

# 心脏移植受者 FK506 治疗窗的临床初探

文爱东 蔡振杰 李彤 刘维永 赵磊 王晓武

【摘要】 目的 寻求适合中国人心脏移植受者 FK506 理想治疗窗谷浓度范围。方法 应用微粒子酶免疫分析法(MEIA)测定 6 例心脏移植受者口服 FK506 后全血谷浓度,以 FK506 谷浓度结合病人临床疗效及不良反应的情况,总结 FK506 在心脏移植术后的治疗窗。结果 术后 1 年病人的 FK506 谷浓度控制在 5~25 ng/ml,未出现严重的排异反应和肾毒性,但术后早期曾出现头痛和震颤等不良反应。结论 FK506 具有良好的免疫抑制效果,其治疗窗谷浓度范围,术后第 1 个月内为:15~20 ng/ml,第 2~3 个月 10~15 ng/ml,第 4~6 个月 8~12 ng/ml,6 个月后 5~8 ng/ml,此浓度范围即可有满意的免疫抑制效果,又可减少 FK506 的肾毒性。

【关键词】 心脏移植 FK506 移植免疫学

Preliminary clinical research of FK506 therapeutic windows trough concentration in Chinese heart transplantation recipients  
WEN Aidong, LI Tong, CAI Zhenjie, et al. Department of Clinical Pharmacology Laboratory, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032 China

【Abstract】 Objective: In order to search preliminarily for the proper therapeutic window trough concentration of FK506 in Chinese heart transplantation recipients. Methods: Whole blood trough concentration of FK506 was analyzed by microparticle enzyme immunoassay (MEIA). The treatment window trough concentration of FK506 was reviewed by clinical curative effect and adverse drug reaction (ADR) of patients. Results: The severely immunological rejection and renal toxicity of FK506 did not occur 1 year after operation when FK506 whole blood trough concentration was maintained at 25~5 ng·ml<sup>-1</sup>. Headache and thrill was observed in the early period after transplantation. Conclusion: The whole blood FK506 trough concentration was 15~20 ng·ml<sup>-1</sup> in the first month, 10~15 ng·ml<sup>-1</sup> in the second and third month, 8~12 ng·ml<sup>-1</sup> in the fourth to sixth month, 5~8 ng·ml<sup>-1</sup> from the seventh month after transplantation. This range of therapeutic window of FK506 is ideal for heart transplants recipients with less acute rejection and minimizes toxicity effects on kidney.

【Key words】 Heart transplantation FK506 Transplantation immunology

FK506 是一种新的免疫抑制剂,其作用是环孢素 A (CsA) 的 10 至 100 倍,优点为对肝脏毒性低,可逆转已发生的排异反应<sup>[1]</sup>,近年来,国外将 FK506 应用于心脏移植临床,已取得良好效果<sup>[2-6]</sup>。2000 年 1 月至 2001 年 5 月,我们对 6 例心脏移植术后病人使用 FK506 进行免疫抑制治疗,均取得了良好效果。现就 FK506 全血谷浓度变化进行总结分析,初步提出 FK506 在国人心脏移植受者的安全有效治疗窗。

## 资料和方法

2000 年 1 月至 2001 年 5 月,6 例病人在我院实施同种原位心脏移植,术后使用 FK506 治疗。其中男 5 例,女 1 例;年龄 20~52 岁;体重 48~70 kg。

术后均采用 FK506+霉酚酸酯(MMF)+强的松

(Pred)三联免疫抑制治疗方案。术前 1 d 开始口服 FK506 0.15 mg/kg,术后根据 FK506 全血谷浓度调整 FK506 口服剂量,MMF 口服 1 g/12 h。

术后第 1 d 开始测定 FK506 全血谷浓度。服药前抽取病人静脉全血 2 ml,置于 EDTA 抗凝试管中密封,4℃冰箱保存,待测。所有血样标本均在 24 h 内用微粒子酶标免疫分析仪<sup>[7]</sup>(Abbott Laboratories, Diagnostics Division, USA)及进口 FK506 单克隆抗体试剂盒(批号:61255M100、64656M200、71045M200、73430M200、74405M300 及 50529M401)进行测定。

样品预处理:取混旋均匀的待测全血 150 μl,加入蛋白沉淀剂 150 μl,混旋 1 min,10 000 转/min 离心 10 min,取上清液 180 μl 加入样品池,上机测定。此方法的标准曲线范围为 0~30 ng/ml,标准曲线回归方程为:  $C = 33.54871 - 0.1006A$  (C 为浓度, A 为实测比率,相关系数  $r = 0.97$ )。测定值的批间和批内变

时随机加入不同浓度的标准 FK506 全血质控品。所得数据均以  $\bar{x} \pm s_x$  表示, 术后不同时期 FK506 谷浓度间的统计学比较采用  $t$  检验。

判断排异反应与肾中毒<sup>[8-11]</sup>。排异反应临床多表现为突发性心率加快并有心包摩擦音, 呈舒张期奔马律, 全身乏力、不适, 可出现右心功能不全表现。血液和免疫学监测表现为 IL-6 和 IL-8 明显升高。心脏超声显示收缩期和舒张期功能改变。在上述情况发生的前提下, 可进行心内膜心肌活检(EMB), 通过病理学变化进一步确定排异反应程度。FK506 的急性肾毒性<sup>[10]</sup>主要表现为血清肌酐的缓慢上升, 尿检可出现红细胞, 严重时可表现为少尿, 在排除其它原因后降低 FK506 剂量可逆转上述情况。

### 结 果

1. 全血 FK506 浓度 将 6 例病人共计 286 次全血 FK506 谷浓度测定值按术后不同月份分组, 求取每月均值, 术后不同时期全血 FK506 谷值(ng/ml)为: 0~1 个月,  $18.3 \pm 3.1$ ; 1~3 个月,  $12.8 \pm 2.3$ ; 3~6 个月,  $9.8 \pm 1.7$ ; >6 个月,  $6.3 \pm 1.6$ 。FK506 在各时间段差异有极显著性( $P < 0.01$ )。为确保测定结果准确可靠, 每次测定时随机加入标准 FK506 全血质控血样平行操作, 质控血样的检测结果见表 1, 质控血样的标准偏差(RSD)均小于 6%, 表明测定结果符合体内药物浓度检测的误差范围。

表 1 FK506 标准质控血样检测结果( $\bar{x} \pm s_x$ , ng/ml)

质控品浓度	允许误差范围	检测结果	RSD(%)
3.0	2.55~3.45	$2.85 \pm 0.17$	5.96
12.0	10.20~13.80	$11.57 \pm 0.55$	4.75
30.0	25.50~34.50	$29.37 \pm 1.12$	3.81

2. 临床排斥和不良反应情况 6 例病人应用免疫抑制剂期间, 因 FK506 的全血谷浓度维持较高水平(急性排异期内 15~25 ng/ml, 第 2 个月内 15~20 ng/ml), 未出现明显排异反应症状, 各项临床检验指标也未发现排异反应。对 2 例病人进行试探性心内膜心肌活检发现 1 例为轻度排异反应, 有少量细胞浸润、间质轻度水肿, 但无心肌细胞损伤。6 例病人在术后早期均出现不同程度的血糖紊乱、肢体震颤, 其中 3 例出现偶发血管性头痛, 减少 FK506 剂量后上述症状逐渐消失。1 例术前肝功能不全者, 术后

h, 谷值降至 21.5 ng/ml, 调整 FK506 剂量为 0.5~1.0 mg/12 h 口服, 使 FK506 谷值控制在 15~22 ng/ml, 临床观察未见急性排异反应症状, 后该病人肺部感染, 死于多脏器功能衰竭, 尸检未见排异反应现象。目前, 其余病人各项生理、免疫学指标均已恢复正常, 心功能良好, 血流动力学正常, 生活质量良好。

### 讨 论

FK506 谷浓度与排异和肾中毒关系。

使用 FK506 初期, 因缺乏心脏移植受者理想治疗窗的文献和经验, 考虑到排异反应对心脏造成的损伤多不可逆, 而 FK506 轻度中毒是可逆的, 我们以“宁可轻度中毒, 不让发生排异”为原则, 将治疗窗浓度定为: 术后 1 个月内 20~25 ng/ml, 2~3 个月 15~20 ng/ml, 3 个月后 5~15 ng/ml 维持。很快发现, 当 FK506 全血谷值高于 20 ng/ml 时, 2 例病人陆续出现较为明显的肢体震颤和高血糖现象, 其中 1 例伴血管性头痛, FK506 剂量减小后症状逐渐消失; 另有 1 例出现肾中毒现象。鉴于以上情况, 我们下调了治疗窗浓度, 并缩短了血药浓度的调整周期后, 4 例病人在未发生排异反应的前提下, FK506 不良反应的程度较以前减轻。

FK506 理想治疗窗范围。

目前, 心脏移植术后确定适于中国人群的免疫抑制剂治疗窗仍是尚需探索的问题之一。与早期应用 CsA 相比, FK506 的优点在于: 可逆转已发生的排异反应; 无明显的肝毒性; 无多毛、面部感染、牙龈增生等不良反应。我们回顾性分析 6 例心脏移植应用 FK506 的病人, 并结合相关文献报道<sup>[2-6, 12]</sup>认为, FK506 在国人心脏移植受者谷浓度治疗窗的标准为术后 0~1 个月, 15~20 ng/ml; 1~3 个月, 10~15 ng/ml; 3~6 个月, 8~12 ng/ml; 6 个月以后, 5~8 ng/ml。按照上述治疗窗浓度范围调整 FK506 的用量, 我院 6 例心脏移植病人均未发生严重的肾毒性或排异反应。但是由于观察例数有限, 所得初步结果尚需进一步验证。值得注意的是, 术后 6 个月 FK506 谷值保持在 5~8 ng/ml 的维持浓度, 多数病人 FK506 服用量仅为 2~4 mg/d, 在临床上是可行的。

建立治疗窗的临床意义。

实践证明, FK506 谷浓度过高易导致肾毒性和高血糖等药物不良反应发生, 过低又易产生急、慢性排异反应。因此, 建立理想的 FK506 谷浓度治疗

意义: (1) 可了解病人对 FK506 吸收、分布、代谢及排泄的个体差异。 (2) 可根据临床治疗窗浓度范围, 帮助临床医师利用药物的相互作用及时调整 FK506 用药。 (3) 可以减少肾毒性和排异反应的发生, 或证实导致肾毒性和发生排异反应时的血浓度。 (4) 根据临床综合情况制定因人而异的个体化治疗方案。需要注意的是, 部分病人对 FK506 浓度的敏感性和耐受性有一定的差异, 不同时期的理想治疗窗浓度范围也有一定重叠。因此, 除认真监测全血 FK506 谷浓度和参照理想治疗窗浓度范围外, 还应综合临床各种因素, 制定个体化用药方案。

### 参考文献

- 1 Jiang H, Kobayashi M. Differences between cyclosporine A and tacrolimus in organ transplantation. *Transplant Proc*. 1999, 31; 1978-1986.
- 2 Steinbuechel N, Limm H, Leopold C, et al. Assessment of health-related quality-of-life in patients after heart transplantation under therapy with tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int*. 2000, 13(Suppl 1); S609-614.
- 3 Reichart B, Meiser B, Vigano M, et al. European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot study: one-year results- European tacrolimus multicen-

- ter heart study group. *J Heart Lung Transplant*. 1998, 17; 775-781.
- 4 Mentzer RM Jr, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. *Transplantation*. 1998, 65; 109-113.
- 5 Undre NA, Meiser BM, Uberfuhr P, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in primary orthotopic heart transplant patients. *Transplant Proc*. 1998, 30; 1112-1118.
- 6 Mario BR, Mauro R, Mariadelfina, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 1999, 21; 2-7.
- 7 Grenier FC, Luczkiv J, Bergmann M, et al. A whole blood FK506 assay for the IMx analyzer. *Transplant Proc*. 1991, 23; 2745-2749.
- 8 夏穗生, 主编. 临床移植医学. 浙江: 浙江科学技术出版社, 1999. 129-412.
- 9 苏泽轩, 于立新, 黄洁夫, 主编. 现代移植学. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 342-348.
- 10 王立明, 闵志廉, 朱有华, 等. 肾移植受体应用他克莫司治疗窗浓度的探讨. *中华器官移植杂志*, 2000, 21; 145-146.
- 11 赵统兵, 关振中, 李学奇, 等. 原位心脏移植术后急性排斥反应的监测. *中华器官移植杂志*, 1998, 19; 82-83.
- 12 文爱东, 王为忠, 赵磊, 等. 他克莫司(FK506)在国内首例亲体小肠移植患者体内的药理学. *中华器官移植杂志*, 2001, 22; 189.

(收稿日期: 2001-07-11)

## · 病例报告 ·

### 肺癌 1 例误诊分析

洪卫东 孙亚春 王明松 王有贵 卢金山

病人 男, 71 岁。右上胸闷 1 年余, 渐加重伴刺激性干咳半年; 但无痰血、声嘶、发热、盗汗。查体见病人神清, 轻度贫血貌。锁骨上未及肿大淋巴结。右上肺呼吸音低, 无罗音。心率 120 次/min, 律不齐, 第 1 心音强弱不等、快慢不均。双侧踝关节凹陷性水肿。

X 线胸片示纵隔右侧高密度影 8 cm×7 cm 大小, 病变直立位时位于肺门下方, 仰卧位时位于肺门上方, 边界清晰(图 1)。胸部 CT 扫描示纵隔右侧巨大囊性肿物。

积极术前准备后, 于 2001 年 9 月行剖右胸探查、纵隔囊肿切除术。术中证实右上叶肺实变, 肿瘤约 8 cm×8 cm×7 cm, 质地硬, 距上叶开口约 2 cm, 乃行右上肺叶切除和纵隔淋巴清扫术。术后恢复良好。病理报告右上肺鳞癌, 2~3 级侵及肺门。



图 1 本例病人 X 线胸片立位(左)和卧位(右)比较

讨论 文献报道中多见将肺部炎性假瘤、机化性肺炎、结核瘤等误诊为肺癌。而本例因重力作用使肿瘤随体位变化产生不同的 X 线征象, 误诊为纵隔囊肿, 实属少见。

(收稿日期: 2002-01-24)