

# 环孢霉素 A 肾中毒时 FK506 替代在原位心脏移植中应用

云南昆明医学院第二附属医院(650101) 李艳星

随着人们对排斥反应机制的深入研究及新型免疫抑制剂的开发利用,近年来国外 FK506 作为有前途的免疫抑制剂广泛应用于器官移植领域。国内 FK506 应用于心脏移植资料不多,环孢霉素 A 仍为抗排斥反应一线用药。我院于 2000 年 9 月对一位原心脏移植手术后 5 天发生 CSA(环孢霉素 A)肾中毒患者采用 FK506 替代治疗获得满意效果,现介绍如下:

## 1 临床资料

患者,男,50岁,因扩张型心肌病终末期于2000年9月行同种原位心脏移植术。术后5天出现因 CSA 肾中毒,肾功能不全,无尿、病情危急。我们立即停用 CSA,用 FK506 替代,保护肾功能后肾功能逐渐恢复,既避免了肾透析治疗,又避免急性排斥反应发生。

## 2 结果

口服 FK506 期间:用量 6~18mg/日逐渐增加,血药浓度 7.93~15.38ng/ml。二周后肾功能基本恢复,未发生急性排斥反应。未发现 FK506 的可疑副作用。为巩固疗效,因肾功能恢复再次使用 CSA200mg/日。持续 20 天未见肾功不全表现。术后 38 天出现 RBC、WBC 下降。低于正常值。使用粒细胞集落刺激因子,及人重组红细胞生成素后 30 天血象基本正常。此副作用可能是使用硫唑嘌呤所致。

## 3 讨论

FK506 是从链霉菌属 *Tsukubaensis* 的代谢产物中提取的一种分子量为 822 的大环内酯,研究发现其具有强有效的免疫抑制作用,其强度是 CSA 的 100 倍且肾毒较小。国内 CSA 在心移中仍为一线抗排斥药,其使用限制仍是其肾毒性。FK506 的开发研制是解决 CSA 因肾毒性而停用的有效的新型免疫抑制剂。我们在 CSA 肾毒严重时不能再用药的前提下使用 FK506 替代方案有如下几点体会:

3.1 FK506 的抗排斥反应性能可靠:FK506 应用于临床心脏移

植,美国匹兹堡大学研究较多,其抗排斥反应及术后生存率与使用 CSA 无显著差别,且 FK506 毒性小,减量后可逆转。

3.2 FK506 的替代采用口服,每隔 12 小时服一次,剂量 6~18mg/日逐增。一方面是考虑到 FK506 仍然具有肾毒性。但它与 CSA 肾毒性无相加效应,病人耐受性好。这样用药既保证 FK506 的抗排斥作用性能又不会增加肾毒性。

3.3 FK506 的应用期间,全血药浓度波动在 7.93~15.38ng/ml 保证其抗排斥反应性能,低于美国同类报道 2 个月内维持血药浓度 15~30ng/ml。FK506 国内药代动力学研究刚开始,国外资料表明用药个体差别大。因此我们每日监测全血药浓度,严密观察病情及超声心动监测,找到既能抗排斥反应又能不发生毒副作用的血药浓度。

3.4 我们用 FK506 替代时并不是减轻 CSA 量与 FK506 联合应用,原因基于 FK506 与 CSA 联合应用并不降低各自的副作用,有研究表明小剂量 FK506 与 CSA 有拮抗作用。

3.5 使用 FK506 期间,应严密监测排斥反应表现,肾功能及血药浓度,及时评价 FK506 疗效及剂量。(20010419 收稿)

## 参考文献

- 1 夏求明主编.现代心脏移植,第一版.北京:人民卫生出版社,1998,60~62
- 2 祖强,姚明,于立新.FK506 肾毒性.肾脏病与透析肾移植杂志,2000,9(3):251~253
- 3 The United States Multicenter FK506 Liver Study. A Comparison of tacrolimus and cyclosporin for immunosuppression in liver transplantation. N Eng med, 1997(331) 1110~1115
- 4 孟旭,陈宝田.FK506 与心脏移植.中华胸心血管外科杂志,1998,14(2)120~121
- 5 薄玉红,王世相.肾脏病与透析.肾移植杂志.2000,9(3) 248~250

~75% 代谢为葡萄糖醛酸结合物。加入冰糖后,冰糖(蔗糖的重结晶)水解产生葡萄糖,由于葡萄糖分子中含醛基和伯醇基,易被氧化成羧酸。根据此特点,推断葡萄糖被氧化成葡萄糖醛酸后抑制了扑热息痛与糖结合的能力,从而影响扑热息痛的体内代谢,降低疗效。同时,加入冰糖可使胃肠道内药物浓度增高,渗透压升高,不利于药物粒子的湿润或溶解,不能迅速进入小肠,因而使药物吸收速度降低。

3.2 扑热息痛的稳定性与溶液的 pH 值有关, pH6 时最稳定,在酸性或碱性条件下稳定性差。冰糖为蔗糖的重结晶,属于低聚糖,水解后可产生葡萄糖和果糖。低聚果糖不易被消化道的胃酸和酶消化,而直接达大肠,被双歧杆菌选择性地利用,使其迅速增值,从而产一系列短链脂肪,使肠道内 pH 值趋向酸性。

推测果糖在体内聚合酶的作用下聚合成低聚果糖,从而降低肠道内 pH 值,使扑热息痛在酸性溶液中稳定性降低;另一方面,水解后的葡萄糖被氧化为葡萄糖醛酸,使肠道内环境呈酸性,也降低扑热息痛的稳定性,故扑热息痛在冰糖、葡萄糖溶液中疗效降低。(20010605 收稿)

表 1 家兔单独口服(灌胃)扑热息痛  
和合并冰糖、葡萄糖口服(灌胃)  
后的体内血药浓度药动学参数。(n=6)

参数	扑热息痛+冰糖组	扑热息痛+葡萄糖组	单独扑热息痛组
T <sub>max</sub> (hr)	1.5	1.5	1.0
C <sub>max</sub> (mg/ml)	4.568	7.894	16.0919
K(h <sup>-1</sup> )	0.79	1.52	1.55
K <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	1.30	1.26	1.79
AUC(ug·hr/ml)	15545.81	25661.22	41027.38