mg·h/L (8.28~25.25 mg·h/L),采用LSS模型计算的MPA-AUC_{0-12 h}平均值为(16.15±4.17) mg·h/L (9.28~27.59 mg·h/L),两者的差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素分析提示,除MMF服药后12 h的血浆浓度外,其余各时间点的血浆浓度与AUC的相关性低。模型的绝对预测偏差(APE)为(2.44±1.56) mg·h/L, APE%<20%。结论:本研究的LSS模型具有较好的预测性能,可用于该院HSCT患者MPA的治疗药物监测,是评估MPA药物暴露的良好方法。

关键词 霉酚酸; 药-时曲线下面积; 有限采样模型; 造血干细胞移植

Application of Limited Sampling Strategy Model for the Area Under the Concentration-Time Curve of Mycophenolic Acid in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients[△]

LIN Liangmo¹, HONG Mianhui¹, FU Xiangjun² (1. Dept. of Pharmacy, Hainan General Hospital/Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 2. Dept. of Hematology, Hainan General Hospital/Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform limited sampling strategy (LSS) model for the area under the concentration-time curve of mycophenolic acid (MPA-AUC) in hematopoietic stem cell transplantation recipients (HSCT), so as to provide reference for rational clinical evaluation of drug exposure for mycophenolic acid. **METHODS:** Patients who received allogeneic HSCT at the hospital from Apr. 2022 to Mar. 2024 were enrolled. Intensive sampling was performed on the 8th day of mycophenolate mofetil administration. MPA plasma concentrations at 8 sampling points from before administration to after administration of 12 h were collected and monitored. MPA-AUC was calculated by using trapezoidal method. The published LSS model was used to predict MPA-AUC outcomes in these patients, and the two sets of results were compared to evaluate the predictive ability of the LSS model. **RESULTS:** A total of 25 patients were included and 200 MPA plasma concentrations were collected. The average MPA-AUC_{0-12 h} calculated by trapezoidal method was (16.33±4.10) mg·h/L (from 8.28 to 25.25 mg·h/L). The average MPA-AUC_{0-12 h} calculated by LSS model was (16.15±4.17) mg·h/L (from 9.28 to 27.59 mg·h/L), and there was no significant difference between two methods ($P>0.05$). Multivariate analysis indicated that the correlation between plasma concentration and AUC was low at all time points except for the plasma concentration at 12 h after MMF administration. The absolute prediction deviation (APE) of the model was (2.44±1.56) mg·h/L, with APE%<20%. **CONCLUSIONS:** The LSS model in this study has acceptable predictive performance, which can be used for the therapeutic drug monitoring of MPA in HSCT in the hospital, and is a good method to evaluate the drug exposure of MPA.

KEYWORDS Mycophenolic acid; AUC; Limited sampling model; Hematopoietic stem cell transplantation

△ 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No. 822QN452)

* 副主任药师。研究方向:治疗药物监测。E-mail:llm077@126.com

通信作者:副主任医师。研究方向:血液内科疾病。E-mail:

fuj1010@126.com

霉酚酸(MPA)是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)患者常用的免疫抑制剂。吗替麦考酚酯(MMF)在体内转化为有效成分MPA,抑制鸟嘌呤核苷的合成,起到抑制淋巴细胞增殖的作用。MMF联合钙调磷酸酶抑

制剂被广泛用于器官移植、HSCT 和自身免疫性疾病等领域,具有良好的免疫抑制作用。据报道,MPA 药-时曲线下面积 (MPA-AUC) 与药物暴露具有显著相关性^[1-2]。实体器官移植患者推荐维持 MPA-AUC_{0-12 h} 在 30~60 mg·h/L (高效液相色谱法) 或 37~70 mg·h/L (酶放大免疫法),有助于降低急性排斥反应和不良反应的发生风险^[2]。有限采样法 (LSS) 模型利用 1~4 个时间点的血浆浓度计算 AUC,相比于密集采样具有操作方便、临床可行性好的优势,已被广泛用于实体器官移植^[3-6]。但基于 HSCT 人群建立的 LSS 模型仍然较少^[7]。且针对该人群预防移植物抗宿主病 (GVHD) 的最佳 MPA-AUC 范围没有确立,因此,该人群的 MPA 治疗药物监测有待进一步研究。本研究对我院异基因 HSCT 患者进行密集采样得出 MPA-AUC_{0-12 h},并对国外某 LSS 模型进行验证,为临床开展 MPA 治疗药物监测研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以 2022 年 4 月至 2024 年 3 月于我院接受异基因 HSCT 的成年患者为研究对象。纳入标准:年龄≥18 周岁;采用环孢素联合 MMF 和小剂量甲氨蝶呤预防 GVHD;至少连续服用 MMF 1 周以上;接受密集采样测定 MPA 血浆浓度。排除标准:年龄<18 周岁者;临床资料不全者;服用 MMF 时间不足 1 周者。本研究已取得我院伦理委员会批准 (伦理批号:2021-232),所有患者已签署知情同意书。

1.2 用药方法

本研究的患者服用吗替麦考酚酯分散片 (规格:0.25 g): 体重≥70 kg 者,1 次 0.75 g,每 12 h 给药 1 次;体重<70 kg 者,1 次 0.5 g,每 12 h 给药 1 次。于移植前 7 d 或移植前 9 d 开始服用,联合应用环孢素注射液并维持环孢素谷浓度在 150~250 ng/mL 范围内。没有急性 GVHD 者,于移植后 30 d 停止服用 MMF。

1.3 血药浓度采集和分析

所有患者规律服用 MMF 的第 8 日,于清晨服药前 (记为 0 h,对应血浆浓度记为 C₀),服药后 0.5、1、2、4、6、8 和 12 h (对应血浆浓度记为 C_{0.5}、C₁、C₂、C₄、C₆、C₈ 和 C₁₂) 采集外周静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝血管中,离心后取血浆冻存于 -40 ℃,解冻后统一上机检测。浓度检测设备为 Viva-E 型全自动药物浓度分析仪 (德国 Siemens 公司),检测试剂为西门子霉酚酸测定试剂盒,检测方法为酶放大免疫法。

1.4 MPA-AUC 计算

记录每例患者密集采样浓度结果,采用梯形面积法计算 MPA-AUC_{0-12 h}。绘制 MPA 血浆浓度-时间折线图,并分析各时间点浓度与 AUC 的相关性。

1.5 LSS 模型验证

采用 2006 年美国大都会州立大学临床药理学研究所发布的 4 点 LSS 模型^[8] 计算我院患者的 MPA-AUC_{0-12 h} (AUC_{预测}),与密集采样法计算的 MPA-AUC_{0-12 h} (AUC_{实测}) 相比,得出绝对预测偏差 (APE) 和绝对预测偏差的百分比 (APE%),以 APE%<20% 为通过验证。LSS 模型公式: AUC_{预测} = 4.43 + 2.76 × C₀ + 0.51 × C₁ + 1.97 × C₂ + 4.27 × C₆ (r² = 0.85); APE = | AUC_{预测} - AUC_{实测} |; APE% = (| AUC_{预测} - AUC_{实测} | /

AUC_{实测}) × 100% (r² 为相关系数)。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析和绘图,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以百分比表示。采用 Pearson 单变量分析评估各时间点浓度与 AUC 的相关性, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

本研究共纳入 25 例患者,其中男性 18 例,女性 7 例;年龄为 18~53 岁,平均 (34.24 ± 9.24) 岁;平均体重为 (60.32 ± 13.14) kg。所有患者均采用清髓性预处理方案;预防 GVHD 均采用环孢素、MMF、抗胸腺细胞免疫球蛋白联合小剂量甲氨蝶呤的方案;仅再生障碍性贫血患者回输骨髓加外周血干细胞,其余患者均回输外周血干细胞;患者的 MMF 平均日剂量为 (1.1 ± 0.2) g。入组患者的基本资料见表 1。

表 1 入组患者的基本资料

项目	特征	病例数 (%)
临床诊断	急性白血病	17 (68.0)
	慢性粒细胞白血病	5 (20.0)
	骨髓增生异常综合征	2 (8.0)
	再生障碍性贫血	1 (4.0)
预处理方案	经典白消安+环磷酰胺方案或改良白消安+环磷酰胺方案	22 (88.0)
	白消安+氟达拉滨+阿糖胞苷	2 (8.0)
	白消安+氟达拉滨+地西他滨	1 (4.0)
移植类型	亲缘半相合	23 (92.0)
	无关供者	2 (8.0)

2.2 MPA 各浓度与 AUC 相关性分析

25 例患者共采集 200 份 MPA 血浆浓度标本,绘制浓度-时间折线图,见图 1。多数患者服用 MMF 后 0.5~1 h,MPA 浓度可达峰值,且未观察到明显的第二吸收峰,提示联合环孢素抑制了 MPA 的肝肠循环和二次吸收。Pearson 单变量分析结果显示,仅 C₁₂ 显示出中等程度的相关性 (r² = 0.71, r²>0.8 通常被认为有强相关性),其余各时间点 MPA 血浆浓度与 AUC 的相关性差 (r²<0.7),因此,依据单个血浆浓度难以评估 MPA 的药物暴露,见表 2。

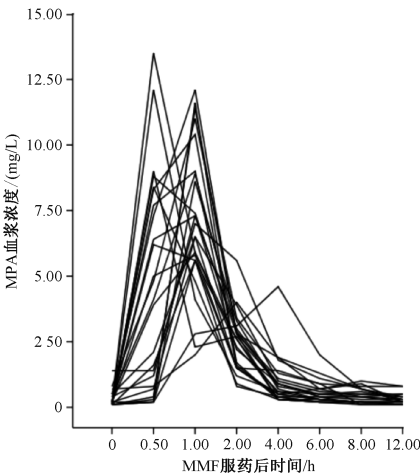


图 1 25 例患者 MPA 血浆浓度-时间折线图

2.3 LSS 模型验证结果

25 例患者密集采样的 MPA-AUC_{0-12 h} 平均值为 (16.33 ±

表 2 各时间点 MPA 血浆浓度及其与 AUC 的 r^2

项目	MMF 服药后时间							
	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
MPA 血浆浓度/ $(\bar{x}\pm s, \text{mg/L})$	0.30 $\pm$ 0.29	4.58 $\pm$ 4.01	7.02 $\pm$ 2.83	2.49 $\pm$ 1.10	0.97 $\pm$ 0.91	0.56 $\pm$ 0.42	0.40 $\pm$ 0.27	0.28 $\pm$ 0.20
与 AUC 的 r^2	0.54	0.11	0.32	0.54	0.59	0.63	0.66	0.71

4.10) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ (8.28~25.25 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$), 采用 LSS 模型计算的 MPA-AUC_{0~12 h} 平均值为 (16.15 $\pm$ 4.17) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ (9.28~27.59 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$), 两者的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。计算出 APE 平均值为 (2.44 $\pm$ 1.56) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ (0.08~6.21 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$), APE% 平均值为 (15.48 $\pm$ 9.70)% (0.56%~37.69%), 其中有 19 例患者的 APE% $<$ 20.00%, 占 76.00%, 与该模型发表的自身验证结果接近 (72% 的患者 APE% $<$ 20%)。上述验证结果提示, 该 LSS 模型对我院异基因 HSCT 患者的 MPA-AUC_{0~12 h} 具有较好的预测能力。

3 讨论

MPA-AUC_{0~12 h} 在实体器官移植领域的研究与应用较为充分, 但在 HSCT 领域的 MPA 治疗药物监测研究尚有不足, 可用的 LSS 模型较少^[7]。随着研究的深入, 越来越多的学者发现 MPA 的药物暴露与 GVHD 的发生密切相关。Osunkwo 等^[9]的研究结果表明, 接受异基因 HSCT 的患者, 在移植后第 30 日如未能达到目标 MPA 暴露, 则其发生中重度急性 GVHD 的概率显著增加; 该研究采用实体器官移植的 MPA 目标谷浓度 1.0~3.5 mg/L 为靶值, 达到该靶值的患者 II~IV 级急性 GVHD 的发生率显著降低 (16.7% $\pm$ 15.2% *vs.* 100%, $P<0.02$)。Jacobson 等^[10]以 87 例接受异基因 HSCT 的成年受者为研究对象, 每 12 h 口服或静脉注射 MMF 1 g 并联合环孢素预防 GVHD, 结果显示, 未结合的 MPA-AUC_{0~12 h} $<$ 300 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 与较高的急性 GVHD 发生率相关 (58% *vs.* 35%), 但 GVHD 发生率与谷浓度没有相关性; 该研究认为, MMF 常规使用的 1 g/d 的日剂量可导致不够充足的 AUC, 建议将 MMF 日剂量提高至 3 g/d。由此可见, 开展 MPA 的治疗药物监测在 HSCT 患者中具有显著的临床意义。

LSS 模型的优势使其在评估 MPA-AUC_{0~12 h} 方面发挥了重要作用。本研究所验证的 LSS 模型为 2006 年美国大都会州立大学临床药理学研究所发布, 该研究以接受异基因 HSCT 的成年患者为对象, 给予 MMF 1 g、每 12 h 给药 1 次的剂量, 于移植后 1 周进行密集采样, 建立了静脉给药和口服给药的 LSS 模型, 并且首次将总 MPA 与游离 MPA 分开建模, 是截至目前有关 HSCT LSS 模型的较为全面的研究^[8]。该研究发现, 静脉给药模型包含 3 个浓度点即可使 $r^2>0.99$, 而口服给药模型则至少需要 4 个浓度点才能使 $r^2>0.85$, 且口服给药模型的预测偏差高于静脉给药模型, 提示口服给药增加药物代谢过程的复杂性可引入较大的预测偏差。本研究引用该 LSS 模型预测我院 HSCT 患者的 MPA-AUC_{0~12 h}, 结果显示, APE 平均值为 (2.44 $\pm$ 1.56) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$, APE% 平均值为 (15.48 $\pm$ 9.70)%, 有 76.00% 的患者得到较为准确的预测结果 (APE% $<$ 20%), 提示该模型可适用于我国 HSCT 患者。但由于 LSS 模型的预测能力受浓度检测方法、联合用药、建模对象等多种因素影响, 临床工作中仍然推荐根据各移植单位的实际情况建立自己的 LSS 模型。

本研究发现, MPA 各时间点的血浆浓度与 AUC 的相关性差, 仅 C_{12} 表现出中等程度的相关性 ($r^2>0.71$)。陈红君等^[11]在自身免疫性疾病患者 MPALSS 模型的研究中发现, C_{12} 与 AUC 具有较强的相关性, 甚至可使用单点模型计算 AUC, 计算公式为 MPA-AUC_{0~12 h} = 10.82 + 13.37 C_{12} ; 该作者认为研究当日对患者实施严格的进餐管理 (晨起服药后 2 h 再进餐, 后续服用标准餐), 而研究前 1 日夜晚饮食未受到控制, 有些患者甚至在晚餐时服药, 由于食物对 MMF 的吸收、分布、代谢具有显著影响, 可能是导致 C_{12} 与 AUC 的相关性较 C_0 更好的原因。本研究并未严格对患者饮食进行管理, 只要求于早晚 8 时服用 MMF, 可能是 C_{12} 表现出中等程度而非强相关性的原因。本研究绘制的 MPA 血浆浓度-时间折线图未显示出明显的第二吸收峰, 与环孢素抑制 MPA 肝肠循环的多数报道相一致, 这也是导致 MPA-AUC 偏低的因素之一^[12]。因而进行 MPALSS 模型研究时, 应考虑众多的影响因素, 选择或者建立符合本单位需要的模型, 助力 MPA 治疗药物监测的开展。

参考文献

[1] CHAKRABARTI K, FRAME D, AL ABBAS M, et al. The use of mycophenolate mofetil area under the curve [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(3): 221-232.

[2] KUYPERS D R J, LE MEUR Y, CANTAROVICH M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(2): 341-358.

[3] 张寒娟, 丁建强, 韩文超, 等. 肾移植受者早期霉酚酸暴露量估算模型研究[J]. *中国药房*, 2023, 34(20): 2530-2534.

[4] 向红平, 韩勇, 周红, 等. 有限采样策略估算心脏移植受者霉酚酸体内暴露的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(1): 70-74.

[5] JAIN A, VENKATARAMANAN R, HAMAD I S, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid after mycophenolate mofetil administration in liver transplant patients treated with tacrolimus [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(3): 268-276.

[6] 陈琳, 韩勇, 蔡杰, 等. 有限采样策略应用于中国器官移植患者霉酚酸暴露量估算的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(7): 762-768.

[7] SOBIK J, RESZTAK M. A systematic review of multiple linear regression-based limited sampling strategies for mycophenolic acid area under the concentration-time curve estimation [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(6): 721-742.

[8] NG J, ROGOSHESKE J, BARKER J, et al. A limited sampling model for estimation of total and unbound mycophenolic acid (MPA) area under the curve (AUC) in hematopoietic cell transplantation (HCT) [J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(3): 394-401.

[9] OSUNKWO I, BESSMERTNY O, HARRISON L, et al. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2004, 10(4): 246-258.

(下转第 1339 页)