

# 盐酸小檗碱对心脏移植受者环孢素 A 血浓度的影响

黄雪珊<sup>1</sup> 杨国锋<sup>1</sup> 潘禹辰<sup>2</sup> 陈良万<sup>1</sup> 陈道中<sup>1</sup> 林峰<sup>1</sup>  
邱罕凡<sup>1</sup> 黄忠耀<sup>1</sup> 曹华<sup>1</sup> 吴雪梅<sup>3</sup>

**摘要** **目的** 观察联合应用盐酸小檗碱(黄连素, berberin hydrochloride, Ber)对心脏移植受者环孢素 A (cyclosporine A, CsA)血浓度的影响。**方法** 观察 22例服用 CsA心脏移植受者联合服用 Ber后 CsA全血浓度、肝、肾功能和血脂变化。**结果** 合用 Ber后 CsA全血稳态  $C_0$  和  $C_2$  浓度与合用前比较明显增加 ( $P < 0.01$ ), 平均浓度分别增加 26% 和 18%; 21例服用 CsA剂量减少 25~100 mg/d Ber与 CsA合用对受者的肝、肾功能及血脂无明显影响 ( $P > 0.05$ )。**结论** 合用 Ber能升高心脏移植受者 CsA血浓度, 减少 CsA服用剂量, 节省费用, 且无明显不良反应。

**关键词** 盐酸小檗碱(黄连素); 心脏移植; 环孢素 A 血药浓度

Effect of Berberin Hydrochloride on Blood Concentration of Cyclosporine A in Cardiac Transplanted Recipients HUANG Xue-shan, YANG Guo-feng, PAN Yu-chen, et al Department of Cardiovascular Surgery, The Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou (350001)

**Abstract** **Objective** To observe the clinic effect of combined use of berberin hydrochloride (Ber) with cyclosporine A (CsA) on the blood concentration of CsA in heart transplanted recipients. **Methods** The blood concentration of CsA, liver renal function and blood lipids in 22 heart transplanted recipients who received BerCsA combined therapy were measured. **Results** The whole blood steady state concentration of CsA,  $C_0$  and  $C_2$  in recipients after being treated with BerCsA significantly increased than those before applying BerCsA ( $P < 0.01$ ), with the mean increment of 26% and 18% respectively; the dosage of CsA used decreased in 21 patients by 25-100 mg/d and the BerCsA showed no significant effect on liver renal function or blood lipids ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Combined use of CsA with Ber could markedly increase the blood concentration of CsA in heart transplanted recipients and reduce the dosage of CsA required, save the fee for medical service and shows no obvious adverse reaction.

**Key words** berberin hydrochloride; heart transplantation; cyclosporine A; drug concentration in blood

心脏移植是晚期心脏病患者的最佳治疗方法之一, 1年生存率达 80%~85%, 但存活者必须长期承担服用免疫抑制剂所带来的巨大经济负担, 我们曾报道 2例长期存活者由于经济原因最终自行停药而死亡<sup>[1]</sup>。若能减少免疫抑制剂服用量, 又维持移植植物功能, 即可以减少费用, 对受者及其家庭具有重要意义。一些肾移植中心研究发现中药提取物盐酸小檗碱(黄连素, berberin hydrochloride, Ber)具有升高环孢素 A (cyclosporine A, CsA)血浓度的功效<sup>[2]</sup>。2005—2007年, 22例同种异体心脏移植术后受者在应用 CsA同时

加服 Ber, 观察用药前后 CsA血浓度的变化, 为其临床应用提供依据。

## 资料与方法

1 临床资料 22例心脏移植受者, 男 15例, 女 7例; 年龄 13~65岁, 平均  $(34 \pm 16)$  岁, 体重  $34 \sim 78$  kg, 平均  $(59 \pm 17)$  kg。原发病: 扩张型心肌病 16例, 缺血性心肌病 3例, 晚期瓣膜病 2例, 肥厚型心肌病 1例。移植术后 1个月内即加用黄连素者 10例, 其中合并乙型肝炎病毒阳性 2例、合并急性肾功能不全 4例; 1~5年内加用黄连素者 8例, 其中 1例为单肾、2例合并高胆固醇血症、1例为心脏移植后 2年行肝移植、2例移植后发生急性排斥反应; 5年以上加用黄连素 4例, 其中 2例合并高胆固醇血症。所有受者均连续服用黄连

2 方法 所有受者均采用以 CsA为基础的新三联给药方案即 CsA加骁悉(或硫唑嘌呤)加泼尼松三联方案<sup>[1]</sup>。CsA浓度:依全血浓度来调整最适服用量,目标谷浓度( $C_0$ )200~300  $\mu$ g/L,服药后 2 h浓度( $C_2$ )700~1 000  $\mu$ g/L。CsA服用剂量为每天 3~8 mg/kg,骁悉剂量为 2.0 g/d或硫唑嘌呤 100 mg/d。激素撤退方案:泼尼松初始服用量每天 1 mg/kg,移植后 1个月内递减至每天 0.2 mg/kg,维持 6个月~1年后停药。所有受者均同时服用钙通道阻滞剂(苯磺酸氨氯地平片 5 mg/d或硝苯地平缓释片 20 mg/d)。所有受者CsA服用剂量依体重、血液生化及临床表现进行个体化调整。观察期间其他药物的给药剂量一般不变。

所有受者均在原有服药方案基础上加用 Be<sub>r</sub> 0.3~0.6 g/d分 2~3次服用,并在加用 Be<sub>r</sub>前 1天、加用后第 14天各测 1次全血 CsA稳态  $C_0$ 和  $C_2$ 浓度,比较加用 Be<sub>r</sub>前后 CsA浓度的变化。研究开始和结束时分别测受者肝、肾功能及血脂等生化指标并进行比较。

3 观察指标 观察 CsA稳态  $C_0$ 和  $C_2$ 浓度,采用单克隆抗体荧光偏振法即 TDXFLX法测定,美国雅培公司产品;血清总胆红素(TB)、血浆总蛋白(TP)、谷丙转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG),采用 CX-7型全自动生化分析仪测定,美国贝克曼公司产品。

4 统计学方法 数据采用  $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 13.0软件进行统计分析,采用配对  $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1 CsA血浓度变化及剂量调整 受者服用 Be<sub>r</sub>前后的 CsA稳态  $C_0$ 及  $C_2$ 浓度之间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) (表 1)。两次测定血浓度期间, CsA服用量未作调整,服用黄连素后  $C_0$ 和  $C_2$ 平均浓度分别增加 26%和 18%。为达到心脏移植后 CsA的目标浓度,观察期后 CsA服用量作了调整:未改变 1例,减量 25、50、75、100 mg/d分别为 2、8、10、1例,平均减量约为 60 mg/d。

2 肝、肾功能及血脂变化比较(表 1) 服用 Be<sub>r</sub>

前后受者的肝、肾功能及血脂指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3 随访 本组 22例受者均长期服用 Be<sub>r</sub>,随访时间 3~33个月,耐受性均良好。2例合并乙型肝炎病毒阳性和 1例心脏移植后肝移植受者随着 CsA的服用量减少,肝功能(特别是 TB和 TP)明显好转,4例围手术期合并急性肾功能不全和 1例单肾的受者、4例合并高胆固醇血症的受者随着 CsA的服用量减少,肾功能和血脂指标较服用 Be<sub>r</sub>前明显降低。2例移植后发生急性排斥反应冲击治疗同时加用黄连素,在不改变 CsA服用量情况下, CsA浓度明显提高,其中 1例儿童受者最终减少 CsA服用量达 100 mg/d。

4 经济评估 按目前国内市场价格计算,每粒 25 mg CsA(国产)的价格为 5.5~7.4元人民币(进口约为 11元人民币),每天少服 1粒 CsA(国产),则每年将为受者家庭或国家节省医药费用 2 000~2 700元人民币,本组 22例心脏移植受者合用 Be<sub>r</sub>后平均少服 CsA约为 2.5粒/d即这些受者平均节省费用约 5 000~6 750元人民币/年。

## 讨 论

器官移植术后必须给予免疫抑制治疗,与其他实体器官移植不同,即使长期存活的心脏移植者也须终身以钙调蛋白抑制剂(CsA等)为基础联合用药以抗排斥反应,这就使其经济费用明显增加,研究表明长期服用钙调蛋白抑制剂是导致受者移植心脏冠心病和肾损害的重要危险因素<sup>[3]</sup>。因此达到有效治疗窗,减少排斥率,并尽可能减少 CsA不良反应是器官移植工作者长期以来努力和探索的主要目标。我国由于医疗保险制度不健全,移植受者还承受巨大的经济负担,这成为影响我国器官移植受者长期存活率的一个特殊因素。

CsA的不良反应具有明显剂量依赖性,研究发现钙通道阻滞剂如硝苯地平,咪唑类抗真菌药如酮康唑,与 CsA联用可不同程度升高 CsA浓度,减少其服用剂量及不良反应,但这些药物存在其他不良反应和成本—效果比的劣势,而不适宜常规或长期合用。Be<sub>r</sub>是我国传统的中成药,具有抑菌消炎、抑制平滑肌收缩、降脂、促进胆汁分泌及抗心律失常,抗血小板等作

表 1 22例受者合用 Be<sub>r</sub>前后的 CsA浓度、肝肾功能及血脂变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	CsA $C_0$ ( $\mu$ g/L)	CsA $C_2$ ( $\mu$ g/L)	TB ( $\mu$ mol/L)	ALT (U/L)	TP (g/L)	BUN (mmol/L)	Cr ( $\mu$ mol/L)	CHOL ( $\mu$ g/L)	TG
服 Be <sub>r</sub> 前 1d	211.05±30.84	778.00±117.42	23.09±8.68	29.68±14.08	66.77±7.19	10.95±3.45	116.73±43.71	4.97±1.24	1.11±0.72
服 Be <sub>r</sub> 后 14d	267.95±47.03	917.36±141.74	25.05±9.77	28.45±15.26	67.55±8.71	10.14±2.62	111.05±28.30	4.96±1.09	1.03±0.65

用<sup>[4]</sup>。在肾移植受者中应用发现 Be可明显提高 CsA血浓度,其机制可能与其抑制平滑肌收缩及促进胆汁排泄从而增加 CsA等脂溶性药物吸收有关,另外 Ber可能是细胞色素 P450 3A酶抑制剂<sup>[5]</sup>,抑制其在肝脏或小肠的代谢作用,提高药物吸收率,减缓代谢,从而增加 CsA的生物利用度。

本研究结果表明 Be可明显增加围术期或长期存活的心脏移植受者 CsA浓度,合用后 CsA  $C_0$ 和  $C_2$ 平均浓度分别增加 26%和 18%,而肝肾功能及血脂指标在合用 Be前后无明显变化,表明 Be在升高 CsA浓度的同时,并不增加其毒性,但我们也未发现文献报道 Be的降脂效果,可能与服用时间较短有关。本组受者除 1例未调整 CsA服用量,其余受者的服用量均明显减少,即能达到有效的治疗窗。心脏移植受者围手术期通常合并肾前性的肾功能不全,合用 Be时,须密切观察 CsA浓度,以免 CsA浓度突然异常升高而加重肾损害。心脏移植合并乙型肝炎病毒阳性或心脏移植后肝移植的受者,要求 CsA服用量及血浓度应尽可能低限;高胆固醇血症是移植物冠心病的独立危险因子,研究发现移植后高胆固醇血症与 CsA有关;我们发现这些特殊受者合用 Be具有明显的优势,在以后随访中,随着 CsA减量,Tr ALT及 CHOL均降低。我们还在 2例发生急性排斥反应的受者中合用 Ber发现 Ber能较快提高 CsA浓度到预期治疗窗而无需增加 CsA服用量,这可避免加量 CsA而加重急性排斥反应期由于心功能原因导致的肝肾功能损害;本组 1例儿童受

者在服用 Be后 CsA服用量减少了 50%,效果特别明显且无明显不良反应,与 CsA剂量相关的不良反应如多毛症、皮肤变黑等完全消退,因例数较少,Be是否在小儿受者效果更佳,尚需进一步观察。本组受者均不同程度上减少了 CsA服用量,减少了医药费用,为其家庭和国家减轻经济负担,体现了良好的成本—效果比。

总之,价格低廉的传统中成药黄连素可明显升高 CsA血浓度,从而可使心脏移植受者 CsA服用量显著减少,减少其不良反应发生,疗效确实,且节省费用。在心脏移植受者中,黄连素与 CsA合用是一种安全、有效、经济的治疗方案。

### 参 考 文 献

- 1 黄雪珊,陈道中,陈良万,等. 女性供—受体不同性别心脏移植临床观察. 中华医学杂志 2005; 85(17): 1198—1200.
- 2 李 馨,吴笑春. 肾移植受者环孢 A与盐酸小檗碱合用的临床研究. 中国临床药理学杂志 2004; 17(2): 114—117.
- 3 黄雪珊,廖崇先,陈道中,等. 原位心脏移植术后高脂血症的处理. 中国动脉硬化杂志 2003; 11(6): 581—582.
- 4 储钟禄,黄才国,徐志平. 小檗碱的抗血小板作用和机制. 中国中西医结合杂志 1994; 14(8): 510—512.
- 5 Rendic S. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. Drug Metabol Rev 1997; 29(2): 413—580.

(收稿: 2008—01—18 修回: 2008—05—10)

## 第三届世界中医药心血管病学术研讨会征文通知

由世界中医药学会联合会心血管病专业委员会、北京市中医管理局主办,北京市中西医结合医院承办的第三届世界中医药心血管病学术研讨会将于 2008年10月18—19日在北京召开。大会主题: 中医药、针灸及中西医结合防治心血管疾病研究及进展。现征文如下。

**征文内容** 中医药及中西医结合防治心血管病的新理论、新方法、新思路、经验总结、临床报道、临床试验、荟萃分析、系统评价、实验研究、进展与展望,以及中医药及中西医结合防治其他心血管相关领域疾病的研究。

**征文要求** 论文一般不超过 3 000字,中、英文均可; 200~500字的中英文摘要; 详细注明作者姓名、性别、年龄、职称、所在单位、单位地址、邮编、联系方式(电话、传真、电子邮箱)。

**截稿日期** 2008年8月15日。参会代表将授予国家继续教育 I类学分。会议期间还将同时进行世界中医药学会联合会心血管病专业委员会的增补委员工作,欢迎国内外从事中医及中西医结合心血管病研究及相关领域的同道们参加本次大会并踊跃投稿。详情请见 [www.hearttmj.com](http://www.hearttmj.com) 联系人: (1)徐 浩 北京朝阳区樱花园东街2号中日友好医院全国中西医结合心血管病中心(邮编 100029) 联系电话: 010—84205137/13241755581 传真: 010—64223633 E-mail: xuhao2005@yahoo.com.cn (2)曹 于 北京市海淀区永定路3号北京市中西医结合医院外事办公室(邮编 100039) 联系电话: 010—88223670/13811050596 传真: 010—88223666 E-mail: caoyu\_marvel@yahoo.com.cn