

环孢素A在异基因造血干细胞移植患者体内的群体药动学研究

刘萌^{1,2*}, 张瑞麟¹, 刘敏¹, 李忠东^{1,2#} (1. 空军总医院药学部, 北京 100142; 2. 安徽医科大学空军临床学院, 合肥 230032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4370-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.18

摘要 目的: 建立异基因造血干细胞移植患者术后服用环孢素A(CsA)的群体药动学(PPK)模型, 为临床个体化用药提供参考。方法: 回顾性收集119例异基因造血干细胞移植术患者484份常规监测的CsA血药浓度数据。用非线性混合效应模型(NONMEM)法建立PPK模型, 并考察性别、年龄、体质量(WT)、术后时间(POD)、肝肾功能和联合用药等固定效应对药动学参数的影响。最终模型采用Bootstrap法进行内部验证。结果: 患者红细胞比容(HCT)、WT、POD、合并使用伊曲康唑(ITR)对CsA体内清除率有显著性影响。最终模型公式为: $CL=24.1 \times [1-0.0296 \times (HCT-25.65)] \times [1+0.0123 \times (WT-55.01)] \times [1-0.225 \times ITR] \times [1-0.00221 \times (POD-42.09)]$ (L/h); $V_d=1010$ L; $K_a=1.28$ h⁻¹; $F=0.65$ 。用Bootstrap法对模型进行内部验证, 结果显示模型稳定可靠。结论: 用NONMEM拟合可获得异基因造血干细胞移植术后患者应用CsA的PPK最终模型, 该模型可为该类患者合理使用CsA提供参考依据。

关键词 环孢素A; 异基因造血干细胞移植; 治疗药物监测; 群体药动学; 非线性混合效应模型; 个体化给药

Population Pharmacokinetics Study of Cyclosporine A in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients

LIU Meng^{1,2}, ZHANG Rui-lin¹, LIU Min¹, LI Zhong-dong^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100142, China; 2. Clinical School of Air Force, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To set up a population pharmacokinetics (PPK) model of cyclosporine A (CsA) in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) recipients, and to provide reference for individualized medication in clinical practice. METHODS: 484 copies of plasma concentrations data of CsA were collected from 119 allo-HSCT patients retrospectively. PK model was set up by using the nonlinear mixed-effect model (NONMEM) method. The influences of fixed effect such as gender, age, body weight, postoperative day, hepatic and renal function and drug combination on pharmacokinetic parameters were investigated. The final model was validated by the Bootstrap method. RESULTS: Haematocrit (HCT), weight (WT), postoperative day (POD) and combined use of itraconazole (ITR) affected the clearance rate of CsA significantly. The final model formula was: $CL=24.1 \times [1-0.0296 \times (HCT-25.65)] \times [1+0.0123 \times (WT-55.01)] \times [1-0.225 \times ITR] \times [1-0.00221 \times (POD-42.09)]$ (L/h); $V_d=1010$ L; $K_a=1.28$ h⁻¹; $F=0.65$. The results were validated to be effective and stable by Bootstrap method. CONCLUSIONS: The PPK final model of CsA in allo-HSCT recipients can be established using the NONMEM, which offers reference for the rational use of CsA in allo-HSCT recipients.

KEY WORDS CsA; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Therapeutic drug monitoring; Population pharmacokinetics; NONMEM; Individualized medication

环孢素A(CsA)是一种选择性作用于T细胞的强效免疫抑制剂, 临床上广泛用于肝、肾及造血干细胞移植后抗排异反应, 并提高了移植成功率及患者存活率^[1]。但是CsA治疗窗窄, 毒副作用大, 其吸收和代谢受到患者的疾病状态、年龄(AGE)、合并用药及食物等各种因素影响, 个体差异较大, 在临床治疗过程中需要根据不同的个体情况实施个体化给药方案。群体药动学(PPK)常采用非线性混合效应模型(NONMEM)法得出药动学参数群体值并定量地考察生理因素、合并用药等固定效应对这些参数的影响, 从而根据患者个体信息预测药物的体内行为, 在实现个体化给药中发挥着重要作用。本文采用NONMEM法, 利用空军总医院异基因造血干

细胞移植术后患者使用CsA的血药浓度数据, 建立PPK模型, 为该类患者合理使用CsA提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器和软件

荧光偏振免疫分析仪(TDxFI, 美国Abbott公司); NONMEM软件(Version VII, Level 1.0, Globomax, USA)。

1.2 数据来源

回顾性查阅空军总医院119例(男81例, 女38例)异基因造血干细胞移植患者的住院病历(2004年9月—2009年10月), 收集术后CsA的常规血药浓度监测数据共484个, 并记录患者生理病理及合并用药信息。患者人口学特征数据见表1。

1.3 药品

环孢素注射液(北京双鹭药业股份有限公司, 规格: 5 ml: 250 mg); 环孢素胶囊(杭州中美华东医药有限公司, 规格: 10、25、50 mg/粒)。采用先静脉滴注后口服给药的方法。

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学与临床药理学。电话: 010-66928606。E-mail: 13275796553@163.com

主任药师, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 010-66928606。E-mail: zhd009@126.com

表1 患者人口学特征

Tab 1 Patients' demographic features

项目	数值
患者例数	119
性别(GEND),男/女	81/38
年龄(AGE),岁	26.06(3~52)
体质量(WT),kg	55.01(11.5~96)
血清肌酐(Cr), $\mu\text{mol/L}$	63.76(8~196)
丙氨酸氨基转移酶(ALT),U/L	47.92(5~662)
天冬氨酸氨基转移酶(AST),U/L	38.09(5~424)
总胆红素(TBIL), $\mu\text{mol/L}$	14.04(0.7~168.1)
白蛋白(ALB),g/L	38.21(10~49)
红细胞比容(HCT),L/L	25.65(7.8~54.4)
总蛋白(TP),g/L	63.98(16.7~85)
术后时间(POD),d	42.09(1~153)
CsA剂量, $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	2.96(0.4~8.7)
血药浓度观测点数	484
CsA血药浓度, $\mu\text{g/L}$	211.887(11.49~514.86)
合并用药情况	
合并使用甲硝唑例数	101
合并使用伊曲康唑(ITR)例数	15
合并氟康唑(FLV)例数	107

2 方法

2.1 病例入选和排除标准

2.1.1 入选标准:在空军总医院血液科移植病房接受异基因造血干细胞移植术,术前静脉滴注CsA,术后改为口服,男女不限。

2.1.2 排除标准:术后发生排斥反应;术后严重肝肾功能不全;CsA超出最高检测限或低于最低检测限。

2.2 血样的采集及测定

患者静脉滴注或口服CsA同一剂量连续7d以上,于下次早晨给药前瞬间采集静脉血1~2ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,采用荧光偏振免疫(FPIA)法在TDx FLx仪上测定CsA浓度。结果检测范围为0~1500 $\mu\text{g/L}$,日内及日间变异系数均 $<12\%$ 。

2.3 群体药动学模型的建立

2.3.1 基础模型:根据以往文献报道^[2-7],可采用一级吸收和消除的单室模型来描述CsA体内药动学过程。基础模型表达式如下:

$$CL = \theta_1 \cdot \text{EXP}(\eta_1)$$

$$V_d = \theta_2 \cdot \text{EXP}(\eta_2)$$

$$K_a = \theta_3 \cdot \text{EXP}(\eta_3)$$

$$C_{\text{OBS}} = C_{\text{PRED}} \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

CL:清除率,单位L/h; V_d :表观分布容积,单位L; K_a :吸收速率常数,单位 h^{-1} 。 θ_1 、 θ_2 、 θ_3 分别为CL、 V_d 、 K_a 的群体典型值; η_1 、 η_2 、 η_3 、 η_4 分别表示CL、 V_d 、 K_a 、F的个体间随机效应因素,通常认为这种个体间随机效应符合以0为中心、方差为 ω_2 的正态分布; ε_1 、 ε_2 分别表示比例型误差、加和型误差。

2.3.2 统计学模型:统计学模型即随机效应模型,是描述药动学参数个体间随机效应和残留随机效应的数学模型。根据以往药动学研究^[4,7],多数情况下,药动学个体参数值和群体典型值之间呈对数正态关系,因此个体间随机效应选择指数型模型。残留随机效应模型分别采用加和型、比例型及二者同时存在的混合型进行拟合,选取模型目标函数值(Objective function value, OFV)和参数相对标准误差(Relative standard error,

RSE)最小的模型作为残留随机效应模型。

2.3.3 全量回归模型和最终模型的建立:分别考察AGE、GEND、WT、POD、HCT、红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、ALT、AST、TBIL、ALB、TP、Cr以及合并用药情况对CsA药动学参数的影响。用逐步回归法建立PPK模型。在基础模型基础上,引入各固定效应因素,比较固定效应模型与基础模型间OFV的差异,作假设检验。若加入某一固定效应因素后,目标函数值(OFV)的下降值 >3.84 ($df=1$),表示该因素对模型有显著性影响($P<0.05$),以此筛选出单独存在有意义的固定效应因素,再将筛选出的固定效应因素按其加入模型后 ΔOFV 从大到小排序,按此顺序以递加方式逐一引入各固定效应;若模型 $\Delta\text{OFV}>3.84$ ($df=1$, $P<0.05$),模型中保留该因素,反之剔除,从而建立全量回归模型。再用逆向剔除法检验各相关因素存在的必要性,即从全量回归模型中每次减去一个协变量,若OFV增加值 >6.64 ,则该因素有显著性影响($P<0.01$),在模型中予以保留,否则剔除,得到最终回归模型。

2.3.4 模型的验证:本研究选用Bootstrap(Perlspeaks-NONMEM, Version 3.1.0)法进行模型验证。其过程是从含有 n 个样本的原数据集有放回地随机抽取 n 个样本,组成一个新的数据集,然后求算模型参数值。本试验用1000次Bootstrap对最终模型进行验证,取得各验证组模型参数后进行统计学计算,得到Bootstrap验证的最终模型参数平均值(Mean)和95%置信区间(Confidence interval, CI),并进行比较。

3 结果

3.1 基础模型和统计学模型的选择

用NONMEM程序中ADVAN6子模块(通用模型),一级速率条件算法(First order conditional estimates, FOCE)对数据进行分析。由于本研究中血样均为谷浓度数据,NONMEM无法准确估算 K_a ,因此对其进行固定,根据文献^[3-4]将 K_a 固定为 1.28h^{-1} 。

在建立统计学模型时,个体间随机效应选择指数型模型。残留随机效应可用加和型、比例型以及二者同时存在的混合型模型对数据进行分析,通过NONMEM拟合,3种不同残留随机效应在基础模型中拟合的参数值见表2。由表2可知,加和型模型OFV值比其他2种模型的均低,且各参数相对标准误(RSE)最小,因此本研究选用加和型模型描述残留随机模型。CsA基础模型PPK参数估算见表3。

表2 3种残留随机效应在基础模型中拟合的参数值

Tab 2 The parameters of three different residual errors in basic model

模型	OFV	CL		V_d		绝对生物利用度(F)	
		估算值,L	RSE,%	估算值,L	RSE,%	估算值,L	RSE,%
加和型模型	-1751.6411	27.3	6.34	3910	22.7	0.714	7.34
比例型模型	-1375.0581	20.1	10.6	2090	28.4	0.492	20.20
混合型模型	-1751.6409	26.9	8.36	3530	74.5	0.707	9.46

3.2 全量回归模型

在基础模型的基础上,分别引入各固定效应因素,设检验水平为0.05,筛选单独存在对模型有显著影响的固定效应因素。结果显示,对CL有显著影响的固定效应因素有:HCT、WT、ALB、ITR、AGE、FLU、POD;对 V_d 有显著性影响的固定效应因素有:ALB、HCT、WT。

将单独存在有显著性影响的固定效应因素按照 ΔOFV 从

表3 CsA基础模型PPK参数估算

Tab 3 PPK parameter estimation of CsA in basic model

参数	估算值	RSE, %	95% CI	个体间变异, %
CL, L/h	27.3	6.34	23.9~30.7	30.3
V, L	3910	22.70	2170~5650	49.1
K, h ⁻¹	1.28(固定)			
F	0.714	7.34	0.611~0.817	0.0477
残留误差				
比例型误差 CV, %	0(固定)			
加和型误差 SD, mg/L	0.00739			

大到小进行有序叠加以考察每一个固定效应因素的显著性, 筛选出有意义的固定效应, 即采用逐步回归法建立全量回归模型。结果显示 HCT、WT、ALB、ITR、POD 对 CL 有显著性影响 ($P < 0.05$), ALB、HCT、WT 对 V_d 有显著性影响 ($P < 0.05$)。

通过上述步骤可得到 CsA 药动学全量回归模型, CL、 V_d 、F 值分别为 22.7 L/h、4 000 L 和 0.706, 相应的个体间变异分别是 30.6%、43.8%、10.7%。

3.3 最终模型

为检验各相关因素在全量回归模型中存在的必要性, 在全量回归模型基础上进行逆向剔除, 结果显示仅 HCT、WT、ITR、POD 对 CL 有显著性影响 ($P < 0.01$), ALB、HCT、WT 对 V_d 显著性影响 ($P < 0.01$)。

在最终模型的拟合过程中, NONMEM 对参数 V_d 的估算值过高 (4 850 L), 超出理论解释和临床实际, 并且 RSE 偏大 (49%), 因此模型估算精度降低。当剔除对 V_d 有显著性影响的协变量时, V_d 值降至可接受范围并符合以往文献报道, 同时 RSE 降低, 模型估算精度得到提高。这可能是因为我们的数据的本身特点 (谷浓度数据) 造成的, 因此, 尽管 NONMEM 在最终模型拟合过程中体现出有协变量对 V_d 有显著性影响, 但我们依然将其剔除以保证模型整体的稳定性。剔除后 CsA PPK 最终模型 OFV 为 -1 881.277, CL、 V_d 、F 值分别为 24.1 L/h、1 010 L 和 0.65, 相应的个体间变异分别是 28%、24.5%、9.88%, 各参数拟合值详见表 4。

CsA PPK 的最终回归模型表达式为: $CL = 24.1 \times [1 - 0.0296 \times (HCT - 25.65)] \times [1 + 0.0123 \times (WT - 55.01)] \times [1 - 0.225 \times ITR] \times [1 - 0.00221 \times (POD - 42.09)]$ (L/h); $V_d = 1010$ L; $K_a = 1.28$ h⁻¹; $F = 0.65$ 。

3.4 环孢素 A 最终 PPK 模型诊断图

权重残差 (WRES) 通过对残差加权获得, 应介于 ± 4 之间, 表明模型拟合结果较好, 过大或过小的点可能来源于异常数据 (见图 1)。由图 1 可知, 群体预测值 (PRED)、患者编号 (ID) 的诊断图 WRES 值分别介于 -2.49 和 3.27 及 -2.49 和 3.68 之间, 说明最终模型预测值和观测值在不同浓度区段拟合较好, 不随浓度和患者显著变化。

3.5 模型验证

内部验证结果显示, 1 000 次 Bootstrap 成功 900 次, 成功率为 90%, 获得的参数均值与最终模型参数无显著性差异, 最终模型参数值在 Bootstrap 相应参数值的 95% CI 中 (见表 4), 说明模型稳定可靠。

4 讨论

研究证明, CsA 的 AUC_{0-4h} 与用药后 2 h 后的浓度 (c_2) 水平有较高的相关性^[6], 根据 c_2 水平可准确预测术后发生排斥反应

表4 CsA PPK的最终模型参数及内部验证结果

Tab 4 Final PPK parameter of CsA and the results of internal validation

参数	最终模型估算值				Bootstrap 验证值	
	估算值	RSE, %	95% CI	个体间变异	均值	95% CI
CL, L/h	24.1	7.63	20.5~27.7	28.0	24.1	18.7~27.6
V, L	1 010	43.5	150~1 870	24.5	1 350	278~3 380
K, h ⁻¹	1.28					
F	0.65	6.69	0.565~0.735	9.88	0.651	0.543~0.749
θ_{HCT-CL}	0.0296	7.97	0.025~0.0342		0.03	0.022~0.0346
θ_{WT-CL}	0.0123	21.9	0.00703~0.0176		0.0123	0.00683~0.0172
θ_{ITR-CL}	0.225	47.1	0.0172~0.433		0.23	0.005~0.349
θ_{POD-CL}	0.00221	34.8	0.000705~0.00372		0.00207	0.00004~0.0036
残留误差						
比例型误差 CV, %	0(固定)					
加和型误差 SD, mg/L	0.0729					

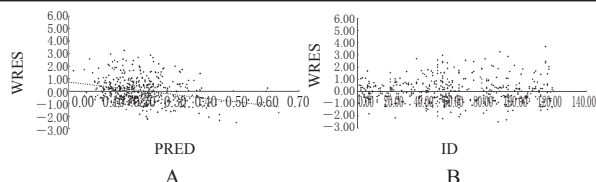


图1 群体 PRED 及 ID 与 WRES 散点图

A.PRED; B.ID

Fig 1 Scatter plots of population predicted values (PRED) or patient's identification number (ID) vs. weight residual values (WRES)

A.PRED; B.ID

的概率^[9]。Willemze AJ 等^[10]报道, 采用 c_0 时, 药动学模型拟合的 AUC 与标准 AUC 的相关性较好 ($r^2 = 0.90$), 包含更多的时间点, 拟合得出的 AUC 与标准 AUC 相关性提高不明显 ($r^2 = 0.97$)。这表明可以用 c_0 来研究异基因造血干细胞移植术后患者使用 CsA 的 PPK 模型。

本研究最终建立了 CsA 在造血干细胞移植患者中的 PPK 模型, 并考察了 GEND、AGE、WT、血细胞、肝肾功能及合并用药等对 CsA 药动学参数的影响。最终模型估算的 CL 群体典型值为 24.1 L/h, 个体间变异为 28%, 与 Eljebari H 等^[11] (25.4 L/h)、Wilhelm AJ 等^[12] (21.9 L/h) 和 Jacobson PA 等^[13] (22.3 L/h) 报道的结果相似。 V_d 的群体典型值为 1 010 L, 个体间变异为 24.5%, 与 Falck P 等^[13] 所报道的 1 119 L 相近, 低于 Ji E 等^[14] 报道的 1 990 L, 但高于 Wu KH 等^[14] 报道的 133 L, 这一差异可能与病例特征、不同人群、群体大小、病程长短以及群体分析方法等因素有关。

CsA 在体内主要被细胞色素 P₄₅₀ 酶 (CYP) 3A4、CYP3A5 代谢, 影响这些酶活性的药物, 可影响 CsA 的血药浓度。本研究 CsA 最终 PPK 模型显示伊曲康唑与 CsA 的 CL 呈负相关, 说明伊曲康唑可明显抑制造血干细胞移植患者体内 CsA 的代谢, 提示临床上联合使用伊曲康唑和 CsA 时, 应适度减少 CsA 的剂量。但 Jacobson PA 等^[13] 在美国造血干细胞患者中未发现伊曲康唑与 CsA 的 CL 有显著性相关, 这可能与美国人群中以携带 CYP3A5*3/*3 为主而使表达酶活性较低, 对酶抑制剂敏感性较低有关。

CsA 在血液里约 50% 被 RBC 摄取, 因此当 HCT 减少时, CsA 在血液中的游离浓度升高, 其 CL 会相应增加。本研究中, 由于 HCT 测定时间接近血药浓度的监测时间, 因此可以准确评

估 HCT 对 CsA 药动学参数的影响。结果显示, HCT 减少, CsA 的 CL 显著增加, 符合 CsA 在体内的药动学特征。这与 Wu KH 等^[4]、Sun B 等^[5]和 Yin OQP 等^[6]在心脏移植及肾脏移植患者群体中的 CsA PPK 研究结果一致。但 Wilhelm AJ 等^[12]报道, HCT 对 CsA 的药动学参数并没有显著性影响, 这一差异的原因可能是样本量的不同造成的, 较少的样本量可能会导致某些固定效应因素无法在公式中体现出来。

CsA 是一种强脂溶性药物, 在体内与脂肪组织亲和力强, 可降低 CsA 的血药浓度。本研究最终模型显示 WT 对 CsA 的 CL 有显著性影响, 并且呈正相关, 提示 WT 越大, CsA 的血药浓度越低, 这与以往国内外学者研究结果^[3-4, 6, 14-16]一致。但 Willemze AJ 等^[10, 12]并未发现 WT 对 CL 有显著性影响, 这可能与他们的研究样本较少且 WT 在其研究群体中分布相对集中有关。

本研究中我们还发现, POD 与 CsA 的 CL 呈负相关, 提示随着 POD 延长 CL 会下降, 与 Jacobson PA 等^[2]研究结果一致, 但 Willemze AJ 等^[10]和 Wilhelm AJ 等^[12]并未考察 POD 对 CsA 参数的影响, 故无法和其进行比较。在肾移植患者中, Wu KH 等^[4]和 David-Neto E 等^[9]均发现有类似的结果。POD 对 CL 影响的具体机制至今尚无最终结论, 可能与手术后患者的胃肠道功能恢复, CsA 吸收增加, 随着用药时间的延长, CsA 抑制 CYP3A 的活性增强, 导致 CsA 在体内代谢减弱有关。这提示, 随着 POD 延长, 应注意监测 CsA 的血药浓度, 适当减少其剂量。

总之, 本研究利用造血干细胞移植患者术后应用 CsA 的常规血药浓度监测数据, 采用 NONMEM 法建立了 PPK 模型, 结果证实 HCT、WT、POD 以及 ITR 对 CsA CL 有显著性影响, 最终模型表达式为: $CL = 24.1 \times [1 - 0.0296 \times (HCT - 25.65)] \times [1 + 0.0123 \times (WT - 55.01)] \times [1 - 0.225 \times ITR] \times [1 - 0.00221 \times (POD - 42.09)]$ (L/h); $V_d = 1010$ L; $K_a = 1.28$ h⁻¹; $F = 0.65$ 。模型总体拟合度较好, 经验证稳定可靠, 可用于临床上造血干细胞移植术后 CsA 个体化给药方案的设计及血药浓度预测。

参考文献

[1] Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review[J]. *J Transplant*, 2012; 230: 386.
[2] Jacobson PA, Ng J, Green KGE, et al. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9(5): 304.
[3] Xiao LD, Qiang F. Population pharmacokinetic study of cyclosporine in patients with nephrotic syndrome[J]. *J Clin Pharmacol J New Drugs*, 2009, 49(7): 782.
[4] Wu KH, Cui YM, Guo JF, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in clinical renal transplant patients[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(9): 1268.
[5] Sun B, Li XY, Gao JW, et al. Population pharmacokinetic

study of cyclosporine based on NONMEM in Chinese liver transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(6): 715.

[6] Yin OQP, Lau SK, Chow MSS. Population pharmacokinetics of cyclosporine in Chinese cardiac transplant recipients[J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(6): 790.
[7] Chen B, Zhang WX, Gu ZD, et al. Population pharmacokinetic study of cyclosporine in Chinese renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(6): 601.
[8] David-Neto E, Araujo LMP, Brito ZML, et al. Sampling strategy to calculate the cyclosporin-A area under the time-concentration curve[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(6): 546.
[9] Keown P, Cole E, Muirhead N, et al. Cyclosporine microemulsion [Neoral (R)] absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(2): 148.
[10] Willemze AJ, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(4): 539.
[11] Eljebari H, Gaies E, Fradj NB, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of cyclosporine in a tunisian population of hematopoietic stem cell transplant recipient[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(11): 1517.
[12] Wilhelm AJ, de Graaf P, Veldkamp AI, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(4): 553.
[13] Falck P, Midtvedt K, Vn L Truc T, et al. A population pharmacokinetic model of ciclosporin applicable for assisting dose management of kidney transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(9): 615.
[14] Ji E, Kim MY, Yun HY, et al. Population Pharmacokinetics of cyclosporine in korean adults undergoing living-donor kidney transplantation[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(6): 574.
[15] Fanta S, Jönsson S, Backman JT, et al. Developmental pharmacokinetics of ciclosporin-a population pharmacokinetic study in paediatric renal transplant candidates[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(6): 772.
[16] Irtan S, Saint-Marcoux F, Rousseau A, et al. Population pharmacokinetics and bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(1): 96.

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-10-03)

《中国药房》杂志——《剑桥科学文摘》(CSA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅