

素  $149.94 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的样品 6 份,分别精密加入 2.5、5.0、6.0 mL 对照品溶液( $300 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 各 2 份,按“1.2.2”法制备,按“1.2.1”项色谱条件测定,槲皮素的加样回收率为  $99.02\% \pm 1.92\%$ 。

**1.2.8 样品的测定** 测定 3 批样品,每批样品平行测 3 次。计算的每批样品中槲皮素的平均含量及 *RSD* 分别为  $152.77 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $RSD = 0.73\%$ )、 $149.94 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $RSD = 1.13\%$ )、 $151.82 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $RSD = 0.88\%$ )。

## 2 讨论

曾以甲醇-水、乙腈-水、乙腈-甲醇-水、乙

腈-0.05% 甲酸水溶液、甲醇-0.4% 磷酸水溶液等不同浓度和比例的流动相系统试验,最终确定甲醇-0.4% 磷酸水溶液(51:49)为流动相。取槲皮素对照品溶液,于 200~500 nm 扫描,在 360 nm 处有最大吸收,参照文献<sup>[1-2]</sup>,确定 360 nm 为测定波长。

## 参考文献:

- [1] 张永超,哈云利,唐大力,等.高效液相色谱法测定山楂中芦丁和槲皮素的含量[J].化学工程师,2006,126(3):28.
- [2] 卢金清,喻樊,陈黎,等.RP-HPLC 测定绞股蓝中芦丁和槲皮素的含量[J].中成药,2007,29(8):1193-1195.

收稿日期:2010-02-01

# Meta 分析他克莫司与环孢素 A 治疗肺移植患者术后的排斥反应

苏 兰,吴 斌,朱小牧,饶 凡\*

(四川大学华西医院药剂科,四川 成都 610041)

**摘要:** 目的 分析他克莫司(FK)与环孢素 A(CSA)在治疗肺移植患者术后排斥反应的疗效和安全性。方法 计算机检索 Medline、Embase、Sci、Cochrane 图书馆及 CBM 数据库,纳入 FK 对比 CSA 治疗肺移植患者术后排斥反应的随机对照试验(RCT);对纳入文献进行方法学质量评价和 Meta 分析。结果 共纳入 4 个 RCT(331 例受试者),分析显示:两组急性排斥反应的发生率差异有统计学意义,FK 组新发糖尿病患者多于 CSA 组,从 CSA 组转用其方式治疗的患者多于 FK 组;1 年内总存活率及梗阻性支气管炎的发生率差异无统计学意义;肾功能两组相似。结论 基于当前证据,肺移植后的抗排斥反应治疗,FK 与 CSA 比较能减少急性排斥反应的发生,但会导致更多新发糖尿病患者。

**关键词:** 他克莫司;环孢素 A;肺移植;Meta 分析;排斥反应

中图分类号:R97

文献标志码: B

文章编号:1006-0103(2010)04-0498-04

肺移植是肺病晚期患者的救治方案。与其他器官移植相比,肺移植后具有更高的急性排斥反应(AR)发生率<sup>[1]</sup>。55% 肺移植患者在术后 1 年都要进行对抗 AR 治疗<sup>[2]</sup>。AR 是诱发梗阻性支气管炎(BO)的主要风险因素<sup>[3]</sup>。神经钙蛋白抑制剂、细胞周期抑制剂和皮质激素在内的三联用药是移植后免疫抑制的主要疗法。传统的环孢素 A(CSA)联合硫唑嘌呤(AZA)及激素治疗后仍有较高的 AR 发生率<sup>[4]</sup>。他克莫司(FK)替代 CSA 用药在肝、肾、心脏移植中能减低 AR 的发生<sup>[5-6]</sup>,但在肺移植中的效果有待证实,现就 FK 替代 CSA 对肺移植患者术后的免疫抑制疗效与安全性进行评价。

## 1 资料、方法与结果

### 1.1 纳入与排除标准

纳入随机对照试验(RCT)的不限制盲法实施、

不限制语种和发表地、初次肺移植患者(单侧肺或双侧肺移植患者)。排除再次肺移植患者、肺移植术后肾功能衰竭患者、并发其他恶性肿瘤患者、对研究药物不耐受或过敏患者。肺移植术后,单用 FK 对比单用 CSA 干预的、FK 联用药物对比 CSA 联用相同药物干预的患者。主要结果为急性排斥反应发生率(急性排斥反应是由胸部 X 射线胸透和外周血细胞免疫监测到的移植术后 6 个月内发生的排斥反应)、急性排斥反应治愈率、梗阻性支气管炎;次要结果为总存活率(随访期结束时,受试者中总存活人数占总受试者人数的百分比)、感染(移植后随访期内监测到的任何细菌、真菌、病毒等病原微生物所致感染)、免疫抑制治疗交叉(治疗过程中从所分配组撤出,转用其他治疗方式的受试者)及药物不良反应。

1.2 文献检索与数据提取

计算机检索从各数据库建库起 ,截止 2009 年 4 月。数据库包括 Medline、Embase、Sci、Cbm 数据库及 Cochrane 图书馆 2009 年第 1 期。检索词为: tacrolimus、cyclosporine、lung transplantation 及其中的英文同物异形词。检索得到的文献由两研究员独立筛选 ,然后交叉核对。数据提取用统一的数据提取表 ,由两名评价员独立进行 ,必要时致电原文献作者确定试验具体实施过程 ,如发生分歧通过讨论或由第三位研究者协助解决。

1.3 质量评价

方法学质量评价按 Jadad 量表<sup>[7]</sup>进行 ,评价项目包括随机序列的产生、盲法、退出和失访<sup>[8]</sup>。根据报道情况计 1 ~ 5 分 ,1 ~ 2 分为低质量文献 ,3 分以上为高质量文献<sup>[9]</sup>。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。先根据临床异质性和方法学异质性对研究划分亚组。统计学异质性采用卡方检验 ,显著水平  $\alpha = 0.10$ <sup>[10]</sup>。对无异质性(  $P > 0.10$  )的研究结果采用固定效应模型合并效应量 ,存在异质性(  $P < 0.10$  )的则采用随机效应模型分析。对分类变量采用相对危险度( RR)并用 95% CI 表示效应量。去除低质量文献进行敏感性分析 ,前后结论一致者稳定性好。

表 1 纳入文献基本信息

随机人数/ <i>n</i> ( FK/CSA)	女性/ <i>n</i>	年龄/岁	FK 组	CSA 组	随访时间/月	结果
38/36	23/21	39/41	0.025 mg•kg <sup>-1</sup> •d <sup>-1</sup> FK ,4 mg•kg <sup>-1</sup> AZA ,500 mg MPD	2.5 mg•kg <sup>-1</sup> •d <sup>-1</sup> CsA ,4 mg•kg <sup>-1</sup> AZA ,500 mg MPD	12	ABCDEFG
66/67	43/41	46/43	0.025 mg•kg <sup>-1</sup> •d <sup>-1</sup> FK; 4 mg•kg <sup>-1</sup> AZA; 500mgMPD	2.5 mg•kg <sup>-1</sup> •d <sup>-1</sup> CsA ,4 mg•kg <sup>-1</sup> AZA ,500 mg MPD	8 ~ 36	ABCDEFG
26/24	15/7	47/53	0.05 mg•kg <sup>-1</sup> FK ,2 g•d <sup>-1</sup> MMF ,0.3 mg•kg <sup>-1</sup> PD	2 mg•kg <sup>-1</sup> CsA ,2 g•d <sup>-1</sup> MMF ,0.3 mg•kg <sup>-1</sup> PD	17	ABCDEFG
37/37	22/15	46/50	0.015 mg•kg <sup>-1</sup> FK ,2 g•d <sup>-1</sup> MMF ,0.5 ~ 1 g MPD	CsA 1 mg•kg <sup>-1</sup> •d <sup>-1</sup> MPD ,2 g•d <sup>-1</sup> MMF ,0.5 ~ 1 g MPD	12 ~ 28	ABCDEFG

FK: tacrolimus; CsA: cyclosporine A; AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofetil; MPD: methylprednisolone; PD: prednisone

总存活率、感染、免疫抑制治疗交叉和不良反应作为本次评价的次要指标。报道了随访 6 个月的总存活率及随访 1 年的总存活率( 图 3)<sup>[13,14]</sup>。各研究间无异质性(  $P = 0.61$ 、 $P = 0.22$  ) ,采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 随访 6 月及 1 年的总存活率差异在两组都无统计学意义 [RR = 0.97 , 95% CI 0.84 ~ 1.12 ,RR = 1.05、95% CI 0.93 ~ 1.18 ]。

感染情况在各研究间也以 100 住院日内发生

1.5 结果

初检得到 45 篇相关文献 ,排除重复文献、综述、非研究药物对照试验、非随机对照试验等共纳入 4 个符合纳入标准的 RCT<sup>[11-14]</sup>。共纳入受试者 331 例( FK 组 167 例 ,CSA 组 164 例) 。纳入文献的基本信息见表 1<sup>[12-15]</sup>。表中 A 为急性排斥反应 ,B 为急性排斥反应治愈率 ,C 为梗阻性支气管炎 ,D 为总存活率 ,E 为感染 ,F 为免疫抑制治疗交叉 ,G 为不良反应。急性排斥反应发生情况在纳入研究中表述为 100 个住院日内的事件发生数 ,未能进行 Meta 分析( 表 2)<sup>[11-14]</sup>。4 个研究都报道了随访 1 年后急性排斥反应治愈率和梗阻性支气管炎发生率。各研究间无异质性(  $P = 0.59$ 、 $P = 0.95$  ) ,采用固定效应模型进行分析。急性排斥反应治愈率两组间差异有统计学意义 [RR = 1.48 ,95% CI 1.01 ~ 2.19 ]( 图 1) ;梗阻性支气管炎发生率两组间差异无统计学意义 [RR = 0.72 ,95% CI 0.43 ~ 1.21 ]( 图 2) 。

表 2 急性排斥反应和感染在 100 住院日内的事件发生数

急性排斥反应		<i>P</i>	感染		<i>P</i>
FK 组	CSA 组		FK 组	CSA 组	
1.2	2	<0.05	0.60	1.50	>0.05
0.85	1.09	>0.05	0.33	0.92	<0.05
0.23	0.43	<0.05	0.47	0.41	>0.05
0.22	0.32	>0.05	0.55	0.70	>0.05

率表示( 表 3) 。四个研究都报道只有 CSA 组的受试者转移到 FK 组或用其他方式 ,FK 组的患者均保留分配治疗方案。FK 组的不良反应报道了肾功能衰竭、高血压及新发糖尿病。肾功能衰竭( 血清肌酐浓度  $> 2.0 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$  ) 的组间差异无统计学意义<sup>[11-14]</sup> ,高血压的组间差异也无统计学意义 [RR = 0.44、95% CI 0.28 ~ 0.69 ] ,两个研究报道了新发糖尿病仅发生在 FK 组( 11.5%、11% )<sup>[13,14]</sup>。

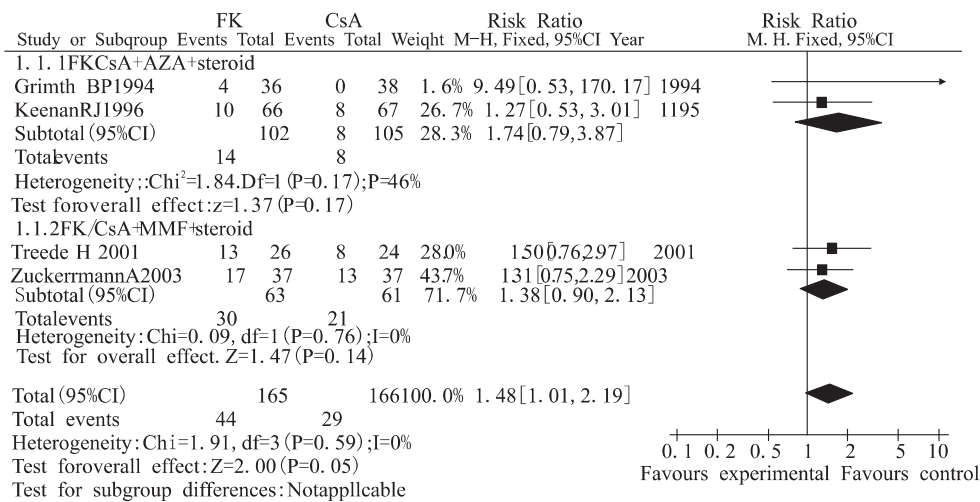


图 1 急性排斥反应治愈率的 Meta 分析

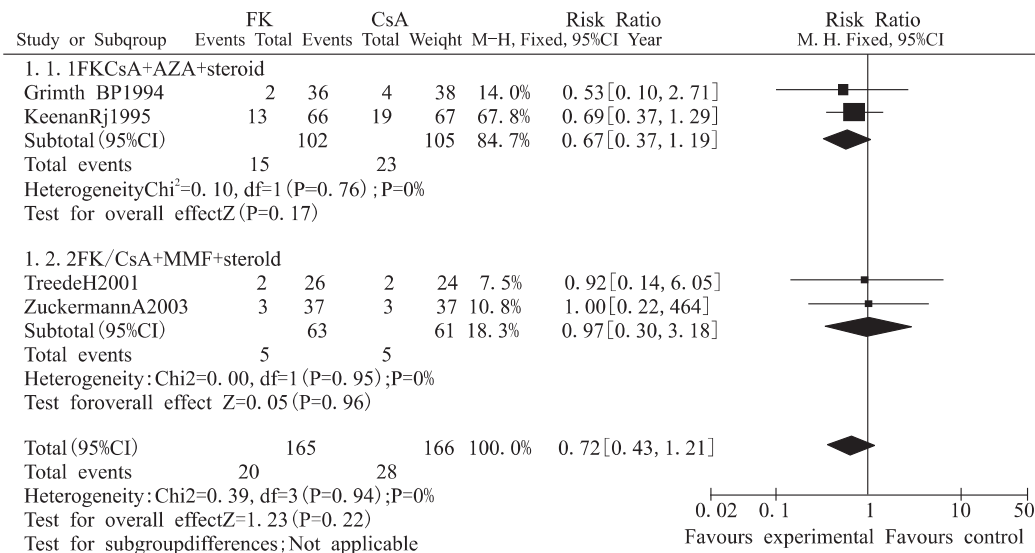


图 2 梗阻性支气管炎发生率的 Meta 分析

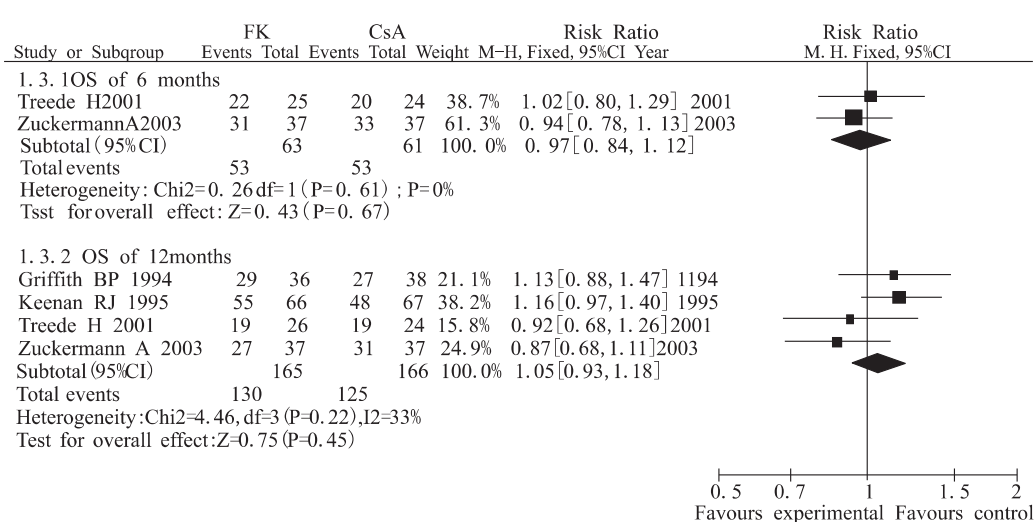


图 3 存活率的 Meta 分析

## 2 讨论

文中评价结果显示:FK 与 CSA 比较在肺移植后进行免疫抑制治疗能够增加急性不良反应治愈率。除急性排斥反应外,梗阻性支气管炎是肺移植后最常见的并发症,但在本次研究中未发现 FK 对梗阻性支气管炎的疗效显示优势。另外,在 FK 组有更多的新发糖尿病患者;两组 1 年的患者总存活率和高血压发生相似。1 个 RCT 由于设计方法和结果报道差异不能进行 Meta 分析被排除在外<sup>[5]</sup>。该研究纳入 90 例受试者, Jadad 评得 3 分, FK 组的急性排斥反应及梗阻性支气管炎发生率均低于 CSA 组,差异有统计学意义。

文中研究仍然存在局限性。首先,纳入研究及受试者较少,仅有 4 个 RCT(331 例受试者)符合纳入标准。其次,纳入研究的质量较低,所有文献均为 2 分;低质量文献可能增大分析的偏差。随机方法报道不清和未实施盲法是导致文献质量较低的主要原因,随机实施不正确可能导致选择性偏倚,盲法不正确或未实施会导致主观指标实施偏倚及测量偏倚,偏倚的存在一般会导致疗效高估<sup>[6]</sup>。最后,各研究的随访时间普遍较短,可能导致随访期内相应指标未能观测。所以,临床研究应注重方法学质量的提高,详细报道随机方法、对可能影响评判结果的主观结局指标必须实施盲法、对需长期治疗观察的结果设置适当的随访期。

基于当前研究证据,他克莫司能够增加肺移植后急性排斥反应患者的治愈率,但会导致更多的新发糖尿病患者。

## 参考文献:

- [1] Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23: 159-171.
- [2] Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26: 782-795.
- [3] Sharples LD, McNeil K, Stewart S, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 271-281.
- [4] Knoop C, Estenne M. Acute and chronic rejection after lung transplantation [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006, 27: 521.
- [5] Fan Y, Xiao Y, Weng Y G, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine Microemulsion for Heart Transplant Recipients: A Meta-analysis [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28: 58-66.
- [6] McAlister VC, Haddad E, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6: 1578-85.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17: 1-12.
- [8] Altman DG, Schulz KF. Statistics notes: concealing treatment allocation in randomized trials [J]. *Br Med J*, 2001, 323: 446-447.
- [9] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? [J]. *Lancet*, 1998, 352: 609-613.
- [10] Cochrane WG. The combination of estimates from different experiments [J]. *Biometrics*, 1954, 10: 101-29.
- [11] Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation [J]. *Transplantation*, 1994, 57: 848-851.
- [12] Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60: 580-584.
- [13] Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 511-517.
- [14] Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125: 891-900.
- [15] Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26: 1012-1018.
- [16] Khan KS, Daya S, Jadad AR. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews [J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156: 661-666.

收稿日期: 2009-08-02