

固-液界面会失去一些自由能（包括平动和转动），这是熵减少的过程；在液相中，溶质的交换吸附往往使树脂发生收缩，树脂相中的离子交换基团和反离子的部分水化水释放到溶液相中，而水分子的脱附进入溶液相是熵增加的过程。交换吸附过程的总熵变是两者的总和。推测在离子交换树脂与更昔洛韦的交换过程中，由于有反离子氢离子的存在而使熵增加程度减少，故使 $\Delta S < 0$ 。

REFERENCES

[1] HE B L, WANG L F. The development and summary of ion exchange resin[J]. *Ion Exch Adsorp*(离子交换与吸附), 1986, 4: 1-16.
[2] JIANG Z X. The kinetics and its application of ion exchange (above)[J]. *Ion Exch Adsorp* (离子交换与吸附), 1989, 5(1):54-73.
[3] JIANG Z X. The kinetics and its application of ion exchange

(down)[J]. *Ion Exch Adsorp* (离子交换与吸附), 1989,5(3): 221-233.
[4] SWARBNCK J, BOYLAN J C. *Encyclopedia of pharmaceutical technology* [M]. Vol 8 New York & Basel: Marcel Dekker, INC,1993: 204.
[5] HELFFRICH F. *Ion Exchange* [M]. New York: McGrow- Hill, 1962:324-326.
[6] TAO D J, ZHANG L, WU W J, *et al.* Study on thermodynamics and kinetics of 2-keto-L-gulonic acid onto D02 adsorption resin[J]. *Ion Exch Adsorp* (离子交换与吸附), 2007, 23 (6) :502-503.
[7] JIANG Z X. The kinetics and its application of ion exchange (above)[J]. *Ion Exch Adsorp* (离子交换与吸附),1989,5 (1) :61-64
[8] LI Z H, PI H Q, HE B L. Study on kinetics and thermodynamics of calcium channel blockers change reaction on cation resin[J]. *J Func Poly* (功能高分子学报), 2000, 13 (1): 1-5.
[9] LIU H F, ZHAO X, PENG B, *et al.* Preparation of acyclovir resins[J].*Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2006, 15 (17): 1466-1467.

(收稿日期: 2009-01-08)

心脏移植患者环孢素 A 药动学研究

金锐, 王珍, 韩毓博, 张一飞, 曲福军* (哈尔滨医科大学附属第二医院临床药学药物研究所, 黑龙江高校重点实验室, 哈尔滨 150086)

摘要: 目的 荧光偏振免疫法测定心脏移植患者连续服用环孢素 A 至稳态后的血药浓度并考查其药动学特点。方法 采用荧光偏振免疫法测定 5 名心脏移植术后患者服药达稳态后单剂量 *po* 环孢素 A 每次 100 mg, bid 后药物在体内的经时过程。结果 5 名心脏移植术后患者环孢素 A 的 t_{max} 为 (1.60 ± 0.55) h; ρ_{max} 为 $(951.60 \pm 229.20) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为 (6.53 ± 2.40) h, AUC_{0-4} 为 $(5\ 162.10 \pm 1\ 355.01) \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论 建立中国心脏移植患者环孢素 A 的稳态药动学参数。

关键词: 环孢素 A; 荧光偏振免疫分析法; 药动学

中图分类号: R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2009)17-1331-03

Pharmacokinetics of Cyclosporine A in Heart Transplant Recipients

JIN Rui, WANG Zhen, HAN Yu-bo, ZHANG Yi-fei, QU Fu-jun* (*Second Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150086, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the steady state concentration and the pharmacokinetics of cyclosporine A in the heart transplant recipients. **METHODS** A single dose of 100 mg CsA capsules twice daily was given to 5 heart transplant recipients of steady state. The concentrations of cyclosporine A in plasma were determined by SP-FPIA. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of cyclosporine A were as follows: t_{max} (1.60 ± 0.55) h, ρ_{max} $(951.60 \pm 229.20) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $t_{1/2}$ (6.53 ± 2.40) h, AUC_{0-4} $(5\ 162.10 \pm 1\ 355.01) \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. **CONCLUSION** The study obtained the steady state pharmacokinetic parameters of CsA in Chinese heart transplant recipients.

KEY WORDS: cyclosporine A; SP-FPIA; pharmacokinetics

环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 是一种有效的免疫抑制剂, 该药发现于 1969~1970 年, 具有独特的免疫抑制活性, 1979 年临床用于肾移植, 1980

年临床用于心脏移植, 使一度处于低潮的心脏移植术得以复苏, 成为当前最引人注目的免疫抑制剂。

据报道, CsA 生物利用度和药动学参数个体差

作者简介: 金锐, 女, 副主任药师 研究方向: 临床药学 *通讯作者: 曲福军, 男, 硕士生导师 研究方向: 临床药理 Tel: (0451)82003213
E-mail: jinrui88@sohu.com

异大^[1]，主要与移植器官的种类、病人年龄、移植后的时间、胃肠、肝胆功能以及食物等因素有关，由于器官移植病人用药期长，用药量不足影响疗效，出现排斥反应，这与用药过量的毒性反应难以区别。因此，了解药动学过程，进行血药浓度监测，调整给药剂量是必要的。

我院自 1992 年 4 月首例心脏移植成功之后，现共存活 5 例。我们应用特异性荧光偏振免疫法（SP-FPIA）对这 5 例心脏移植术后患者进行稳态药动学的研究。

1 材料与方法

1.1 药品及试剂

环孢素 A 胶囊（规格：25 mg，瑞士 SANDOZ 公司）；美国 Abbott 公司的荧光偏振免疫分析仪（TDx）和全血 CsA 单克隆试剂盒。

1.2 临床资料

接受同种异体心脏移植患者 5 例，均为男性，移植时的年龄(41±8)岁；体重(74±11)kg，试验前均签署知情同意书。心脏移植后采用 CsA、硫唑嘌呤(Aza)、泼尼松(Pred)三联免疫抑制用药方案。半年后，CsA 口服剂量调整到每次 100 mg，bid；硫唑嘌呤生每次 25 mg，bid；泼尼松每次 5 mg，bid。

1.3 环孢素 A 浓度测定

1.3.1 环孢素 A 标准液的测定 先将荧光偏振免疫分析仪作温度、光路、吸量等校正，合格后用 CsA

单克隆标准液（A-F）进行测定。标准曲线 0~1 500 μg·L⁻¹，最低检测浓度 25 μg·L⁻¹。

1.3.2 CsA 质量控制 分析取 CsA 单克隆质控品，依次测定低、中、高 (150, 400, 800 μg·L⁻¹) 3 种不同质量浓度的回收率，平均回收率 97%~103%，日内和日间测定 RSD<5%。

1.3.3 心脏移植受试者 CsA 血药浓度的测定 5 例心脏移植受试者均在移植半年后药物达到稳态浓度时进行药动学研究（即 *po* CsA 剂量调整到每次 100 mg，bid，连服 7 d 后），在检查肝、肾功能正常状态下，于晨起服药前后 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 h 抽取静脉血 1 mL，置于 EDTA 抗凝管中，摇匀待测。

1.3.4 数据处理 采用 3P87 药动学程序求算药动学参数， ρ_{\max} ， t_{\max} 用实测值。AUC_{0~12} 用梯形法计算。 $t_{1/2}$ 按 $t_{1/2}=0.693/K_e$ 求出。 K_e 用 lnC-t 曲线末端直线部分的斜率求得。

2 结 果

CsA 质控物 TDx 仪测试结果见表 1，5 名心脏移植受试者 *po* CsA 达稳态后的药动学参数见表 2，药-时曲线见图 1。

3 讨 论

3.1 口服 CsA 主要在小肠吸收，吸收缓慢而不完全^[2]，从表 2 中可看出心脏移植病人半衰期为

表 1 CsA 质控物 TDx 仪测试结果. n=5, $\bar{x}\pm s$

Tab.1 Recovery and precision of CsA determined by TDx. n=5, $\bar{x}\pm s$

$\rho(\text{Added})$ / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	Intra-day		Inter-day		Recovery /%
	Determined	RSD/%	Determined	RSD/%	
150	151.6±4.21	2.78	151.2±5.11	3.38	100.97±2.78
400	402.8±12.56	3.12	404.3±13.12	3.25	103.70±3.65
800	814.89±13.66	1.68	820.31±14.21	1.73	102.90±3.54

表 2 5 名心脏移植受试者 *po* CsA 100 mg 达稳态时的药动学参数. n=5

Tab.2 Pharmacokinetic parameters of CsA after oral administration of 100 mg CsA in 5 heart transplant recipients at steady state. n=5

Parameters	1	2	3	4	5	$\bar{x}\pm s$
t_{\max}/h	1	2	1	2	2	1.60±0.55
$\rho_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	960	751	954	771	1 322	951.60±229.20
$t_{1/2}/\text{h}$	10.50	6.13	6.08	3.96	6.03	6.53±2.40
AUC _{0~} / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	5 361.25	4 516.50	4 434.50	4 065.50	7 432.75	5 162.10±1 355.01
AUC _{0~} / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	7 461.91	5 146.99	4 813.29	4 143.73	8 340.18	5 981.22±1 816.14
K_a/h^{-1}	1.51	2.19	1.36	0.49	0.42	1.19±0.74
$Vd/\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	19.91	19.14	17.15	11.78	7.89	15.17±5.16
$CL/F/\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	2.68	3.89	4.16	4.83	2.4	3.59±1.02

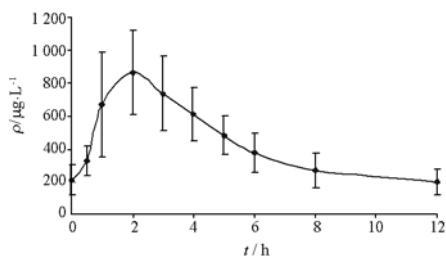


图1 心脏移植受者 po 100 mg 环孢素 A 后的平均药-时曲线. $n=5$, $\bar{x} \pm s$

Fig.1 Mean concentration-time curve after oral administration of 100 mg CsA. $n=5$, $\bar{x} \pm s$

3.96~10.50 h, 达峰时间为 1~2 h, ρ_{\max} 为 751~1 322 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 所有的病人谷值即 0, 12 h 采血点所测的值极其相近。所以谷值浓度对调整 CsA 剂量有极其重要的作用。每个病人达峰时间因人而异, 个体差异大, 5 例患者中有 2 例 1 h 达峰, 3 例 2 h 达峰, 所以, 不能把 C_2 (服药后 2 h 所测的浓度) 作为所有病人的峰值来考虑。

3.2 儿童较成年人清除率高, 半衰期短, 分布容积大, 肾移植病人中 45 岁以上者 CsA 清除率降低 30%, AUC 上升 50%, 其机制尚不十分明确, 可能和年龄有关的器官功能的降低以及随着年龄的增长脂蛋白水平的提高有关^[3]。从表 2 中可以看出, 本试验 5 例心脏移植患者中, 第 1, 5 位患者年龄超过 45 岁, 他们的 AUC 值明显高于其他 3 位。因

此老年人应用 CsA 剂量可较年轻人低。因此, 只有做好 CsA 血药浓度的常规监测, 实现个体化给药方案和临床合理用药才能提高治疗水平, 更好地为患者服务。

3.3 中国人肾移植受试者 CsA 的药动学 国内外均有报道, 但心脏移植受试者 CsA 的稳态药动学研究国内没有报道。本试验研究了 5 例心脏移植受试者 po CsA 所测得的药动学参数与国外报道的心脏移植病人的药动学参数相似^[4]。CsA 的代谢物与疗效和毒性有一定关系, 进一步研究应该是定量地考察代谢物的动力学特性、药理和毒理作用, 提高临床监测水平。

REFERENCES

- [1] LI Q, ZHAO X J, TANG S F. Study on pharmacokinetics intervention of cyclosporine A in body[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2002, 22(7): 431-433.
- [2] GUO P, LIAO G T, LI T. Study on clinical pharmacokinetics of cyclosporine[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 1995,30(10): 585-588.
- [3] SHI J, WANG S H, YU B D. The correlation between age and minimum concentration of cyclosporine A after renal transplant operation[J]. *Chin J Clin Pharm*(中国临床药理学杂志), 1999,8(1): 18-20.
- [4] KLOTZ U. Comparison of cyclosporine blood levels measured by radioimmunoassay and TDX assaying monoclonal antibodies[J]. *Ther Drug Monit*, 1991,13(5):461-463.

(收稿日期: 2008-11-03)

第二届全国药物性损害与安全用药学术会议——抗感染药物的严重不良反应与临床安全应用专题研讨会征文通知

抗感染药物是临床使用最广泛最重要药物之一, 但其一些严重不良反应、不合理用药及微生物耐药性等问题引起的危害受到医药卫生工作者的密切关注。为了使临床重视抗感染药物的安全性, 避免或减少其危害, 维护患者安全, 药物不良反应杂志社将继 2009 年首届“药物性损害与安全用药学术会议-神经精神疾病用药安全与药源性神经精神疾病防治学术会议”之后, 定于 2010 年 4 月召开第二届全国药物性损害与安全用药学术会议, 主题为“抗感染药物的严重不良反应与临床安全应用”。会议由中国药学会抗生素专业委员会、中国药学会药物临床评价研究专业委员会和药物不良反应杂志社共同主办。届时将邀请卫生部有关领导和著名专家、学者就会议主题作重要专题报告, 并进行学术交流和研讨。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容 ①抗感染药物安全性的临床研究、基础实验研究及流行病学调查研究; ②抗感染药物严重、罕见、新的不良反应病例报告与分析; ③抗感染药物严重不良反应循证医学研究; ④抗感染药物 I~IV 期临床研究中安全耐受性评价; ⑤抗感染药物所致药源性疾病的临床特点、诊断及防治; ⑥抗感染药物滥用、误用、不合理预防应用及对策; ⑦特殊人群与肝肾疾病患者抗感染药物的安全使用; ⑧突发群体性抗感染药物不良反应的研究; ⑨微生物耐药性的监测、调查及研究; ⑩抗感染药物联合应用的安全性评估等。

2 征文截止日期 2010 年 1 月 31 日。

3 联系方式 地址: 北京市宣武区长椿街 45 号药物不良反应杂志社(100053), 电话: (010)83198246, 传真: (010)8315604, 邮箱: aqyy2010@sina.com, 联系人: 吴瑞芳, 陈冰, 耿蕊。

[本刊讯]