

心脏移植术后环孢素 A 血药浓度监测与临床疗效关系的研究

魏国义,石秀锦,白玉国,周洋,郑青敏,铁鑫(首都医科大学附属北京安贞医院药剂科,北京 100029)

摘要:目的 研究心脏移植患者术后环孢素 A 血药浓度与临床疗效之间的关系,提高患者用药的有效性和安全性。方法 回顾性分析 27 例心脏移植受者 458 例次血药浓度监测结果,将心脏移植患者分为 3 组:正常组、毒性组、排斥组,统计各组间血药浓度的差异,并以是否发生排斥反应及毒性反应分组讨论术后不同时期在患者发生急性排斥反应或药物毒性时血药浓度的变化。结果 术后初期体内环孢素 A 血药浓度变化趋势具有不可预测性;正常组与毒性组、排斥组间平均谷浓度(ρ_0)和峰浓度(ρ_2)比较均有显著性差异;毒性组与非毒性组间、排斥组与非排斥组间的 ρ_0 在心脏移植术后多数时间段比较均无显著性差异,而 ρ_2 在术后多数时间段各组间比较均有显著性差异,且 ρ_2 能够预测吸收不良的病例,表明监测 ρ_2 比 ρ_0 更具临床价值。结论 环孢素 A 血药浓度监测可以指导临床合理用药,以 ρ_2 为监测点能更有效地预防急性排斥反应、毒性反应及调整给药剂量,比 ρ_0 更具有科学性和敏感性,同时应结合患者的临床表现,实施个体化用药方案,使心脏移植术后患者能获得满意的免疫抑制治疗效果。

关键词:心脏移植;环孢素 A;血药浓度监测;临床疗效

中图分类号:R969.1 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2012)18-1503-06

Relationship between Concentration of Cyclosporine A and Its Clinical Efficacy after Heart Transplant

WEI Guo-yi, SHI Xiu-jin, BAI Yu-guo, ZHOU Yang, ZHENG Qing-min, TIE Xin (Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the efficacy and safety of cyclosporine A through analysis of the relationship between drug monitoring data and its clinical efficacy after heart transplant (HT). **METHODS** Four hundred and fifty-eight blood concentration data from 27 HT patients were retrospectively analyzed. The HT patients were divided into normal, toxic and rejection group. The cyclosporine A blood concentrations among these three groups were compared. The changes of blood concentrations were discussed in different postoperative periods of HT patients grouped by the occurrence of rejection and toxicity respectively. **RESULTS** The trend of cyclosporine A blood concentration change was unpredictable in the early postoperative period. The average ρ_0 and ρ_2 had significant differences among the three groups. ρ_0 had no significant difference in most postoperative periods between toxic group and non-toxic group or rejection group and non-rejection group, however ρ_2 had a significant difference in most postoperative periods and ρ_2 was also able to predict the cases of malabsorption, indicating that monitoring ρ_2 had more clinical significance than monitoring ρ_0 . **CONCLUSION** Blood concentration monitoring can provide a reference for cyclosporine A usage in the clinical practice. For HT patients ρ_2 is more scientific and sensitive than ρ_0 as a monitoring index in both preventing acute rejection and toxicity and adjusting dosage. Cyclosporine A blood concentration monitoring should be closely combined with clinical practice to individualize its use and thus achieve a satisfactory immunosuppressive effect.

KEY WORDS: heart transplantation; cyclosporine A; therapeutic drug monitoring; clinical efficacy

环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 是目前心脏移植后应用最广泛的免疫抑制剂之一,它的应用使心脏移植术后的排斥反应得到了有效的控制,大大提高了心脏移植患者的存活率,但其血药浓度与疗效及毒副作用密切相关,且生物利用度和药动学行为个体差异很大,给临床安全有效用药带来很大的困难^[1]。因此,对于心脏移植术后患者,必须定期进行 CsA 血药浓度监测,以减少排异反应和毒性反应的发生、提高移植物的存活率和患者的生存率,进而

为临床合理用药提供依据。本次实验按照临床表现将心脏移植患者分为正常组、肝肾毒性组(简称毒性组)和排斥组,通过对这 3 组心脏移植患者共 458 例次 CsA 全血峰、谷浓度进行统计学分析,探讨血药浓度与临床疗效的关系,为临床合理用药提供参考。

1 仪器与试剂

AxSYM 全自动化学免疫分析仪(Abbott Labora-

作者简介:魏国义,女,主任药师 研究方向:临床药学与药事管理

Tel/Fax: (010) 64456265 E-mail: weigy369@sohu.com

tories ,Abbott Park ,IL 60064 ,USA ,雅培公司)。环孢素 A 单克隆试剂盒(多个批号 ,美国雅培公司;环孢素 A 定标液及质控液(多个批号 ,美国雅培公司)。

2 资料与方法

2.1 临床资料

收集本院 2010 年 1 月至 2011 年 12 月心脏移植患者 27 例 ,其中男性 24 例 ,女性 3 例 ,年龄 (37.67 ± 13.90) 岁 ,身高 (170.67 ± 9.86) cm ,体重 (68.04 ± 15.83) kg。原发病包括扩张性心脏病 18 例 ,冠状动脉粥样硬化性心脏病 4 例 ,瓣膜性心脏病 3 例 ,致心律失常性右室心肌病 1 例 ,心肌致密化不全 1 例。27 例患者术后均采用 CsA、霉酚酸酯、糖皮质激素三联免疫抑制治疗方案。免疫诱导治疗为巴利昔单抗(舒莱) ,单次剂量 20 mg 分别于手术当天及术后第 4 天给药。心脏移植患者术后第 3 天或气管插管拔管后开始服用 CsA ,对术后 6 d~2 年不同时间段的 CsA 血药浓度进行监测 ,同时测定肝肾功能等各项指标。

2.2 监测方法

所有心脏移植患者规律性服用 CsA 达到稳态后 ,抽取静脉血 2 mL 于 EDTA-K 抗凝管中 ,采用荧光偏振免疫法(FPIA)测定 CsA 血药谷浓度(ρ_0)及峰浓度(ρ_2)。测定 ρ_0 的采血时间为清晨服药前 ,峰浓度的采血时间为清晨服药后 2 h。

2.3 CsA 血药浓度正常值范围

目前 ,关于心脏移植患者术后 CsA 血药浓度有效范围国内外尚未形成统一标准^[2-3] ,术后不同时间分阶段的 CsA 血药浓度有效范围国内外文献及实践中也均未见报道。我院通过多年临床经验的积累 ,对心脏移植患者术后早期及稳定期 CsA 血药浓度范围规定为:围手术期(1 个月内) ρ_0 : 200 ~ 400 ng · mL⁻¹ , ρ_2 : 800 ~ 1 000 ng · mL⁻¹; 术后稳定期(1 个月之后): ρ_0 : 100 ~ 300 ng · mL⁻¹ , ρ_2 : 700 ~ 900 ng · mL⁻¹。

2.4 排斥反应与肝肾毒性的判断标准^[4]

①急性排斥反应:主要依据患者的临床表现、超声心动图(UCG)、胸片、血清心肌酶学指标、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)及心电图等无创手段综合判断 ,必要时进行心内膜心肌活检(EMB)。②CsA 肝毒性的诊断:排除其他因素后患者血清胆红素 ≥ 34.2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高 ,甚至碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶升高。免疫抑制剂减量后血清胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天

冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶恢复正常。③CsA 肾毒性的诊断:血肌酐缓慢升高 ,肌酐清除率 $< 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,尿量减少 ,CsA 减量后肾功能明显好转。

2.5 统计学处理

数据应用 SPSS13.0 软件处理 ,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示 ,CsA 血药浓度测定结果 2 组间比较采用独立样本的 t 检验 ,3 组间比较使用 ANOVA 分析 , F 检验 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 心脏移植术后一般情况

纳入患者 27 例 ,心脏移植后共发生急性排斥反应 8 例 ,急性排斥反应发生率 29.63%(8/27) ,药物性肝损害 1 例 ,药物性肾损害 4 例 ,毒性反应发生率 18.52%(5/27) ,移植后一般情况见表 1。

3.2 心脏移植术后不同时期 CsA 血药浓度 ρ_0 、 ρ_2 测定结果

对 27 例心脏移植患者术后不同时间段的全血 CsA 血药浓度 ρ_0 、 ρ_2 进行测定 ,共计 458 例次 ,结果见表 2。由表 2 可见 ,心脏移植术后围手术期(≤ 1 个月) ,血药浓度 ρ_0 和 ρ_2 低于有效浓度范围的比例均较高 ,75 例次 ρ_0 中 ,仅 45.34% 的 ρ_0 在有效浓度范围内 ,而 46.67% 的 ρ_0 低于有效浓度范围; 69 例次 ρ_2 中 ,仅 13% 的 ρ_2 在有效浓度范围内 ,高达 80% 的 ρ_2 低于有效浓度范围。心脏移植术后稳定期(> 1 月) ,约 70% 左右 ρ_0 能处于有效浓度范围内 ,而 ρ_2 仅 30% 左右在范围内 ,约 50% 以上低于有效浓度范围。

3.3 CsA 血药浓度 ρ_0 、 ρ_2 与临床疗效的关系

3.3.1 心脏移植术后不同疗效组间 CsA 血药浓度比较 27 例患者中正常组有 14 例 ,毒性组 5 例 ,排斥组 8 例 ,3 组间的血药浓度监测结果比较见表 3。由表 3 可见 ,谷浓度 ρ_0 正常组与毒性组($P = 0.007$)及排斥组($P = 0.022$)均有显著性差异 ,峰浓度 ρ_2

表 1 27 例心脏移植患者的移植后情况

Tab. 1 Postoperative states of 27 heart transplanted patients

Time after transplantation	Acute rejection	Hepatotoxicity	Nephrotoxicity
≤ 1 (mon)	0	0	2
1 ~ 3(mon)	0	0	0
3 ~ 6(mon)	3	0	1
6 ~ 12(mon)	4	0	1
> 12 (mon)	1	1	0

正常组与毒性组 ($P = 0.000$) 及排斥组 ($P = 0.001$) 也均有显著性差异。

3.3.2 按血药浓度 ρ_0 值的不同水平进行分组观察临床疗效 围手术期及稳定期 ρ_0 不同水平分组, 临床表现的发生率见表 4。由表 4 可以看出, 在围手术期 $\rho_0 < 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和控制在 $200 \sim 400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 排斥反应发生率、正常组发生率及毒性反应发生率均相近, 但当 $\rho_0 > 400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 毒性反应的发生率高达 66.66%; 在稳定期 ρ_0 控制在 $100 \sim 300 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $> 300 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 排斥反应发生率、正常组发生率及毒性反应发生率均相近, 但当 $\rho_0 < 100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 排斥反应的发生率高达 91.30%。因此, 不论围手术期还是稳定期尽可能控

制 $\rho_0 > 100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及 $< 400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。
3.3.3 按血药浓度 ρ_2 值的不同水平进行分组观察临床疗效 围手术期及稳定期 ρ_2 水平与临床表现间的关系, 见表 5。由表 5 可以看出, 在围手术期 $\rho_2 < 800 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及稳定期 $\rho_2 < 700 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 急性排斥的发生率明显高于其他各组; 在围手术期 $\rho_2 > 1\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及稳定期 $\rho_2 > 900 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 毒性反应的发生率明显高于其他各组; 在围手术期 ρ_2 在 $800 \sim 1\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及稳定期 ρ_2 在 $700 \sim 900 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 正常组的发生率高于其他各组, 虽然有一部分患者在此浓度区间发生毒性反应和急性排斥反应, 但仍可考虑确定 ρ_2 的适宜浓度范围控制在现有治疗窗内。

表 2 心脏移植术后不同时期 CsA 血药浓度的分布情况. $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \bar{x} \pm s$

Tab. 2 Distribution of CsA blood concentrations in different periods after HT. $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \bar{x} \pm s$

Time after transplantation/mon	Trough concentration(ρ_0)					Peak concentration(ρ_2)				
	<i>n</i>	Average	Normal/%	Low value/%	High value/%	<i>n</i>	Average	Normal/%	Low value/%	High value/%
≤ 1	75	226.52 \pm 107.13	45.34	46.67	8.00	69	567.76 \pm 283.76	13.04	81.16	5.80
1-3	37	239.50 \pm 94.30	70.27	2.70	27.03	4	766.99 \pm 309.67	32.35	41.18	26.47
3-6	38	196.60 \pm 103.69	65.79	18.42	15.79	32	654.29 \pm 338.57	9.38	59.38	31.25
6-12	53	168.16 \pm 70.92	79.24	15.09	5.66	48	610.98 \pm 276.31	18.75	64.58	16.67
> 12	36	162.56 \pm 69.62	80.56	19.44	0	36	700.71 \pm 314.03	30.56	47.22	22.22

表 3 心脏移植术后不同疗效组间 CsA 血药浓度比较. $\bar{x} \pm s$

Tab. 3 Comparison of CsA blood concentrations among different groups after HT. $\bar{x} \pm s$

Item// $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	Normal group (<i>n</i>)	Rejection group (<i>n</i>)	Toxic group (<i>n</i>)
Trough concentration (ρ_0)	205.16 \pm 86.07(116)	167.34 \pm 103.48(73) ¹⁾	241.42 \pm 93.02(50) ¹⁾
Peak concentration (ρ_2)	672.53 \pm 276.47(110)	471.82 \pm 251.30(67) ¹⁾	836.96 \pm 319.34(42) ¹⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P < 0.05$

Note: compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.05$

表 4 心脏移植术后环孢素 A ρ_0 的不同水平与临床疗效间的关系

Tab. 4 The relationship between ρ_0 and clinical efficacy of CsA

Perioperative period		Occurrence/%			Stabilization period		Occurrence/%		
$\rho_0/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	<i>n</i>	Normal	Toxicity	Rejection	$\rho_0/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	<i>n</i>	Normal	Toxicity	Rejection
< 200	35	54.29	11.42	34.29	< 100	23	8.70	0	91.30
200-400	34	44.12	23.53	32.35	100-300	122	55.74	24.59	19.67
> 400	6	16.67	66.66	16.67	> 300	19	57.90	21.05	21.05

表 5 心脏移植术后环孢素 A ρ_2 的不同水平与临床疗效间的关系

Tab. 5 The relationship between ρ_2 and clinical efficacy of CsA

Perioperative period		Occurrence/%			Stabilization period		Occurrence/%		
$\rho_2/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	<i>n</i>	Normal	Toxicity	Rejection	$\rho_2/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	<i>n</i>	Normal	Toxicity	Rejection
< 800	56	55.35	10.71	33.93	< 700	81	40.74	12.35	46.91
800-1 000	9	55.56	22.22	22.22	700-900	34	70.59	17.65	11.76
$> 1\,000$	4	50.00	50.00	0	> 900	35	42.86	45.71	11.43

3.4 术后不同时期血药浓度变化与毒性反应发生间的关系

移植后 1 月内 ,毒性组与非毒性组比较 ,CsA 血药浓度 ρ_0 和 ρ_2 差异有显著性意义 ,而移植后其他时间段两组间 ρ_0 差异均无显著性意义;移植后 3 ~ 6 个月、6 ~ 12 个月时 ,毒性组与非毒性组比较 ,CsA 峰浓度 ρ_2 差异有显著性意义 ($P = 0.001$ 、 $P = 0.006$) ,其他时间段两组间 ρ_2 差异无显著性意义 ,见表 6。

3.5 术后不同时期血药浓度变化与排斥反应发生间的关系

移植后 < 1 月及 1 ~ 3 月内 ,排斥组与非排斥组比较 ,CsA 谷浓度 ρ_0 及峰浓度 ρ_2 差异均无显

著性意义;移植后 3 ~ 6 月时 ,两组间比较 ,CsA 峰浓度 ρ_2 差异有显著性 ($P = 0.000$) ,而谷浓度 ρ_0 差异无显著性意义;移植后 6 ~ 12 月及 > 12 月时 ,两组间比较 ,CsA 谷浓度 ρ_0 及峰浓度 ρ_2 差异均有显著性意义 ,且 P 值均小于 0.01 ,见表 7。

4 讨 论

CsA 是一种强效的免疫抑制剂 ,目前广泛应用于器官移植术后的排斥反应。因其治疗窗窄 ,生物利用度和药动力学个体差异较大 ,血药浓度与其疗效及毒性密切相关 ,故临床应用时必须监测其血药浓度。本试验对正常组、毒性组及排斥组的谷浓度 ρ_0 和峰浓度 ρ_2 分别进行组间比较 ,发现均有显著性差

表 6 毒性组与非毒性组心脏移植术后不同时期 CsA 血药浓度比较分析. $\bar{x} \pm s$

Tab. 6 Comparison of CsA blood concentrations in different periods after HT between toxic group and non-toxic group. $\bar{x} \pm s$

Clinical efficacy	Time after transplantation/mon	Trough concentration (ρ_0)			Peak concentration (ρ_2)		
		<i>n</i>	Percentage/%	Average/ng • mL ⁻¹	<i>n</i>	Percentage/%	Average/ng • mL ⁻¹
Non-toxic group (<i>n</i> = 22)	≤ 1	59	24.69	205.59 ± 97.66	59	26.94	545.24 ± 257.85
	1 - 3	31	12.97	238.71 ± 99.81	28	12.79	733.79 ± 305.88
	3 - 6	33	13.81	185.67 ± 102.10	27	12.33	575.17 ± 300.91
	6 - 12	40	16.74	159.24 ± 72.86	37	16.89	552.67 ± 242.69
	> 12	26	10.88	153.42 ± 71.34	26	11.87	649.89 ± 314.95
Toxic group (<i>n</i> = 5)	≤ 1	16	6.69	303.73 ± 107.97 ¹⁾	10	4.57	755.65 ± 396.21 ¹⁾
	1 - 3	6	2.51	243.56 ± 65.06	6	2.74	921.96 ± 304.45
	3 - 6	5	2.09	268.76 ± 84.24	5	2.28	1081.52 ± 171.54 ¹⁾
	6 - 12	13	5.44	195.62 ± 58.88	11	5.02	807.11 ± 303.16 ¹⁾
	> 12	10	4.18	186.34 ± 61.99	10	4.57	832.85 ± 284.79
Total		239	100		219	100	

注: 与非毒性组比较 ,¹⁾ $P < 0.05$

Note: compared with the non-toxic group , ¹⁾ $P < 0.05$

表 7 排斥组与非排斥组心脏移植术后不同时期 CsA 血药浓度比较分析. $\bar{x} \pm s$

Tab. 7 Comparison of CsA blood concentrations in different periods after HT between rejections group and non-rejections group. $\bar{x} \pm s$

Clinical efficacy	Time after transplantation/mon	Trough concentration (ρ_0)			Peak concentration (ρ_2)		
		<i>n</i>	Percentage/%	Average/ng • mL ⁻¹	<i>n</i>	Percentage/%	Average/ng • mL ⁻¹
Non-rejection group (<i>n</i> = 19)	≤ 1	51	21.34	233.31 ± 111.22	48	21.92	608.06 ± 294.39
	1 - 3	29	12.13	241.84 ± 95.26	26	11.87	792.97 ± 326.72
	3 - 6	25	10.46	213.98 ± 83.03	21	9.59	799.89 ± 291.74
	6 - 12	36	15.06	191.88 ± 63.46	32	14.61	701.33 ± 260.15
	> 12	25	10.46	188.04 ± 57.74	25	11.42	803.48 ± 268.76
Rejection group (<i>n</i> = 8)	≤ 1	24	10.04	212.10 ± 98.56	21	9.59	475.65 ± 239.38
	1 - 3	8	3.35	230.99 ± 96.59	8	3.65	682.58 ± 245.35
	3 - 6	13	5.44	163.19 ± 132.39	11	5.02	376.33 ± 235.85 ¹⁾
	6 - 12	17	7.11	117.95 ± 62.18 ¹⁾	16	7.31	430.28 ± 217.05 ¹⁾
	> 12	11	4.60	104.65 ± 66.80 ¹⁾	11	5.02	467.14 ± 292.18 ¹⁾
Total		239	100		219	100	

注: 与非排斥组比较 ,¹⁾ $P < 0.05$

Note: compared with the non-rejection group , ¹⁾ $P < 0.05$

异($P < 0.01$)。此结果显示,CsA 血药浓度的监测对临床鉴别肝、肾毒性与排斥反应均有指导意义。

通过本次对心脏移植患者血药浓度监测结果的分析,发现术后初期尤其在围手术期时,体内 CsA 血药浓度变化趋势具有不可预测性,体内 CsA 血药浓度的变化与给药剂量的变化不呈正相关,且波动幅度大,还发现心脏移植患者围手术期 CsA 血药浓度 ρ_0 和 ρ_2 低于有效浓度范围的比例均较高,46.67% 的 $\rho_0 < 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及 81.46% 的 $\rho_2 < 800 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。分析原因可能是体液的外泄^[5],因为心脏移植术后初期的病人,临床上常有大量渗出液泄出体外。由于 CsA 与红细胞有特殊的亲和力,泄出液中红细胞越多,对体内 CsA 血药浓度的测定结果影响越大。另外,有多项研究^[6-7]显示,CYP3A 和 P-gp 糖蛋白及上游调控 CYP3A 和 P-gp 编码基因的孕烷 X 受体是决定 CsA 代谢和消除的关键环节,心脏移植患者基因型的差异也可能是引起 CsA 血药浓度不容易达到有效血药浓度的重要原因。术后初期,患者合并使用了大量的药物,某些药物对 CsA 的血药浓度有很大影响,如术后使用洛赛克预防和治疗应激性溃疡,该药能通过加速 CsA 的代谢,使 CsA 血药浓度降低^[8];术后预防感染往往应用广谱抗菌素、抗病毒药(更昔洛韦)一周左右,对发生术后感染的受者还要根据感染的情况选用适当的抗生素对症治疗,应注意这些药物对 CsA 血药浓度的影响,如更昔洛韦能使 CsA 吸收加快、消除减慢^[9];氟康唑可抑制 CYP 酶的活性,从而竞争性抑制 CsA 的代谢,使 CsA 血药浓度升高^[10],所以在使用 and 撤此类药物时应适当调整 CsA 的用量。

此外本试验还发现,术后早期 CsA 的血药浓度 ρ_0 和 ρ_2 均很低(约 50% 的 ρ_0 及 80% 的 ρ_2 均低于有效血药浓度范围),却没有发生急性排斥反应,分析认为可能是我院的抗免疫抑制方案中采用了诱导治疗的方法并使用了免疫诱导剂巴利昔单抗。诱导治疗是指在器官移植前或移植后早期应用一些药物来降低患者的免疫敏感性,以达到降低排斥反应发生率、降低排斥反应发生的强度、提高移植患者存活率的目的。巴利昔单抗是一种直接针对淋巴细胞表面白细胞介素 2 受体 α 分子链的单克隆抗体,它对 T 淋巴细胞具有较高的亲和性,可以特异地与活化的 T 淋巴细胞表面的白细胞介素 2 受体的 α 亚单位 CD25 相结合,竞争性抑制白细胞介素 2 受体依

赖的 T 细胞的增殖来发挥作用。成人采用术前 2 h,术后第 4 天分别给药 20 mg,巴利昔单抗在白细胞介素 2 受体上的饱和度持续达 4~6 周,90% 以上外周血中的 T 细胞上的白细胞介素 2 受体在术后 30~45 d 不能与白细胞介素 2 结合,而 4~6 周正是急性排斥反应发生的高峰期,因而可产生最佳的抗排斥效果^[11]。

近年来,通过对 CsA 等高效免疫抑制剂的深入研究,逐步提高了临床治疗药物的监测水平,尤其注重以免疫抑制剂在不同的个体间有合适的体内药物暴露总量为目的,以期达到个体化给药。据文献报道^[12-13]药物浓度-时间曲线下面积(AUC)可以准确反映 CsA 在体内的整个药动学过程,与临床药物疗效及毒副作用密切相关,是监测 CsA 用药的最佳方法,但由于其操作复杂,费用较高,实际工作中难以实施。故临床上常采用单点测定以代替 AUC 的监测。以往认为 ρ_0 与 AUC 有很好的相关性,并以监测给药前谷值水平来调整药量。但近来研究表明 ρ_0 与 AUC 相关性不大,监测 ρ_2 可以估计 CsA 的吸收程度,并使服用 CsA 的患者自身的可变性及患者之间的可变性达到最大程度,便于对抑制程度进行更为精确的预测。因此,以 ρ_2 代替 ρ_0 作为监测 CsA 血药浓度的指标^[14],可更加合理估算达到最佳临床疗效所需的 CsA 剂量。

本试验也初步表明监测 ρ_2 比 ρ_0 更具临床价值。对本院 27 例心脏移植患者分析中,近 1/3 患者(8/27)发生了急性排斥反应,发生率较高,且排斥反应多发生于术后 3~6 月(3 例)及术后 6~12 月(4 例),有 1 例发生于术后 1 年。术后不同时间段急性排斥组 CsA 谷浓度 ρ_0 与非排斥组相比,多数时间段都无统计学差异($P > 0.05$),而不同时间段急性排斥组 CsA 峰值浓度 ρ_2 明显低于非排斥组,经 t 检验,多数时间段(>3 月后)均有显著性差异($P < 0.01$)。所以发生排斥反应时单从谷值浓度 ρ_0 角度看,机体内 CsA 含量似乎在有效治疗窗范围内,但实际是不足的,不能有效地抑制免疫排斥,以致发生了急性排斥反应。可见 ρ_0 并不能准确反映 CsA 的免疫抑制程度,不能有效预测心脏移植术后急性排斥反应的发生,而 ρ_2 在预测术后急性排斥反应方面,是有效、敏感的指标,这与国内外相关报道一致^[15-16]。心脏移植术后,服用免疫抑制剂造成的药物性肝损害及急性肾毒性均与药物的血药浓度相关,本实验表明,移植后 1 月内,毒性组与非毒性组比较,CsA 的血药浓度 ρ_0 和 ρ_2 差异均有显著性意义

($P < 0.05$), 而移植后 3 ~ 12 月, 毒性组与非毒性组比较 ρ_0 差异无显著性意义($P > 0.05$) ρ_2 差异有显著性意义($P < 0.01$)。这说明以 ρ_2 为监测点预防肝、肾毒性比 ρ_0 更具有科学性和敏感性, 通过监测 ρ_2 便于对 CsA 用量进行更为精确的估算, 从而达到最佳的免疫抑制效果, 并且不增加 CsA 毒性的风险。

另外, CsA 血药浓度峰值 ρ_2 对于预测吸收不良的病例有很大价值, 通过术后早期监测 CsA 峰值浓度 ρ_2 可及时发现对 CsA 吸收不良的病例, 有效预防心脏移植术后排异反应的发生。本实验中有 5 例患者, 术后 1 月内 ρ_0 测定值在推荐治疗窗范围内, 而 ρ_2 测定值明显低于此时间段正常组平均 ρ_2 值, 甚至低于与之对应的 ρ_0 测定值, 在加大 CsA 用量后 ρ_2 测定值并未明显上升, 随后即发生急性排异反应。将 CsA 更换为他克莫司(FK506)后, 急性排异反应逆转。此种情况提示我们, 当测定的 CsA 峰浓度 ρ_2 远低于目标浓度或低于与之对应的 ρ_0 值时, 应考虑到患者对 CsA 吸收不良的可能, 此时不应只单纯增加 CsA 的剂量, 而应将 CsA 及时更换为其他免疫抑制剂, 以避免因 ρ_2 值持续过低导致排异反应的发生。

总之, 心脏移植术后患者必须在其治疗过程中常规性监测 CsA 血药浓度, 避免出现 CsA 血药浓度过大或不足 ρ_0 和 ρ_2 的监测从不同的角度反映 CsA 个体的吸收和代谢, 二者均是 AUC 的一种简化方式, 初步研究显示 ρ_2 能更有效的预测急性排斥反应和药物不良反应的发生, 同时应结合患者的临床表现, 及时调整患者的用药情况, 实施个体化用药方案, 使心脏移植术后患者能获得满意的免疫抑制治疗效果。

REFERENCES

- [1] CANAFAX D M. Minimizing cyclosporine concentration variability to optimize transplant outcome[J]. *Clin Transplant*, 1995, 9(1): 1-13.
- [2] COSTANZO M R. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipi-

- ents[J]. *Heart Lung Transplant* 2010 29(8): 914-956.
- [3] ZHANG H B, HAN J, SUN L B *et al.* The progress of therapeutic drug monitoring of CsA in patients after heart transplantation[J]. *Clin J Organ Transplant* (中华器官移植杂志) 2006 27(10): 639-640.
- [4] SU Z X, YU L X, HUANG J F. *Modern Transplantation* (现代移植学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998: 171-253.
- [5] MU Y, WANG P, SONG L L *et al.* Analysis on the early blood concentration of CsA in patients with transplantation[J]. *Chin J Drug Appl Monit* (中国药物应用与监测) 2005 4(4): 14-16.
- [6] HESSELINK D A, VAN SCHAIK R H, VAN DER HDIDEN I P *et al.* Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus[J]. *Clin Pharmacol Ther* 2003 74(3): 245-254.
- [7] CHOWBAY B, CUMARASWAMY S, CHEUNG Y B *et al.* Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients[J]. *Pharmacogenetics*, 2003 13(2): 89-95.
- [8] LI Q, ZHAO X J, TANG S F *et al.* Analysis on drug dynamic affection on human of cyclosporine A[J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志) 2002 22(7): 431-432.
- [9] YAN Z H, WANG M Y, DONG W H *et al.* The effect of ganciclovir on pharmacokinetics of cyclosporin A in kidney transplant patients[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1999 34(1): 39-40.
- [10] CHEN L Z, WANG Y Q. Influencing factors of serum concentration of cyclosporin A and intervention countermeasures[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志) 2001 36(4): 277-279.
- [11] ONRUSTSV, WISEMANLR. Basiliximab[J]. *Drugs*, 1999 57(2): 207-213.
- [12] BELITSKY P, LEVY G A, JOHNSTON A. Neoral absorption profiling: An evolution in effectiveness[J]. *Transplant Proc* 2000, 32(3A Suppl): 45-52.
- [13] DUMONT R J, ENSOM M H. Methods for clinical monitoring of cyclosporin in transplant patients[J]. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38(5): 427-447.
- [14] CITTERIO F, SCATÀ M C, ROMAGNOLI J *et al.* Results of a three-year prospective study of ρ_2 monitoring in long-term renal transplant recipients receiving cyclosporine microemulsion[J]. *Transplantation* 2005 79(7): 802-806.
- [15] DICIOLLA F, SCOLLETTA S, BERTI L *et al.* ρ_2 and ρ_0 values for monitoring cyclosporine therapy in stable heart transplant recipients[J]. *Transplant Proc* 2005 37(2): 1355-1359.
- [16] CHEN L Y, SHI D H, ZENG Z Q *et al.* A sensitive predictor of renal allograft rejection: two-hour post-dose blood concentration of cyclosporine A[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志) 2004 39(9): 707-708.

(收稿日期: 2012-06-08)


欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告