

## 心脏移植术后环孢素 A 血药浓度监测的进展

张海波 韩杰 孙凌波 孟旭

近年来心脏移植的手术方法已趋于标准化,目前的重点是对环孢素等免疫抑制剂的深入研究。

### 一、环孢素 A 血药浓度监测的发展

研究证明,环孢素 A 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,从而引发感染、高血压等副作用,而低于此范围则容易发生排斥反应<sup>[1]</sup>。所以调节环孢素的剂量以维持有效浓度并尽量减少副作用非常重要。每位患者的药物剂量做到个体化,以达到治疗效果和减少副作用的理想平衡是每个医生的目标。但往往由于个体间的差异而并不容易实现这个目标。个体之间的环孢素药物浓度分布差异非常大,有时甚至会相差 40 倍。即给与同样剂量的药物时有的患者会产生毒性作用,有的患者正好是目标的剂量,有的则是免疫抑制不完全。

20 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浓度的监测与调控,而不再单单依靠药物剂量本身。这个过程就被称为药物效果的监测(TDM)。经典的药物效果监测方法是空腹血液中环孢素 A 浓度的检测(称之为  $C_0$ ),并引入了治疗性药物检测(TDM-CsA)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,但近些年来越来越多的研究显示  $C_0$  治疗窗与临床的免疫排斥反应时间的发生相关性并不好,这是由于环孢素 A 在不同个体中的吸收和清除都有很大的变异性。环孢素 A 的药代动力学特点可以受饮食、原发疾病、合并服用的药物、种族、移植后的时间和环孢素的剂量影响。

### 二、环孢素 A 服药 2 h 后血药浓度( $C_2$ )监测的意义

有学者发现血液中环孢素 A 的水平和钙神经蛋白抑制以及循环中的淋巴细胞白细胞介素 2(IL-2)的产生是密切相关的。环孢素 A 只有部分抑制钙神经蛋白作用,而且随着不同浓度作用强度不同。对于钙神经蛋白和 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>。这些上述研究显示单纯的使用治疗剂量的环孢素 A,免疫抑制也存在治疗无效。谷值浓度相似的成年移植受者的药代动力学曲线分析结果显示,环孢素 A 最大的变异在用药后前 4 h 显现,其血药浓度的差异在用药后 4 h 已经很小了,与临床排斥反应事件相关性最好的是血药浓度曲线 0~4 h 范围的面积,简称为  $AUC_{0-4}$ 。移植后早期达到  $AUC_{0-4}$  的目标水平,其急性排斥反应的发生率较低。

Alida 等<sup>[4]</sup>研究了 313 例稳定期心脏移植患者的环孢素 A 血药浓度检测结果,平均随访(6.9±4)年,发现  $C_2$  与环孢

素 A 剂量的相关性比  $C_0$  更好,统计分析显示, $C_2$  与肾功能和排斥反应也有相关性。Arizon del Prado 等<sup>[5]</sup>对 22 例稳定期心脏移植患者的环孢素 A 药代动力学进行了详细的研究,结果发现环孢素  $C_2$  与  $AUC_{0-4}$  和  $AUC_{0-12}$  相关性最好,而不是  $C_0$ 。Cantarovich 等<sup>[6]</sup>研究了 30 例移植术后 1 年以后的患者环孢素 A 的  $C_2$  监测结果,发现  $C_2$  与  $C_0$  相比,与  $AUC_{0-4}$  的相关性更好,肌酐清除率也较高。Delgado 等<sup>[7]</sup>研究了长期存活的心脏移植患者,随访 5 个月的  $C_0$  和  $C_2$  监测结果,统计显示发生排斥反应的患者  $C_2$  为(0.6365±0.2471)  $\mu\text{mol/L}$ ,而  $C_2$  在(0.8045±0.3910)  $\mu\text{mol/L}$  水平时则没有排斥反应发生;在发生和未发生排斥反应患者的  $C_0$  值却没有区别,分别为(0.1656±0.0899)  $\mu\text{mol/L}$  和(0.1672±0.0932)  $\mu\text{mol/L}$ 。Chou 等<sup>[8]</sup>对存活超过 3 个月以上的 100 例心脏移植患者的环孢素 A 的  $C_0$  和  $C_2$  监测资料进行了统计学分析总结,在  $C_0$  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,Logist 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 0.4992  $\mu\text{mol/L}$  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。这些研究结果提示,尽管这些患者的  $C_0$  处在一个范围内,但此时的  $C_2$  却有较大差异,从而带来不同的免疫抑制效果。Caforio 等<sup>[9]</sup>对 313 例心脏移植的患者进行了  $C_0$  和  $C_2$  的对比研究,结果发现  $C_2$ /剂量和  $C_0$ /剂量在不同个体之间的差异系数是 8.5 和 15.6, $C_2$  和环孢素 A 的用量、肾功能和排斥反应程度都有统计学相关性。Cantarovich 等<sup>[6]</sup>对移植术后超过 1 年的 116 例患者进行了研究,对比了  $C_0$  和  $C_2$  两种环孢素 A 监测方法的临床效果。临床效果定义为无排斥反应发生,无患者死亡,无左心室射血分数下降 10% 以上,无血肌酐大于 10% 以上的增高。对于心脏移植存活 1 年以上的患者,第一阶段采用  $C_2$  监测方法,目标浓度 0.2496~0.4992  $\mu\text{mol/L}$ ,随访 10 个月发现环孢素 A 剂量、 $C_0$ 、 $C_2$  和血肌酐分别减少了 26%、56%、45% 和 2.3%。而在第二阶段采用  $C_0$  监测的方法,目标浓度为 0.0832~0.1664  $\mu\text{mol/L}$ ,同样的参数增加了 24%、56%、38% 和 10%,2 种监测方法比较,差异有统计学意义。而采用 2 种监测方法时的排斥反应发生率分别为 0.87% 和 0.96%,两者相比较,差异无统计学意义。实验结果还显示采用 2 种监测方法时的临床有效率分别为 69.3% 和 43.3%。在  $C_2$  监测时发生血肌酐升高的患者只有 18%,而在  $C_0$  监测时则有 49%。这些结果提示, $C_2$  监测可以更好的保护肾脏,同时不增加排斥反应发生率。Cantarovich 等<sup>[10]</sup>比较了  $C_0$  监测+霉酚酸酯(1.0 g,3 次/d)和  $C_2$  监测+霉酚酸酯(1.5 g,3 次/d)的结果。 $C_0$  监测的目标浓度为 0.1664~0.2496  $\mu\text{mol/L}$ (3 个月内),0.1248~0.2080  $\mu\text{mol/L}$ (4~6 个月),0.0832~0.1664  $\mu\text{mol/L}$ (6~9 个月)。 $C_2$  监测目标浓度为 0.4992~0.6656

$\mu\text{mol/L}$ (3 个月内),  $0.4160 \sim 0.5824 \mu\text{mol/L}$ (4~6 个月),  $0.3328 \sim 0.4992 \mu\text{mol/L}$ (6 个月以上)。结果发现两组在排斥反应、左心室射血分数和慢性冠脉增殖性疾病等方面比较, 差异无统计学意义。但在肾功能保护方面,  $C_2$  监测组在术后 1 个月和 3 个月时的肌酐清除率分别为  $(1.367 \pm 0.267) \text{ml/s}$  和  $(1.517 \pm 0.433) \text{ml/s}$ , 而  $C_0$  组仅为  $(1.167 \pm 0.583) \text{ml/s}$  和  $(1.217 \pm 0.467) \text{ml/s}$ ,  $C_2$  监测组要优于  $C_0$  组。Cole 等<sup>[11]</sup>研究发现, 尽管平均  $C_0$  目标水平处于正常范围, 但是大约有一半维持期患者的  $C_2$  超过了目标水平, 提示这些患者可以按照  $C_2$  的要求, 安全地进一步减少环孢素 A 的剂量, 以避免其长期服用带来的高血压、肾功能损害等副作用。

目前, 环孢素 A 的理想目标  $C_2$  监测还没有统一的标准, 尤其在心脏移植领域的研究更少, 近年来比较多的一种意见是先借鉴肾移植的浓度标准, 再来探索适合心脏移植的  $C_2$  目标浓度。总的来看, 单个中心研究的经验提示肾移植术后 1 年以上, 接受三联免疫抑制方案治疗的患者应避免  $C_2$  水平超过  $0.6656 \mu\text{mol/L}$ 。在没有得到前瞻性试验结果前, 对  $C_2$  超过该水平的患者推荐环孢素 A 减量。一项随访 14 个月的 127 例以微乳化环孢素 A 为基础的维持期  $C_2$  研究, 认为  $C_2$  为  $0.4160 \sim 0.4992 \mu\text{mol/L}$  时耐受良好, 能够有效、安全地预防维持期患者排斥的发生。目前, 很少有资料评估低  $C_2$  和移植功能稳定的患者增加环孢素剂量的效果, 最低  $C_2$  目标还未确定。

### 三、环孢素 A 的迟吸收和低吸收

20 世纪 90 年代中期环孢素新剂型—微乳化环孢素 A (商品名: 新山地明, 诺华公司产品) 问世, 与以往的旧剂型相比具有更稳定的药代动力学特点。环孢素 A 吸收的速度和程度都明显增加, 药物浓度峰值增加 70 % 左右, 药物浓度曲线下面积增加 40 % 左右。另外, 这种吸收特点能更快地稳定下来。在肾移植中, 微乳化环孢素 A 和传统剂型相比, 急性排斥反应次数明显减少 (44.2 % 和 60.5 %), 发生多次排斥反应的患者也明显减少 (12.8 % 和 22.2 %)。

不同的研究中心报道, 微乳化环孢素 A 的稳定吸收速度  $k_a$  值具有较大的变异性, 范围在  $0.5 \sim 3.3/\text{h}$  之间。有研究显示, 接受新剂型的患者中大概有 15 % 对于环孢素 A 的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。环孢素 A 的吸收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。延迟吸收者多数能随时间恢复到正常吸收状态。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道运动的全身疾病等。

Diciolla 等<sup>[12]</sup>用  $C_0$  和  $C_2$  的方法分析了 60 例心脏移植患者随访 3~60 个月的临床资料。按照环孢素 A 吸收变异率是否大于 15 %, 将患者分为稳定吸收组和不稳定吸收组。结果发现环孢素 A 不稳定吸收组的急性排斥反应率明显高于稳定吸收组 (分别为 41 % 和 19 %), 而且环孢素 A 的副作

用也更加明显, 包括高血压、高血脂、神经系统功能紊乱和牙龈增生等, 这些副作用明显的患者  $C_2$  最大值和平均值都大于稳定吸收组。因此得出结论, 高水平但不稳定的  $C_2$  患者与  $C_2$  值低一些但很稳定的患者相比, 排斥反应的预防效果较差。环孢素 A 吸收不稳定的患者更容易导致过量, 从而增加高血压和高血脂等副作用。

对移植后早期低吸收患者可采取以下措施: 增加新剂型环孢素 A 剂量, 直到达到足够的吸收水平或经常监测  $C_2$  及另一个时间点, 以防止吸收改善后药物过量; 加用另一种免疫抑制剂, 或增加现有的辅助药物剂量; 使用静脉环孢素 A; 更改免疫抑制方案 (如 FK506 等)。延迟吸收者的管理措施则要慎重增加新剂型环孢素 A 的剂量, 以防药物过量导致的副作用增大。

### 参 考 文 献

- 1 Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant Proc*, 2004, 36: 378-391.
- 2 Jorga A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc*, 2004, 36: 396-403.
- 3 Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplant experience with cyclosporine. *Transplant Proc*, 2004, 36: 323-330.
- 4 Caforio ALP, Tona F, Piaserico S, et al.  $C_2$  is superior to  $C_0$  as predictor of renal toxicity and rejection risk profile in stable heart transplant recipients. *Transpl Int*, 2005, 18: 116-120.
- 5 Arizon del Prado JM, Aumente Rubio MD, Cardenas Aranzana M. New strategies of cyclosporine monitoring in heart transplantation: initial results. *Transplant Proc*, 2003, 35: 1984-1987.
- 6 Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B. Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation*, 1999, 68: 1839-1842.
- 7 Delgado DH, Ross HJ. The promise of  $C_2$ , simulect, and certican in heart transplantation. *Transplant Proc*, 2004, 36: 504-508.
- 8 Chou NK, Chen RJ, Ko WJ, et al. Cyclosporine  $C_2$  monitoring is superior to  $C_0$  in predicting acute cellular rejection in heart transplant recipients in Taiwan. *Transplant Proc*, 2004, 36: 2393-2395.
- 9 Caforio AL, Tona F, Piaserico S, et al.  $C_2$  is superior to  $C_0$  as predictor of renal toxicity and rejection risk profile in stable heart transplant recipients. *Transpl Int*, 2005, 18: 116-124.
- 10 Cantarovich M, Barkun J, Giannetti N, et al. History of  $C_2$  monitoring in heart and liver transplant patients treated with cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc*, 2004, 36: 442-447.
- 11 Cole E, Deshpande R. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy: perspective from a transplant nephrologist's involved with the development of  $C_2$ . *Transplant Proc*, 2004, 36: 408-413.
- 12 Diciolla F, Scolletta S, Berti L, et al.  $C_2$  and  $C_0$  values for monitoring cyclosporine therapy in stable heart transplant recipients. *Transplant Proc*, 2005, 37: 1355-1359.

(收稿日期: 2005-10-26)