

# 影响心脏移植术后患者环孢素 A 血药浓度的因素分析

方修娥 王 芳 施熠婷

【中图分类号】 R654.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-8054(2011)06-0060-02

【摘 要】 目的 探讨心脏移植术 3 个月后,影响患者环孢素 A(CsA)血药浓度的因素。方法 某医院先后采用双腔静脉法进行了 10 例同种异体心脏移植,术后均采用 CsA 口服联合免疫抑制治疗。采用多元线性回归回顾性分析同一患者在不同时期的 CsA 剂量、膳食结构、体重变化、肝功能、合用影响 CsA 代谢的药物对 CsA 血药浓度的影响。结果 同一患者在不同时期内 CsA 剂量、患者饮食结构和合用药物对 CsA 血药浓度的影响较大。结论 心脏移植患者术后应讲究平衡饮食,不要随便更改饮食结构。合用其他药物应咨询心脏或免疫科医生并检测 CsA 浓度。

【关键词】 心脏移植 CsA 血药浓度 回归分析

免疫抑制治疗是关系到心脏移植术后患者能否长期存活的关键因素之一。环孢素 A(CsA)是目前器官移植受者术后抗排斥反应很有效和常用的第二代免疫抑制剂。但 CsA 的生物利用度和药动学存在个体差异,而且同一个体在不同时期的差异性也很大。本研究通过追踪观察患者 CsA 血药浓度,分析影响同一个体在不同时期内 CsA 血药浓度的相关因素,对心脏移植后患者提供合理的生活指导。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2004 年 6 月~2008 年 1 月,先后采用双腔静脉法进行同种异体原位心脏移植 10 例,均为男性,年龄 32~47 岁。患者进食后均采用环孢素 A+他克莫司(骁悉)+强的松口服联合免疫抑制治疗。入选患者在观测期间无严重肝肾及肠道疾病,无严重的并发症及感染,一旦入选患者出现上述情况即作为随访的终点。

1.2 环孢素 A 血药浓度监测 CsA 单克隆抗体试剂盒由 Abbot(美国)公司提供。所有患者均空腹采集血样标本,收到样本后立即用 TDx 仪以荧光偏振免疫分析法测定 CsA 全血浓度。

1.3 随访 所有患者均按规定医嘱门诊随访。3 个月分别记录患者性别、年龄、最近膳食结构、体重变化、肝功能、合用药物、口服 CsA 剂量和当次 CsA 血药浓度。男/女评分为 0/1 分;膳食结构评分按摄入脂肪分为低脂(1 分)、正常(2 分)和高脂(3 分);体重变化以术后 3 个月为基准,根据增减以百分比计算;根据文献报道对其他合用药物 CsA 生物利用度和代谢的影响进行评分;能降低 CsA 血药浓度的评 1 分,不清楚的评 2 分,升高 CsA 血药浓度的评 3 分;肝功能=1/2(谷草转氨酶+谷丙转氨酶)。

1.4 统计学方法 所有资料都转化为计量资料。采用 SPSS 13.0 统计软件进行多元线性回归分析,拟合后的多元线性回归方程,采用方差分析。 $P<0.05$

表示有显著性差异。

## 2 结果

2.1 患者存活及随访情况 本组 10 例患者,有 8 例符合入选条件并获得随访,随访时间为 21~62 个月。从术后 3 个月开始共获得 CsA 血药浓度监测结果 143 人次,数值在 82.56~517.45ng/ml。

2.2 影响同一患者个体不同时期 CsA 血药浓度的因素分析 在本研究中,我们首先将所有患者作为一个整体进行多元线性回归分析,拟合后的多元线性回归方程采用方差分析后提示无统计学意义( $P>0.05$ )。随后,我们将每个患者资料为一组,采用多元线性回归分析同一个体在不同时期内影响 CsA 血药浓度的因素,得出有统计学意义的多元线性回归方程 6 个。作为自变量,其中 CsA 剂量出现 6 次;膳食结构出现 2 次;合用药物影响出现 4 次;体重变化和肝功能影响出现各 2 次(见表 1)。在膳食结构中,2 例患者高脂饮食能升高 CsA 血药浓度,1 例患者反而降低。

表 1 多因素影响 CsA 血药浓度的多元线性回归方程

患者	多元线性回归方程
1	$Y_1 = -794.88 + 225.87X_2 + 244.71X_5 + 13.53X_1$
2	$Y_2 = 97.53 - 18.76X_3 + 241.52X_5 + 5.27X_1$
3	$Y_3 = -53.74 - 5.72X_4 + 3.25X_5 + 36.42X_1$
4	$Y_4 = -460.25 + 112.1X_5 + 74.5X_1$
5	$Y_5 = -598.6 + 160.56X_2 - 7.67X_3 + 96.28X_1$
6	$Y_6 = -576.6 - 2.64X_4 + 97.73X_1$

注:  $X_1$  CsA 剂量;  $X_2$  膳食结构;  $X_3$  体重变化;  $X_4$  肝功能;  $X_5$  合用药物。

## 3 讨论

在接受器官移植的患者需要进行免疫抑制治疗时,新山地明(微乳化 CsA)是目前常用而且有效的第二代免疫抑制剂。在使用新山地明治疗 3 个月以后,稳定状态下有一半以上患者新山地明绝对生物利用度在 20%~50% 的范围内<sup>[1]</sup>,但患者的自身状况和生活饮食习惯也通常影响其吸收和代谢。本研究通过回顾性分析影响心脏移植患者 CsA 血药浓度的因素,发现膳食结构、肝功能、体重变化和合用

药物均可影响 CsA 的吸收与代谢。

CsA 的血药浓度受其吸收、转运和代谢的影响。患者自身的差异可能是影响不同个体 CsA 血药浓度的主要因素,但 Stein CM 在比较了欧美人群口服新山地明后 CsA 血药浓度,发现其不存在差异,而推测生活习惯和环境因素是影响新山地明生物利用度和药动力学的主要因素<sup>[2]</sup>。由于新山地明是脂溶性药物,其在血液中 90% 与脂蛋白结合,所以高脂饮食能提高其吸收,但目前仍存在争议;Kees F 等<sup>[3]</sup>认为高脂饮食能提高新山地明的血药浓度曲线 20%;而 Yang SG 等<sup>[4]</sup>认为饮食结构不影响新山地明的生物利用度,不改变 CsA 血药浓度曲线。在本研究中,我们发现在 1 例患者中,高脂饮食能提高患者 CsA 血药浓度,但有 1 例患者行高脂饮食后 CsA 血药浓度反而降低,追问病史后发现该患者胃肠消化功能不好,肝功能指数较高,高脂饮食后出现腹泻。以上结果提示高脂饮食能增加 CsA 吸收,但前提是患者的肠道功能状况良好,如果患者肠道功能不好,高脂饮食会引起患者脂肪性腹泻,导致 CsA 经肠道丢失,所以在手术后,我们多推荐患者平衡饮食,不要为减少 CsA 口服剂量而盲目的鼓励患者高脂饮食。

本研究发现患者的肝功能和合用药物(包括保健食品)也影响 CsA 血药浓度。当患者肝脏功能受损时,肝药酶 P450 活性降低,CsA 的代谢和清除降低,CsA 血药浓度上升。某些药物也可抑制肝药酶 P450 活性,提高患者 CsA 血药浓度,如:抗真菌药、大环内酯类抗生素、雷尼替丁、西米替丁和一些钙通道拮抗剂;而抗结核药、抗癫痫药和磺胺类药物是肝药酶 P450 的诱导剂,促进 CsA 的代谢和清除。在本研究中有 2 例患者合用过雷尼替丁药物和钙通道拮抗剂维拉帕米,1 例患者合用抗真菌药后引起 CsA 血药浓度大幅度波动,建议在此时应密切监

测 CsA 血药浓度。另外,我们还发现 1 例患者在术后间断的服用人参和蛋白粉,引起 CsA 血药浓度波动较大。人参和蛋白粉虽有强身健体的功效,但同时也有免疫调节作用,导致 CsA 血药浓度明显下降,故不建议患者服用。

CsA 血药浓度受多重因素影响,但患者个人行为和生活习惯也对其发生重要影响。本研究虽然样本量较小,但采用个体不同时期影响因素回归分析,获得一些可能影响 CsA 血药浓度的相关因素,其中体重和肝功能变化是受患者个体情况所决定,而膳食结构和合用药物或保健食品是受人为因素控制,合理的健康指导可消除引起患者 CsA 血药浓度波动的一些不利因素。

### 参考文献

- 1 Leet A, Richardson M, Senior JA, et al. A bioavailability study of cyclosporine: comparison of Neoral versus Cysporin in stable heart transplant recipients. *Heart Lung Transplant*, 2009, 28(9):894~8
- 2 Stein CM, Sadeque AJ, Murray JJ, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and pharmacodynamics in African American and white subjects, 2001, 69(5):317~323
- 3 Kees F, Bucher M, Schweda F, et al. Neoimmun versus Neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers and influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Neoimmun. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2007, 375(6):393~9
- 4 Yang SG, Kim DD, Chung SJ, Shim CK. Stable bioavailability of cyclosporin A, regardless of food intake, from soft gelatin capsules containing a new self-nanoemulsifying formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44(5):233~9

## Analysis of relative factors to the blood concentrations to ciclosporin A (CsA) in patients with heart transplantation

Department of Cardiac Surgery of Anhui Provincial Hospital, Heifei 230001, Anhui

FANG Xiu-e, WANG Fang, SHI Yi-ting

**Abstract:** *Objective:* To find the influential factor to the blood concentrations of ciclosporin A (CsA) in patients with heart transplantation. *Methods:* Ten patients underwent heart transplantation and immune suppression by sandimmun neural, mycophenolate mofetil and prednisone. The selected factors are dosage of CsA, dietary pattern, change of body weight, hepatic function, administration by other drugs, self-feeling healthy score, and to find out the influential factor on the blood concentration of CsA by multiple linear regression analysis. *Results:* Dosage of CsA, dietary pattern, self-feeling healthy score and administration by the drugs impacted the bioavailability of CsA are the risk factors disturbed the blood concentrations of CsA. *Conclusion:* The balanced diet is important to immunotherapy by CsA on patients with heart transplantation. Moreover, we should suggest patients to consult heart and immunologic doctors before administration by other drugs.

**Key Words:** heart transplantation; ciclosporin A; blood concentrations; regression analysis

(编审 程光存 张善堂)