

环孢素 A 药物质量浓度监测对患者早期移植肾功能的影响

李路芬¹, 何晓敏¹, 张清²

(暨南大学附属第一医院 1. 药剂科; 2. 肾移植科, 广东 广州 510630)

[摘要] 目的:通过监测环孢素 A 的血药质量浓度,来判断和调整肾移植术后服用环孢素 A(CsA)的有效剂量,为临床减少并发症提供参考。方法:采用免疫荧光偏振 TDX 法,测定 286 例肾移植术后受者全血 CsA 质量浓度,其中 164 例监测 CsA 谷值质量浓度(C_0 组),122 例监测 CsA 峰值质量浓度(C_2 组)。计算各自的药代动力学参数,分析两组 CsA 质量浓度测定值与肾移植功能状况及相关临床资料的关系。结果:两组出现急性排斥反应的发生率, C_0 组明显高于 C_2 组,两组存在显著差异($P>0.05$),但两组在药物性肝、肾中毒及肺感染的发生率方面比较均未见显著差异($P<0.05$)。结论:对 CsA 峰值质量浓度进行药代动力学的监测,可以较准确反映肾移植受者的药物剂量,尤其在监控急性排斥反应方面意义较大,同时也可减少 CsA 肾中毒的危险。

[关键词] 环孢素 A; 药物监测; 肾移植

[中图分类号] R961 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-9965(2009)02-0192-03

Influence of cyclosporine pharmacokinetics on the kidney function of recipients at early stage after operation

LI Lu-fen¹, HE Xiao-min¹, ZHANG Qing²

(1. Department of Pharmaceutics; 2. Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Aim:** To explore the clinical effective and safe concentration of cyclosporine (CsA) in kidney transplant recipients. **Methods:** the CsA blood concentrations in 286 cases were measured by fluorescence polarization immunoassay (TDX) method; 164 cases were monitored C_0 level (serve as group C_0), 122 cases were monitored C_2 level (serve as group C_2). The clinical dates including the incidence rate of renal function after transplant, acute rejection, liver and kidney intoxication of CsA, pneumonia were retrospectively analyzed. **Results:** The rate of acute rejection in group C_2 was apparently lower than in group C_0 ($P<0.05$), and the rate of liver and kidney intoxication of CsA and pneumonia were no significant difference between group C_2 and group C_0 ($P>0.05$). **Conclusion:** Pharmacy kinetics monitoring accomplished by multiple point CsA lived samples over the entire 12 h dosing interval is a more accurate assessment for drug exposure. C_2 concentration may serve as a effective parameter for CsA dosage adjustment in clinical practice, especially in monitoring acute rejection. Those poor eliminators are at risk to suffer CsA-toxicity.

[Key words] cyclosporine A; drug monitoring; kidney transplantation

通过监测血中环孢素(CsA)的质量浓度了解CsA药代动力学的情况,以保证临床用药的安全有效。肾移植受者早期环孢素用量较大,但血药质量浓度不稳定,剂量难以掌握,而肾移植术后早期的急性排斥反应的发生率在10%~20%,CsA的肾毒性也较常见。如何通过监测受者的药物质量浓度进行合理用药,以保证肾移植功能正常尤为重要。本文对近年进行CsA的峰值(C_2)和谷值(C_0)的监测结果和药物相关并发症等资料作一回顾性分析,着重探讨 C_2 监测的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院1999年1月~2007年12月实施的286例尸体肾移植患者,男162例,女124例,平均年龄40.5岁,均为首次肾移植。供肾平均热缺血时间5min,平均冷缺血时间4.5h。供、受者血型相同,淋巴细胞毒交叉配型试验(CDC)<10%,平均为3%,群体反应性抗体(PRA)均为阴性。HLA配型:1~2错配(MM)者125例;3~4错配(MM)者83例,5~6错配(MM)者48例。术后均采用三联免疫抑制方案(CsA+骁悉+强的松),术后第1天开始口服CsA,CsA(杭州中美华东制药有限公司)的起始量为 $5\text{ mg}(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 。

1.2 病例选择及分组

286例患者,根据肾功能情况及急性排斥情况分为3组,其中肾功能稳定者183例,急性排斥反应59例,CsA中毒44例。移植前无乙型肝炎、丙型肝炎感染,肝功能正常;移植肾功能在术后1周内恢复正常;避免应用对CsA质量浓度有干扰的药物;286例分为CsA峰值监测组(C_2 组)122例,谷值监测组(C_0 组)164例。另外,在 C_2 组病例中选取66例在术后1~2个月时同时监测 C_2 和 C_0 值。

1.3 药品、试剂

环孢素A(CsA)赛斯平(杭州中美华东制药有限公司);TDx药物浓度自动分析仪及CsA单克隆试剂盒(美国Abbott公司);CsA质控盒(美国Abbott公司)。

1.4 环孢素A药代动力学检验方法

所有患者在服用CsA,3d后开始监测血药质量浓度。谷值于晨起服药前抽血,峰值在服药后2h抽血。术后1个月内每周检测1~2次,2~3个月每1~2周检测1次,3个月后每1~2个月检测1次,如药物调整较大或病情变化需要,酌情增加检测次数。所有病例根据临床情况和本单位用药经验进行调整,统一测定各样本CsA质量浓度值,CsA质量浓度测定采用单克隆抗体荧光偏振免疫法。 C_0 目标质量浓度值:术后1个月内 $300\sim350\text{ }\mu\text{g/L}$,2~3个月 $250\sim300\text{ }\mu\text{g/L}$,4~6个月 $200\sim250\text{ }\mu\text{g/L}$,12个月以后 $100\sim150\text{ }\mu\text{g/L}$; C_2 目标质量浓度值:术后1个月内 $1300\sim1500\text{ }\mu\text{g/L}$,2~3个月 $1100\sim1300\text{ }\mu\text{g/L}$,4~6个月以后 $1000\sim1200\text{ }\mu\text{g/L}$,12个月以后 $800\text{ }\mu\text{g/L}$ 左右。

1.5 并发症及评定标准

急性排斥反应的诊断:临床表现为突然发热,移植肾区胀痛,尿量锐减等;彩色多普勒超声提示移植肾增大,血管阻力明显升高;移植肾穿刺病理证实;抗排斥治疗有效。CsA中毒病例均经肾穿刺活检证实。

急性肺感染的诊断:临床表现为发热、咳嗽、咳痰;胸部X光片或肺CT检查确诊。

1.6 统计学分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各均数值的比较用方差分析处理,组间比较采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

同步收集286例服用CsA患者的一般情况,出现急性排斥反应共有59例,44例出现CsA肾中毒,发生急性排斥组的年龄小于CsA肾中毒组,发生排斥反应的时间也早于CsA肾中毒组的时间,冷缺血时间在CsA肾中毒组略长,但差异无显著性。 C_0 、 C_2 测定值, C_0 均值为 $(261.80\pm102.60)\text{ }\mu\text{g/L}$, C_2 均值为 $(1162.26\pm282.40)\text{ }\mu\text{g/L}$ 。两组急性排斥反应发生率17.1%(49/286)。实验数据显示: C_2 组急性排斥反应的发生率明显低于 C_0 组,差异具有显著性($P<0.05$); C_2 组肝中毒的发生率比 C_0 组略有升高,但差异无显著性($P>0.05$);在肾中毒和肺感染的发生率比较, C_0 和 C_2 两组均无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

表1 C_0 和 C_2 两组术后并发症比较 例(%)

分组	n	急性排斥	肝中毒	肾中毒	肺感染
C_0 组	164	34(20.7)	26(15.8)	17(10.5)	22(13.4)
C_2 组	122	15(13.1) ¹⁾	39(18.8) ²⁾	12(9.9) ²⁾	18(14.2) ²⁾

C_0 和 C_2 比较,1) $P<0.05$;2) $P>0.05$

3 讨论

微乳化环孢素A是目前临床应用最广泛的免疫抑制剂之一。但由于用药个体在生物利用度和药代动力学的差异性,常导致免疫抑制不足或过量而出现排斥及中毒反应,制约了CsA的疗效发挥。因此,临床通常采用监测CsA的血药浓度来指导用药。传统的监测方法是在晨起服药前取血检测CsA质量浓度,即CsA谷值质量浓度(C_0),但近年来,通过对CsA药代动力学的研究发现,仅监测 C_0 尚不足以有效减少肾移植术后急性排斥及CsA肾中毒的发生^[1]。临床资料也显示使用 C_0 监测CsA的治疗效果,出现药物毒性及治疗失败的频率较高。进一步的研究显示,CsA峰值质量浓度(C_2)与时间曲线下面积(AUC)的线性相关性优于 C_0 ,因此认为监测 C_2 可以更加合理估算达到最佳临床疗效所需的CsA剂量^[2]。因AUC的检测在临床上操作复杂,费用昂贵,故本组实验数据中未收集AUC的数据。

近几年我院着重采用监测 C_2 来指导CsA的临床用药,

国外 Monis 等^[3]的研究结果表明,时间 AUC 的线性与 C_2 的测得值呈直线相关,Co 与 C_2 测得值高低走向不一致,不呈直线相关,说明监测 Co 和 C_2 的临床价值有一定差异,实际工作中也证实了这一观点,本研究发现 C_2 组急性排斥反应的发生率明显低于 Co 组,二组比较有显著性差异, C_2 组在肾中毒和肺感染的发生率方面低于 Co 组,但无显著性差异。从监测 C_2 与监测 Co 相比,根据 C_2 来调整 CsA 微乳制剂的用量,能降低急性排斥反应的发生,减轻排斥反应的程度,并先于 Co 提示出现中毒剂量,减少肾毒性的发生率^[4]。

监测 C_2 有利于早期发现 CsA 吸收不良的病例,并及时进行调整剂量。当不同个体服用 CsA 均达到目标质量浓度后, C_2 监测更易于直观、确切地控制药物剂量,适合于临床应用。此外, C_2 质量浓度检测组的急性排斥反应的发生率(13.1%)明显低于 Co 质量浓度检测组(20.7%),说明在排斥反应的监测方面 C_2 比 Co 更有效。这与国外 Levy 等^[5]的一组资料相似,该临床研究表明以 C_2 为监测,急性排斥反应发生的主要原因之一就是免疫抑制量不足,CsA 对 T 淋巴细胞的最大抑制作用是在 CsA 血药质量浓度达到峰值期间,通过 C_2 的监测便于对 CsA 用量进行更为精确的估算,从而达到最佳的抗排斥治疗效果,而急性排斥正是肾移植术后最多发生、也是影响肾移植存活的主要因素,由此可见监测 C_2 比 Co 更具临床价值^[6]。部分病例 Co 值在目标值范围内,但 C_2 值却低于目标值,虽然没有发生急性排斥反应,但本研究认为可能存在长时间免疫抑制不足而发生慢性排斥的风险,仍需根据 C_2 目标值进行上调。本组在肝、肾中毒以及肺感染方面的统计,未发现 C_2 质量浓度检测组和 Co 质量浓度检测组有显著性差异,证明那些通过 C_2 监测使其获得充分的免疫效果,并没有增加 CsA 毒性的风险。但研究中发现 CsA 的 Co 和 C_2 的目标治疗质量浓度与发生排斥时的质量浓度及发生并发症时的质量浓度均出现一定程度重叠的病例,与国内其他单位报道情况类似^[7],以 C_2 为监测手段预测急性排斥反应(AR)比 Co 更敏感。以 C_2 为依据进行药物剂量调整,可以明显降低 AR 发生率, C_2 监测对降低重症 AR 发生率更具有临床意义。

近来一些研究表明,肾移植受者 CsA 质量浓度的 Co 与 AUC 的相关性也不强,后者主要受峰值附近的 C_2 、 C_3 等影响较大^[8],国产 CsA 也有类似特点。所以,肾移植术后早期

行 CsA 药代动力学 C_2 监测,能及时了解不同受者药代动力学模式,有助于预测术后并发急性排斥或 CsA 肾中毒的危险性,指导合理用药。

[参考文献]

- [1] PESCOVITZ, BARBEITO. Two-hour post dose cyclosporin level is a better predictor than trough level of acute rejection of renal allograft [J]. *Cline Transplant*, 2002, 16 (3): 378-382.
- [2] CELLERICH M, ARMSTRONG V W. Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor neural therapy [J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 14 (1): 40-46.
- [3] MORRIS R G, RUSS G R, CERVELLI M J, et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month [J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24 (2): 479-486.
- [4] 张清. 肾移植术后应用普乐可复替换环孢素 A 减轻药物毒副作用的临床观察 [J]. *暨南大学学报: 医学版*, 2005, 26 (2): 227-229.
- [5] LEVY G A, LAKE J R, BEAURENGARD-ZOLLINGER L. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post dose levels [J]. *Transplantation*, 2006, 69 (16): 387-389.
- [6] 何晓敏, 戴澄, 王平, 等. 多种免疫抑制药物在肾移植中应用的安全性比较 [J]. *江西医学院学报*, 2006, 46 (3): 4-6.
- [7] 戴澄, 王平, 张清, 等. 肾移植急性排斥反应对早期肾功能影响 69 例观察 [J]. *暨南大学学报: 医学版*, 2001, 22 (4): 120-122.
- [8] 谢森, 唐礼功, 潘铁军, 等. 肾移植术后早期国产环孢素药动学的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2002, 22 (12): 718-721.

[责任编辑: 陈咏梅]