

· 临床研究 ·

# 心脏移植术后环孢霉素浓度 $C_2$ 监测性治疗优于 $C_0$ 监测

张海波 孟旭 韩杰 孙凌波 曾文 许春雷

(首都医科大学附属北京安贞医院心外科)

**【摘要】** 目的 研究环孢霉素心脏移植术后患者服药后不同时间点浓度和代谢覆盖曲线的相关性, 比较空腹浓度 ( $C_0$ ) 和服药后 2 h 浓度 ( $C_2$ ) 两种监测方法临床结果的差异。方法 按照浓度监测方法的不同将近年 26 例心脏移植患者分为  $C_0$  和  $C_2$  2 组, 采用 SPSS 11.5 统计软件分析从 0 到 12 h 8 个服药后时间点的环孢霉素浓度与药物代谢覆盖面积的相关系数。结果 在 8 个服药后时间点浓度中  $C_2$  与药物代谢覆盖面积 ( $AUC_{0-12}$ ) 相关系数高于  $C_0$  ( $r=0.68$  vs  $0.38$ ), 为相关性最好的单一时间点。发生排斥反应的患者与不发生明显排斥反应的患者相比, 两组之间  $C_2$  浓度差异有统计学意义 ( $P=0.035$ ), 而  $C_0$  浓度差异无统计学意义 ( $P=0.257$ )。术后 1 年时  $C_2$  组患者的高血压、肌酐升高、高血糖、高血脂等合并症少于  $C_0$  组患者。结论 环孢霉素  $C_2$  浓度是与环孢霉素药效相关最好的单一时间点,  $C_2$  监测是一项简单有效的方法。

**【关键词】** 心脏移植; 环孢霉素;  $C_0$ ;  $C_2$

**【中图分类号】** R 979.5 R 54

## Neoral $C_2$ Monitoring Method Should be Used Rather Than the $C_0$ Monitoring Method in the Cyclosporine Monitoring Therapy After Heart Transplantation

Zhang Haibo, Meng Xu, Han Jie, Sun Lingbo, Zeng Wen, Xu Chunlei

(Department of Cardiovascular Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University)

**【ABSTRACT】** Objective The Cyclosporine was used first in 1980's and still remain the prominent immune inhibition medication after the heart transplantation world wide. The recent renal and liver transplantation researches imply that the conservative trough concentration monitoring method could not correlate well with the Cyclosporine metabolism features, researches in the heart transplantation recipients were still lacking especially in China. Our aim is to investigate the relative features among serial Cyclosporine concentrations at different time points after administration and the drug area under the dynamic metabolism distribution curve. As well as to compare the complications of  $C_0$  and  $C_2$  patient groups in Chinese heart recipients. Methods The SPSS 11.5 software was used to analyze the correlation coefficients between Cyclosporine concentration and drug metabolism area under the curve at 8 serial individual time points. The recent 26 heart transplantation recipients in our center were divided into  $C_0$  and  $C_2$  monitoring groups and the complication data 1 year after heart transplantation were compared. The acute immune rejection rates were also recorded. Results The weight, age, donor recipient blood types and ischemic time between  $C_0$  and  $C_2$  groups were not different. And the two groups shared the same immune inhibition strategy: Cyclosporine, MMF and Pred. The  $C_2$  concentration had better relation than  $C_0$  ( $r=0.68$  vs  $r_0=0.38$ ) and other points with the Cyclosporine AUC. There was significant difference in the  $C_2$  concentrations between recipients with or without acute rejection ( $P=0.035$ ). What is interesting is that there was no difference in  $C_0$  level between the rejection group and the none rejection group ( $P=0.257$ ). There was less complications (hypertension, high creatine level, glycemia, hyperlipemia) in the  $C_2$  group than that in the  $C_0$  group. There was no difference between the  $C_0$  and  $C_0$  groups in liver damage. There were 2 cases of infection, 1 in each group. One patient died of multiple organ failure after serious infection in the  $C_0$  group and none died of infection in the  $C_2$  group. There were 3 cases with acute immune rejection, 1 in the  $C_0$  group and 2 in the  $C_2$  group. Two patients died of low cardiac output after the rejection reaction in the  $C_0$  group and none died of the rejection in the  $C_2$  group. Conclusion  $C_2$  concentration correlates better than those of the  $C_0$  and other time points in the Cyclosporine metabolism dynamic distribution.  $C_2$  monitoring method could diminish Cyclosporine medication in many recipients after heart transplantation. Our data shows that  $C_2$  monitoring therapy is simple and effective for the Chinese heart transplantation recipients.

**【KEY WORDS】** heart transplantation; cyclosporine;  $C_0$ ;  $C_2$

环孢霉素的使用是 20 世纪 80 年代心脏移植获 似的新型药物 (如 FK506) 问世, 但由于价格等因素限

药物。根据国际心肺移植协会的统计, 术后随访 5 年时仍有超过 60% 的患者使用环孢霉素。近年来国外先进移植中心的研究发现, 以往根据环孢霉素谷值 ( $0$  hour concentration  $C_0$ ) 来调节药物用量的监测治疗方法并不能很好地反映环孢霉素的药物覆盖特点, 而服药后 2 h 的环孢霉素浓度 (2 hour concentration  $C_2$ ) 则可以较好地代表药物的代谢和覆盖特点。尽管目前国内外有关于心脏移植的相关研究的报道, 但对于理想的  $C_2$  药物目标浓度也还没有统一的认识。本研究试图探讨  $C_0$  和  $C_2$  与环孢霉素药物覆盖的相关性, 以及临床效果的差异。

## 1 对象和方法

将首都医科大学附属北京安贞医院近 2003 ~ 2006 年的 26 例心脏移植患者分为  $C_0$  与  $C_2$  2 组,  $C_0$  组 12 例,  $C_2$  组 14 例, 平均年龄 ( $41.7 \pm 11.7$ ) 岁 (两组无差异), 平均体质量 ( $62.0 \pm 13.2$ ) kg (两组无差异)。供心热缺血时间为 ( $4 \pm 2$ ) min, 冷缺血时间为 ( $133 \pm 18$ ) min。供、受者 ABO 血型均相同, 体质量差  $< \pm 20\%$ , 淋巴细胞毒交叉配合试验小于 5%。心肌保护采用 HIK 液体, 均采用双腔静脉吻合心脏移植术式。体外循环时间为 ( $73 \pm 22$ ) min, 主动脉阻断时间为 ( $71 \pm 3$ ) min。术中体外循环开始前及升主动脉开放前各静脉注射甲泼尼龙 500 mg。术后带气管插管期间, 静脉滴注 MP  $1 \sim 2$  mg/kg 8 h 1 次, 同时经胃管注入骁悉  $0.5$  g 12 h 1 次。拔除气管插管后, 改为口服环孢霉素、强的松及骁悉。环孢霉素的用量为  $4 \sim 6$  mg/(kg $\cdot$ d), 分 2 次服用, 按单克隆抗体免疫荧光技术 (TDX 法) 监测血清环孢霉素浓度调节用量。 $C_0$  组患者围术期环孢霉素谷值浓度维持在 ( $200 \sim 400$ )  $\mu$ g/L, 出院后稳定期药物浓度维持在 ( $100 \sim 300$ )  $\mu$ g/L;  $C_2$  组患者围术期环孢霉素峰值浓度维持在 ( $800 \sim 1000$ )  $\mu$ g/L, 出院后稳定期药物浓度维持在 ( $600 \sim 800$ )  $\mu$ g/L。患者出院前均进行环孢霉素 8 个时间点 (空腹、服药后 1 h 2 h 4 h 6 h 8 h 10 h 12 h) 的药物代谢曲线的记录分析。监测 0 点到 4 点药物代谢曲线下面积 ( $AUC_{0-4}$ ) 或 0 点到 12 点药物代谢曲线下面积 ( $AUC_{0-12}$ )。强的松起始剂量为 1 mg/(kg $\cdot$ d), 1 周后减至 0.5 mg/(kg $\cdot$ d), 在 3 ~ 6 个月内逐渐停药。骁悉用量为 1 g/d。术后早期, 每天行血常规、心电图及超声心动图等密切监测, 以便及早发现

反应发生, 静脉滴注甲泼尼龙 1 g 连用 3 d。必要时加用强的松口服治疗。患者 100% 都进行随访, 平均随访 ( $1.6 \pm 0.5$ ) 年。

检查结果均由专人进行随访记录, 对结果使用 SPSS 11.5 统计软件分析各个药物浓度与药物代谢曲线下面积的相关性, 进行相关系数的比较。另外进行检验统计处理比较两组间血压、血糖、血脂、血清肌酐和转氨酶的差异。

## 2 结果

根据患者的多点药物浓度的代谢曲线数据使用梯形法进行  $AUC_{0-12}$  和  $AUC_{0-4}$  计算, 并利用 SPSS 11.5 软件分析各个时间点的环孢霉素浓度和药物代谢曲线下面积的相关性。结果显示各个时间点和  $AUC_{0-12}$  的相关系数分别为  $r=0.388$   $r=0.647$   $r=0.681$   $r=0.253$   $r=0.171$   $r=0.318$   $r_0=0.624$   $r_2=0.666$  说明服药后 2 h 的药物浓度  $C_2$  和  $AUC_{0-12}$  的相关性最好, 是最相关的单一时间药物浓度。采用类似的方法计算了患者的  $AUC_{0-4}$  的值, 并把  $C_0$ 、 $C_1$ 、 $C_2$  和  $C_4$  与之进行了相关系数的检验。结果显示  $r=0.39$   $r=0.84$   $r=0.98$   $r=0.73$  同样说明了  $C_2$  和  $AUC_{0-4}$  的相关性最好。综合以上数据结果可以看出, 服药 2 h 后的药物浓度  $C_2$ , 而不是以往采用的空腹药物浓度  $C_0$  与药物的代谢覆盖面积最相关 (图 1)。

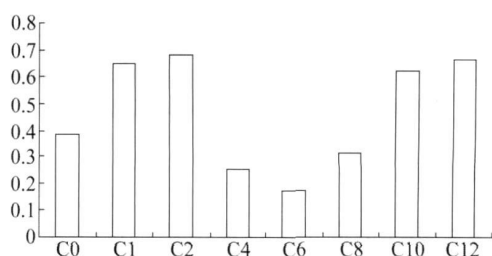


图 1 环孢霉素多点浓度与  $AUC_{0-12}$  的相关系数比较

Fig 1 Correlation coefficient comparison of different cyclosporine concentration with  $AUC_{0-12}$

统计显示发生排斥反应的患者的  $C_2$  浓度为 ( $567.8 \pm 124.3$ )  $\mu$ g/L, 而不发生明显排斥反应的患者的  $C_2$  浓度为 ( $763.0 \pm 247.5$ )  $\mu$ g/L, 两组之间比较差异有统计学意义 ( $P=0.035$ )。有意思的是在发生和未发生排斥反应的患者间的  $C_0$  值没有区别, 分别为 ( $244.0 \pm 121.3$ )  $\mu$ g/L 和 ( $273.4 \pm 167.4$ )  $\mu$ g/L ( $P=$

随访时  $C_0$  组 12 例患者中, 尽管平均  $C_0$  目标水平处于正常范围 ( $100 \sim 300$ )  $\mu\text{g/L}$  但是 6 例患者 (50%) 的维持期  $C_2$  浓度超过了目标水平 ( $600 \sim 800$ )  $\mu\text{g/L}$  提示这些患者可以按照  $C_2$  浓度的要求, 安全地减少环孢霉素的剂量, 以避免其长期服用带来的不良反应, 同时还可以减轻患者的经济负担。

$C_0$  组发生较明显感染的患者 2 例, 其中 1 例死于感染所致的多器官功能衰竭;  $C_2$  组 1 例发生明显感染, 没有发生感染导致的死亡。两组术后 1 年时的主要合并症如图 2 所示, 除了转氨酶的指标比较差异无统计学意义 ( $P=0.23$ ) 外,  $C_0$  和  $C_2$  组患者在血糖、血脂、血压和肌酐的指标比较, 差异均有统计学意义 ( $P>0.05$ ),  $C_2$  组患者的合并症明显少于  $C_0$  组患者。 $C_0$  组 3 例发生明显的急性排斥反应, 2 例死于低心排;  $C_2$  组有 2 例发生较明显的急性排斥反应, 没有患者死于急性排斥反应。

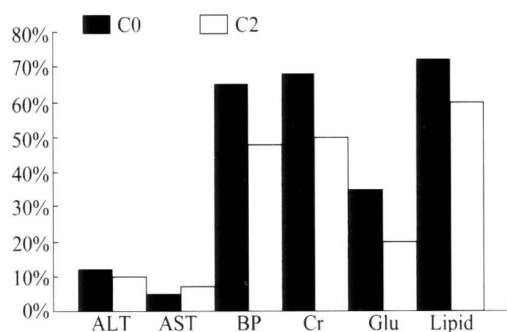


图 2  $C_0$  和  $C_2$  组患者心脏移植术后 1 年并发症的比较  
Fig 2 Complications of  $C_0$  and  $C_2$  patients groups 1 year after heart transplantation

### 3 讨论

研究证明环孢霉素的临床应用浓度存在一个范围很小的“治疗窗”, 如果高出此范围容易发生机体免疫抑制过度, 发生感染概率增加, 产生高血压等不良反应, 而低于此范围则容易发生排斥反应<sup>[1]</sup>。在 19 世纪 60 年代由于血清微量药物浓度分析技术的诞生, 使得药物治疗效果的调节可以依赖于药物体内的浓度的监测与调控, 而不再单单依靠药物的剂量本身。这个过程就被称为药物效果的监测。经典的药物效果监测方法是空腹血液中环孢霉素浓度的检测 (称之为  $C_0$  浓度) 并引入了治疗性药物检测的概念<sup>[2]</sup>。尽管这种  $C_0$  的方法较之以往有了很大进步, 也获得了广泛应用, 但近年来就越来越多地研究显示  $C_0$

不好, 而  $C_2$  可能是比较好的单一相关点。新近的研究发现血中环孢霉素的水平和钙神经蛋白抑制以及循环中的淋巴细胞  $\text{IL}_2$  的产生密切相关。环孢霉素只有部分抑制钙神经蛋白作用, 而且随着浓度不同作用强度不同。对于钙神经蛋白和白介素-2 ( $\text{IL}_2$ ) 的最大抑制作用通常发生在服药后 2 h 24 h 后完全消失<sup>[3]</sup>。研究表明与临床排斥反应事件相关性最好的是药物浓度事件曲线 0 ~ 4 h 范围的面积, 简称为  $\text{AUC}_{0-4}$ 。移植后早期达到  $\text{AUC}_{0-4}$  的目标水平, 其急性排斥反应的发生率较低。

Cantarovich M<sup>[4]</sup> 研究报告了 30 例移植术后 1 年多的患者的环孢霉素的  $C_2$  监测结果。结果显示  $C_2$  比  $C_0$  和  $\text{AUC}_{0-4}$  的相关性更好 ( $r=0.83$  vs  $0.40$ ), 肌酐清除率也较高 ( $71 \pm 35 \text{ mL/min}$  vs  $63 \pm 26 \text{ mL/min}$ )。另外还对整个环孢霉素 12 h 药物浓度曲线的单个时间点与药物曲线下面积的相关性进行了比较, 结果为  $C_0=0.31$ ,  $C_2=0.87$  提示  $C_2$  比  $C_0$  具有更好的相关性。De la Cadena<sup>[5]</sup> 研究了心脏移植术后长期存活的患者们的  $C_0$  和  $C_2$  不同监测方法随访 5 个月的临床结果。统计显示发生排斥反应的患者的  $C_2$  浓度为 ( $765 \pm 297$ )  $\mu\text{g/L}$  而  $C_2$  在 ( $967 \pm 470$ )  $\mu\text{g/L}$  水平时则没有发生排斥反应。有趣的是有无排斥反应发生的患者的  $C_0$  值没有区别, 分别为 ( $199 \pm 108$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $201 \pm 112$ )  $\mu\text{g/L}$ 。台湾 Chou N K<sup>[6]</sup> 对存活超过 3 个月以上的 100 例心脏移植患者的环孢霉素的  $C_0$  和  $C_2$  监测的资料进行了统计学分析, 在  $C_0$  浓度无差异的患者中, 发生急性排斥反应患者的  $C_2$  要比不发生排斥反应的  $C_2$  明显低。Logistic 回归分析显示,  $C_2$  是急性排斥反应的预测因子, 而  $C_0$  则不是相关因子。统计分析显示,  $C_2$  在  $600 \mu\text{g/L}$  是一个转折点, 如果低于此值者应高度怀疑会发生急性排斥反应。本研究结果显示无论在和  $\text{AUC}_{0-12}$  还是和  $\text{AUC}_{0-4}$  的相关性方面,  $C_2$  都明显优于  $C_0$ , 是在整个环孢霉素药物代谢曲线终于曲线下面积相关性最好的单一时间点。这一结果与国际先进医学中心的观察结果是一致的, 提示在中国心脏移植患者术后的药物调节管理中也应该使用  $C_2$  的浓度监测性治疗, 而不是以往的  $C_0$  的监测标准。另外本研究统计显示发生排斥反应的患者的  $C_2$  浓度为 ( $567.8 \pm 124.3$ )  $\mu\text{g/L}$  而不发生明显排斥反应的患者的  $C_2$  浓度为 ( $763.0 \pm 247.5$ )  $\mu\text{g/L}$  两组之间差异有统计学意义 ( $P=0.025$ )。而在发生和没有发生

$121.3) \mu\text{g/L}$  和  $(273.4 \pm 167.4) \mu\text{g/L}$  ( $P=0.257$ )。进一步提示了环孢霉素浓度  $C_2$  不是传统意义上的  $C_0$ , 其和急性排斥反应的具有更大的相关性。

本研究数据显示,  $C_0$  和  $C_2$  两组术后一年时的主要合并症比较如图 1 所示, 除了在转氨酶的指标没有统计学差异外,  $C_0$  和  $C_2$  组患者在血糖、血脂、血压和肌酐的指标均有差异,  $C_2$  组患者的合并症明显少于  $C_0$  组患者。提示按照  $C_2$  的浓度标准进行环孢霉素浓度的监测性治疗可以更大程度的减少术后合并症的发生, 同时减轻患者的经济负担。另外, 也有研究显示心脏移植术后远期冠状动脉增生性病变也和术后的高血压、高血脂和糖尿病等有密切的相关性, 这样通过  $C_2$  的监测性治疗在减少合并症的同时, 也会减少将来的慢性冠状动脉增生性病变的发生, 从而提高患者的远期生存率。

Cole<sup>[8]</sup> 研究显示尽管平均  $C_0$  目标水平处于正常范围, 但是大约有一半的维持期患者  $C_2$  浓度超过了目标水平。本研究结果与之类似, 在随访的  $C_0$  组 12 例患者中尽管平均  $C_0$  目标水平处于正常范围 ( $100 \sim 300) \mu\text{g/L}$  但是 6 例患者 (50%) 的维持期患者  $C_2$  浓度超过了目标水平 ( $600 \sim 800) \mu\text{g/L}$  提示这些患者可以按照  $C_2$  浓度的要求, 安全地进一步减少环孢霉素的剂量, 以避免其长期服用带来的高血压、肾功能损害等不良反应。

值得指出的是, 在进行环孢霉素浓度调节时还要注意患者可能存在的药物吸收异常。有研究显示接受新山地明的患者中大概有 15% 对于环孢霉素吸收具有明显的延迟。饮食中脂肪和地尔硫卓等药物会进一步加大这种变异性。稳定期环孢霉素的吸收的变异性主要表现为低吸收和延迟吸收两种类型。低吸收者表现为  $C_2$  低, 同时  $C_2$  大于后续时间点浓度 (如  $C_4$  或  $C_6$ )。而延迟吸收者  $C_2$  低的同时,  $C_2$  小于后续时间点浓度 (如  $C_4$  或  $C_6$ )。在肾移植早期大约 10% ~ 20% 存在延迟吸收或低吸收, 在肝移植早期比例更高。低延迟吸收的可能危险因素有糖尿病、肝损害、脂肪营养状态和影响肠管运动的全身疾病等。心脏移植的资料仍然缺乏。在本组 26 例患者中有 8 例患者 (30%) 存在不同程度的环孢霉素吸收异常。对这些患者尤其是延迟吸收患者在调整其环孢霉素药物剂量时一定要谨慎, 因为其吸收的峰值在服药后 2 h 以后才出现, 单纯依靠 2 h 较低的药物浓度来增加药量会延长药物覆盖时间, 从

而增大了环孢霉素的不良反应和感染等风险。因此在随访过程中如果出现  $C_2$  低于目标浓度, 应该进行后续时间点浓度 (如  $C_4$  或  $C_6$ ) 的检查, 以区分延迟吸收还是低吸收, 低吸收者可以增加药物剂量来提高药物的有效血药浓度覆盖, 而延迟吸收者增加药量一定要慎重, 如果药物后续的浓度高峰一样能够达到目标的峰值浓度则可以不增加药量。

总之, 本研究结果提示, 环孢霉素  $C_2$  浓度是与药物代谢曲线下面积相关性最好的单一时间点浓度, 而且环孢霉素  $C_2$  监测是一项有效、安全而简单的方法, 可以辅助医师进行个体化治疗以达到最佳的临床效果。

## 4 参考文献

- [1] Kahan B D Therapeutic drug monitoring of cyclosporine 20 years of progress J. Transplant Proc 2004 36(2 suppl): 378-391
- [2] Jorga A Holt DW Johnston A Therapeutic drug monitoring of cyclosporine J. Transplant Proc 2004 36(2 suppl): 396-403
- [3] Patel J K Kobashigawa J A Cardiac transplant experience with cyclosporine J. Transplant Proc 2004 36(2 suppl): 323-330
- [4] Cantarovich M Elstein E de Varennes B Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr postdose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients J. Transplantation 1999 68 1839-1842
- [5] Delgado D H Ross H J The promise of  $C_2$  simulect and certican in heart transplantation J. Transplant Proc 2004 36 504-508
- [6] Chou N K Chen R J Ko W J et al Cyclosporine  $C_2$  monitoring is superior to  $C_0$  in predicting acute cellular rejection in heart transplant recipients in taiwan J. Transplant Proc 2004 36 2393-2395
- [7] Cantarovich M Barkun J Gannett N et al History of  $C_2$  monitoring in heart and liver transplant patients treated with cyclosporine microemulsion J. Transplant Proc 2004 36(2 suppl): 442-447
- [8] Cole E Deshpande R The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy perspective from a transplant nephrologist involved with the development of  $C_2$  J. Transplant Proc 2004 36(2 suppl): 408-413

(收稿日期: 2006-03-12)