

环孢素血药浓度超限列线图预测模型的构建与验证

史金平, 袁海玲*

西安国际医学中心医院 药学部, 陕西 西安 710100

摘要: **目的** 构建并验证环孢素血药浓度超限列线图预测模型, 筛选血药浓度超限的高危人群, 提高环孢素治疗的安全性。**方法** 回顾性分析 2019 年 10 月—2022 年 10 月西安国际医学中心医院服用环孢素并接受血药浓度监测的 207 例住院患者的临床资料, 采用 Logistic 回归方程分析环孢素血药浓度超限的影响因素, 构建列线图预测模型, 并对该模型进行评估。**结果** 日剂量、合用唑类抗真菌药是环孢素血药浓度低于正常值下限的独立影响因素; 日剂量、肾功能不全、合用达那唑、合用糖皮质激素、合用唑类抗真菌药是环孢素血药浓度超出正常值上限的独立影响因素。根据所筛选出的 5 项环孢素血药浓度超出正常值上限的独立影响因素, 建立了环孢素血药浓度超限的列线图预测模型, 该模型的 C-index 指数为 0.841, 表明该列线图模型具有较好的区分度, 对该模型进行验证后发现预测值和观察值基本一致, 表明该列线图预测模型具有较好的一致性。**结论** 构建的环孢素血药浓度超限列线图预测模型有良好的区分度及一致性, 具有较高的临床应用价值, 可甄别易发生环孢素血药浓度超限的高危人群, 有目的地开展血药浓度监测, 提高药物治疗安全性。

关键词: 环孢素; 血药浓度; 影响因素; 列线图预测模型; 日剂量; 肾功能不全

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)08-2067-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.042

Construction and verification of the prediction model of blood concentration overrun of cyclosporine by nomogram

SHI Jin-ping, YUAN Hai-ling

Department of Pharmacy, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China

Abstract: Objective To construct and verify the prediction model of the blood concentration of cyclosporine exceeding the limit, screen the high-risk groups of the blood concentration exceeding the limit, and improve the safety of the treatment of cyclosporine. **Methods** The clinical data of 207 inpatients who took cyclosporine and received blood concentration monitoring in Xi'an International Medical Center Hospital from October 2019 to October 2022 were retrospectively analyzed. The influencing factors of excessive blood concentration of cyclosporine were analyzed by using Logistic regression equation, and the prediction model was built and evaluated. **Results** Daily dose and the combination of azole antifungal drugs were the independent factors influencing the blood concentration of cyclosporine below the lower limit of normal value. Daily dose, renal insufficiency, combination of danazol, glucocorticoid, and azole antifungal drugs were independent factors influencing the concentration of cyclosporine beyond the upper limit of normal value. Based on the five selected independent factors affecting the concentration of cyclosporine exceeding the upper limit of normal value, a column-line prediction model for the concentration of cyclosporine exceeding the upper limit of normal value was established. The C-index of the model was 0.841, indicating that the column-line model had a good degree of differentiation. After verifying the model, it was found that the predicted value was basically consistent with the observed value. The results show that the prediction model has good consistency. **Conclusion** The prediction model built in this study has good differentiation and consistency, and has high clinical application value, which can identify high-risk groups prone to excessive blood concentration of cyclosporine, carry out purposeful blood concentration monitoring, and improve the safety of drug treatment.

Key words: cyclosporine; blood concentration; influencing factors; nomogram prediction model; daily dose; renal insufficiency

收稿日期: 2023-03-01

作者简介: 史金平, 男, 本科, 主管药师。E-mail: 903442614@qq.com

*通信作者: 袁海玲, 女, 硕士, 主任药师。E-mail: yuan.hailing@00516.cn

环孢素是一种钙调神经蛋白免疫抑制剂,广泛用于干细胞移植及骨髓移植患者排斥反应的预防及再生障碍性贫血、类风湿关节炎等疾病的治疗,但该药治疗窗窄、个体差异大,使用不当极易发生肝、肾、血液等多系统不良反应^[1]。环孢素的不良反应与其血药浓度密切相关,当其血药浓度超出正常值上限时不良反应发生风险明显增加^[2]。大量研究证实,环孢素血药浓度受遗传、药物、饮食结构、肝肾功能等多种因素影响,极易发生血药浓度超限^[3-5]。为确保环孢素血药浓度在正常范围之内,常常需要通过频繁开展血药浓度监测,来调整患者的给药剂量,但这种方式容易导致患者环孢素血药浓度频繁波动,且多次采血会增加患者不适及经济负担。目前虽有多名学者研究环孢素血药浓度的影响因素,但尚缺乏能准确预测其血药浓度超限的工具,难以指导临床精准治疗。本研究采用 Logistic 回归方法,筛选环孢素血药浓度的独立影响因素,建立环孢素血药浓度超限的列线图预测模型,甄别易发生环孢素血药浓度超限的高危人群,有目的性的开展血药浓度监测,及时依据血药浓度调整患者的给药剂量,提高药物治疗的安全性,同时减轻患者因频繁采血导致的不适及经济负担。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月—2022 年 10 月西安国际医学中心医院中服用环孢素并接受血药浓度监测的 207 例住院患者的临床资料,其中男性 103 例,女性 104 例,年龄 3~81 岁,平均年龄 (46.6 ± 17.9) 岁,记录患者原发疾病(包括干细胞移植、再生障碍性贫血、白血病)、合并疾病(包括感染、糖尿病、肝肾功能不全)、用药前是否输注血浆或红细胞、实验室检查指标(包括红细胞计数、血小板计数、肌酐清除率、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶)、合并用药(包括其他免疫抑制剂、达那唑、质子泵抑制剂、钙通道阻滞剂、糖皮质激素、别嘌醇、碳青霉烯类抗菌药物、唑类抗真菌药、喹诺酮类抗菌药物、利尿剂)、环孢素每日剂量等相关信息。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:患者至少连续服药 5 d 后行血药浓度监测,于下次服药前采血测定环孢素血药浓度;患者病例中能提取所需数据。排除标准:因任何原因漏服、间断服药者,临床病例资料不全者。

1.3 研究方法

环孢素有效血药浓度为 150~300 ng/mL^[6-7],以 150 ng/mL 为界,将数据分为低限组(<150 ng/mL, 72 例)与非低限组(≥ 150 ng/mL, 135 例),探究可能导致环孢素血药浓度低于正常下限的独立影响因素;以 300 ng/mL 为界,将数据分为超限组(>300 ng/mL, 35 例)与非超限组(≤ 300 ng/mL, 172 例),探究可能导致环孢素有效血药浓度高于正常上限的独立影响因素,如 ≥ 4 个独立影响因素,则建立列线图预测模型。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,计数资料以 n 或率(%)表示,采用 χ^2 检验。使用 Logistic 回归方程筛选环孢素血药浓度的独立影响因素,通过 R 4.2.2 软件,使用 rms 程序包建立列线图预测模型、计算一致性指数(C-index),采用 Bootstrap 法进行内部验证;使用 ROCR 及 rms 程序包绘制受试者特征曲线(ROC)曲线。

2 结果

2.1 环孢素血药浓度超限的单因素分析

207 例患者中 72 例血药浓度不达标,占比 34.8%,单因素分析结果显示,日剂量、年龄、干细胞移植、白血病,合用其他免疫抑制剂、达那唑、质子泵抑制剂、钙通道阻滞剂、碳青霉烯类抗菌药物、唑类抗真菌药是环孢素血药浓度低于正常值下限的影响因素;207 例患者中 35 例血药浓度超限,占比 16.9%,单因素分析结果显示,日剂量、白血病、肾功能不全,合用达那唑、糖皮质激素、碳青霉烯类抗菌药物、唑类抗真菌药物是环孢素血药浓度高于正常值上限的影响因素,见表 1。

2.2 环孢素血药浓度超限的多因素分析

使用 Logistic 回归方程对筛选出的影响因素进行多因素分析,分析结果显示日剂量(OR=0.98, CI: 0.97~0.99)、唑类抗真菌药(OR=0.08, CI: 0.03~0.21)是环孢素血药浓度低于正常值下限的独立影响因素,结果如表 2 所示;日剂量(OR=1.01, CI: 1.01~1.02)、肾功能不全(OR=0.26, CI: 0.08~0.89)、合用达那唑(OR=8.64, CI: 3.03~24.66)、合用糖皮质激素(OR=2.62, CI: 1.01~6.82)、合用唑类抗真菌药(OR=5.15, CI: 1.96~13.57)是环孢素血药浓度高于正常值上限的独立影响因素,结果如表 3 所示。

表 1 影响环孢素血药浓度的单因素分析
Table 1 Single factor analysis of cyclosporine plasma concentration

影响因素	血药浓度低于正常值下限		统计结果		血药浓度高于正常值上限		统计结果	
	<150 ng·mL ⁻¹	≥150 ng·mL ⁻¹	F ₁ /χ ² ₁	P ₁	>300 ng·mL ⁻¹	≤300 ng·mL ⁻¹	F ₂ /χ ² ₂	P ₂
n/例	72	135	—	—	35	172	—	—
日剂量/mg	144.38±49.36	185.81±51.45	31.33	0.01	193.71±58.48	166.86±52.49	7.32	0.01
年龄/岁	42.79±20.38	48.56±16.20	4.95	0.03	45.40±12.40	46.78±18.87	0.17	0.68
性别/例								
男	38	65	0.40	0.53	13	88	2.29	0.13
女	34	70			22	84		
干细胞移植/例	15	12	5.91	0.02	5	22	0.06	0.81
再生障碍贫血/例	42	86	0.57	0.45	19	109	2.58	0.11
白血病/例	12	43	5.55	0.02	16	39	7.91	0.01
合并感染/例	30	66	0.98	0.32	21	75	3.14	0.08
合并糖尿病/例	5	11	0.10	0.76	4	12	0.81	0.37
肾功能不全/例	21	31	0.96	0.33	4	48	4.20	0.04
肝功能不全/例	10	26	0.94	0.33	10	26	0.94	0.33
输注红细胞（血浆）/例	15	31	0.12	0.73	4	42	2.84	0.09
其他免疫抑制剂/例	4	23	5.46	0.02	7	20	1.80	0.18
达那唑/例	4	25	6.55	0.01	13	16	18.71	0.01
质子泵抑制剂/例	18	56	5.55	0.02	16	58	1.82	1.18
钙通道阻滞剂/例	4	20	3.93	0.04	5	19	0.30	0.59
糖皮质激素/例	21	56	3.05	0.08	20	57	7.17	0.01
别嘌醇/例	7	11	0.15	0.70	3	15	0.00	0.98
碳青霉烯类抗菌药物/例	6	26	4.29	0.04	10	22	5.54	0.02
唑类抗真菌药/例	7	58	24.09	0.01	22	43	19.35	0.01
喹诺酮类抗菌药物/例	2	10	1.84	0.18	2	10	1.84	0.18
利尿剂/例	5	11	0.10	0.76	6	10	0.06	0.82
红细胞计数/（×10 ¹² ·L ⁻¹ ）	2.85±1.04	2.79±0.83	0.22	0.64	2.91±0.91	2.79±0.91	0.56	0.46
血小板计数/（×10 ⁹ ·L ⁻¹ ）	93.18±93.49	84.30±100.75	0.38	0.54	92.22±102.53	86.40±97.52	0.10	0.75
白蛋白/（g·L ⁻¹ ）	37.89±6.88	57.50±5.14	0.22	0.64	36.25±5.14	37.92±5.89	2.41	0.12
肌酐清除率/（mL·min ⁻¹ ）	100.31±34.39	99.88±29.53	0.01	0.93	106.81±29.77	98.65±31.42	2.00	0.16
丙氨酸氨基转移酶/（U·L ⁻¹ ）	29.62±31.28	36.25±40.00	1.34	0.25	35.73±43.62	33.58±38.58	0.09	0.77
天冬氨酸氨基转移酶/（U·L ⁻¹ ）	25.36±16.96	31.49±38.74	1.63	0.20	28.47±23.58	29.54±34.57	0.03	0.86

表 2 环孢素血药浓度低于正常值下限的影响因素
Table 2 Influencing factors of blood concentration of cyclosporine below the lower limit of normal value

影响因素	β 值	Wald 值	P	Exp（B）	95%CI
日剂量	-0.02	24.94	<0.01	0.98	0.97~0.99
唑类抗真菌药	-2.55	26.20	<0.01	0.08	0.03~0.21

表 3 环孢素血药浓度超出正常值上限的影响因素
Table 3 Influencing factors of blood concentration of cyclosporin exceeding the upper limit of normal value

影响因素	β 值	Wald 值	P	Exp（B）	95% CI
日剂量	0.01	9.57	<0.01	1.01	1.01~1.02
肾功能不全	-1.35	4.60	0.03	0.26	0.08~0.89
达那唑	2.16	16.23	<0.01	8.64	3.03~24.66
糖皮质激素	0.96	3.88	0.04	2.62	1.01~6.82
唑类抗真菌药	1.64	11.01	<0.01	5.15	1.96~13.57

2.3 环孢素血药浓度超限列线图预测模型的构建

依据多因素分析结果，建立环孢素血药浓度超出正常值上限的列线图预测模型。该模型显示随着每日剂量、合用达那唑、合用糖皮质激素、合用唑类抗真菌药 4 种危险因素相应评分的增加，模型总评分增高，环孢素血药浓度超出正常值上限的发生风险也随之增加；而随着肾功能不全相应评分的增加，模型总评分降低，环孢素血药浓度超出正常值上限的发生风险随之下降，见图 1。

2.4 环孢素血药浓度超限列线图预测模型的验证

采用 Bootstrap 自抽样法对模型进行验证，获得的校准曲线和 Y=X 直线相近，说明该预测模型校准度良好，C-index 指数为 0.841 说明该预测模型具有良好的区分度，结果如图 2 所示。应用 ROC 曲线分析该模型的预测效率，曲线下面积为 0.841（95%CI: 0.767~0.915），表明该模型预测效能中等，最佳临界值为-2.163、敏感性为 0.886、特异性为 0.669，结果如图 3 所示。

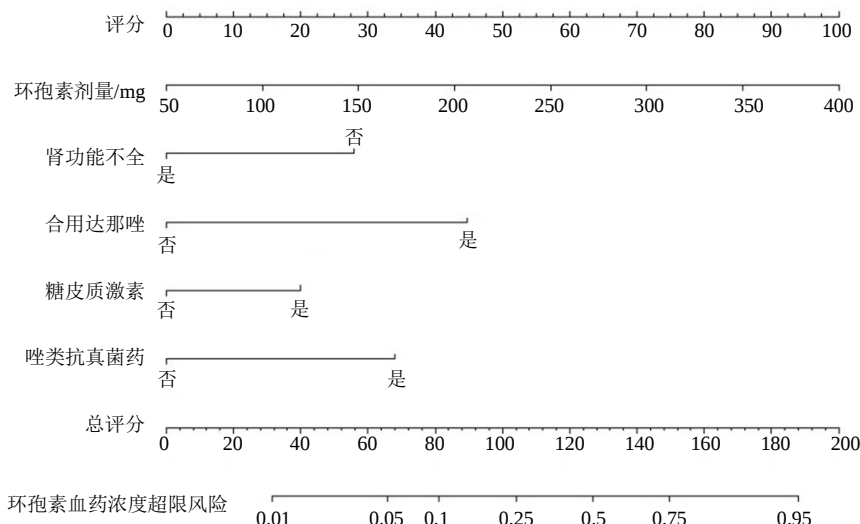


图 1 环孢素血药浓度超出正常值上限的列线图预测模型

Fig. 1 A nomograph prediction model of cyclosporine plasma concentration exceeding the upper limit of normal value

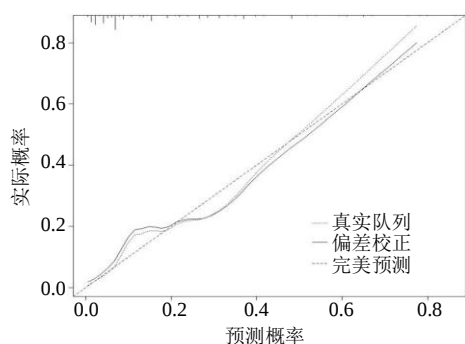


图 2 环孢素血药浓度超出正常值上限的列线图预测模型验证

Fig. 2 Validation of the nomogram prediction model of cyclosporine plasma concentration exceeding the upper limit of normal value

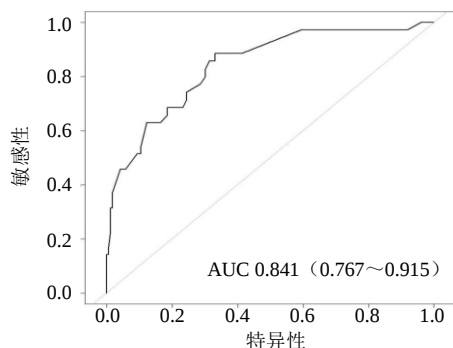


图 3 环孢素血药浓度超出正常值上限的列线图预测模型的 ROC 曲线验证

Fig. 3 Validation of ROC curve of the nomogram prediction model of cyclosporine plasma concentration exceeding the upper limit of normal value

3 讨论

3.1 年龄对环孢素血药浓度的影响

年龄是影响药物代谢的重要因素之一，Yee 等研究显示年龄 <40 岁的骨髓移植患者对环孢素的清除能力显著高于 40 岁以上的患者^[8]；同时 Ushijima 等的研究也发现，在肾病综合征儿童中，为达到同一血药浓度，年龄较小的儿童所需环孢素剂量较大^[9]；此外，刘世浩等^[10]研究表明，年龄 <4 岁的儿童环孢素血药浓度显著低于 4 岁以上的人群。本研究单因素分析结果提示，环孢素的血药浓度 <150 ng/mL 的人群年龄 (42.79 ± 20.38) 岁显著低于环孢素血药浓度 ≥ 150 ng/mL 的人群年龄 (48.56 ± 16.20) 岁，但多因素共同分析时，年龄并非环孢素血药浓度低于正常值下限的独立影响因素，因此现阶段尚不能依据年龄因素预测患者环孢素血药浓度，还需扩大样本量，进一步研究。

3.2 肾功能对环孢素血药浓度的影响

肾功能是影响药物清除的重要因素之一，血肌酐水平与肌酐清除率是评价肾功能的重要指标，血肌酐升高、肌酐清除率降低提示肾清除能力下降，研究发现，在再生障碍性贫血的患者中，血肌酐水平与环孢素的清除成反比^[11]，但张潇等^[12]的研究显示，环孢素血药浓度与血清肌酐清除率无显著相关性。本研究结果表明，肌酐清除率不是环孢素血药浓度超出正常值上限的危险因素，但以患者是否合并肾功能不全进行分类研究时，结果提示肾功能正常的患者反而更易发生环孢素血药浓度超出正常

值上限,与既往研究相矛盾。因此,肾功能对环孢素血药浓度是否有影响,仍需进一步研究。

3.3 药物相互作用对环孢素血药浓度的影响

药物相互作用是影响环孢素血药浓度的主要原因之一,合并多种疾病的患者应警惕药物相互作用对环孢素血药浓度的影响。高血压是肾移植患者常见的并发症,此类患者常合用钙通道阻滞剂,其除了干扰肝药酶外,还能促进环孢素的吸收,减少环孢素表观分布容积,影响其血浆蛋白结合率,使得血药浓度增加。Bernard 等^[13]的研究显示,不同钙通道阻滞剂对环孢素血药浓度的影响不同,服用尼卡地平和氨氯地平治疗的患者环孢素血药浓度显著增加,而接受拉西地平治疗的患者则保持稳定。本研究单因素分析结果显示,合用钙通道阻滞剂有助于环孢素血药浓度达标,且不会导致环孢素血药浓度超出正常值上限,但多因素分析结果显示其对环孢素血药浓度无显著影响,这可能与不同钙通道阻滞剂对环孢素血药浓度影响强度存在差异有关,因此,现阶段尚无法依据患者是否合用钙通道阻滞剂来预测患者血药浓度。

免疫抑制是真菌感染的危险因素,因此使用环孢素的患者,多合用抗真菌药^[14]。环孢素主要经细胞色素 P450 酶中的 CYP3A4 酶系统代谢,唑类抗真菌药可与细胞色素 P450 系统的血红素铁结合,从而抑制 CYP3A4 酶活性,影响环孢素的代谢,提高其血药浓度。Masoumi 等^[15]的研究显示,伏立康唑可显著提高患者环孢素血药浓度,且对环孢素血药浓度影响的程度取决于伏立康唑的血药浓度。此外,糖皮质激素、他克莫司、促胃动力药、抗菌药物、抗癫痫药等均存在不同程度的相互作用^[15-17]。本研究多因素分析显示,合用糖皮质激素、达那唑、唑类抗真菌药物是环孢素血药浓度超出正常值上限的独立影响因素。因此,当患者因多种疾病需要同时使用多种药物时,需要重点监测环孢素血药浓度以及环孢素可能对合并用药的影响,避免由于药物相互作用,发生不良反应。

综上所述,既往多项研究均已证实遗传因素、饮食结构、药物相互作用等可显著影响环孢素血药浓度,但缺乏能准确预测环孢素血药浓度是否超限的工具,本研究采用 Logistic 回归方法,筛选环孢素血药浓度的独立影响因素,在此基础上进一步构建环孢素血药浓度超限列线图预测模型,使用 Bootstrap 内部验证法对该列线图模型进行验证,结

果显示该模型预测环孢素血药浓度是否超限的预测值和观察值基本一致,通过 ROC 曲线得出该列线图模型的 AUC 为 0.841,表明该列线图模型具有良好的预测效能,可使临床更方便、快捷、准确的识别环孢素血药浓度超限的高危人群,有目的性的加强血药浓度监测,及时调整药物使用剂量,提高药物治疗的安全性,但构建更精准、更有效的环孢素血药浓度超限列线图预测模型,还需要进一步的研究及大量外部数据进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈鑫,王晓雪,唐坤,等.环孢素 A 代谢物的研究概况[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(3): 372-376.
- [2] 丁伶清,田雪梅,王彦娥,等.环孢素 A 药动学/药效学/不良反应的影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(21): 1935-1939.
- [3] 王琳珊,邢晓清,刘洪涛,等.环孢素 A 血药浓度影响因素的研究进展[J].临床合理用药杂志,2019,12(28): 180-181.
- [4] 章静欣,赵明明,肇丽梅.结缔组织病继发血小板减少患者中环孢素 A 血药浓度监测与评价[J].中国医院药学杂志,2022,42(21): 2258-2263.
- [5] Anlamlert W, Sermsappasak P, Yokubol D, et al. Pomelo enhances cyclosporine bioavailability in healthy male Thai volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(4): 377-383.
- [6] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组.中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(III)—急性移植抗宿主病(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(7): 529-536.
- [7] Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: Updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(2): e157-e167.
- [8] Yee G C, Lennon T P, Gmur D J, et al. Age-dependent cyclosporine: Pharmacokinetics in marrow transplant recipients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1986, 40(4): 438-443.
- [9] Ushijima K, Uemura O, Yamada T. Age effect on whole blood cyclosporine concentrations following oral administration in children with nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(4): 663-668.
- [10] 刘世浩,王鸣璐,马艺溢,等.再生障碍性贫血患儿环孢素血药浓度影响因素分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34(13): 1580-1583.
- [11] 刘世浩.再生障碍性贫血患儿体内环孢素血药浓度影

- 响因素及群体药代动力学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [12] 张潇, 回广飞, 任天舒, 等. 异基因造血干细胞移植患者环孢素血药浓度及影响因素分析 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(9): 926-929.
- [13] Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(12): 1580-1584.
- [14] 王美婷, 余爱荣, 辛华雯. 环孢素与唑类抗真菌药物相互作用的研究进展 [J]. 中国药师, 2018, 21(7): 1266-1269.
- [15] Masoumi H T, Hadjibabaie M, Vaezi M, *et al.* Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients [J]. *J Res Pharm Pract*, 2017, 6(2): 77-82.
- [16] 尹玉琴, 刘勇, 徐贵丽, 等. 药物相互作用对环孢素 A 血药浓度的影响 [J]. 中国药事, 2006(6): 378-379.
- [17] 徐涛, 朱素燕, 周科挺, 等. 造血干细胞移植患者中伏立康唑与环孢素及他克莫司的相互作用 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1719-1721.

【责任编辑 高源】