

肾移植术后患者环孢素A血药浓度监测结果分析

郭江宁¹ 汤鸿云¹ 宁博¹ 张武杰²

【摘要】目的 分析肾移植 (RT) 术后患者环孢素 A (CsA) 血药浓度监测情况, 指导临床合理用药。方法 采用高效液相色谱法 (HPLC) 对 2007 年 8 月至 2009 年 12 月来中国人民解放军第 201 医院的 72 例肾移植术后患者 357 例次 CsA 血药浓度进行监测, 并对其 CsA 谷浓度 (C₀)、术后时间、性别进行回顾性分析。结果 在 72 例肾移植术后患者 357 例次 CsA 血药浓度监测中, 88.8% 达到有效血药浓度 (100~400μg/L), 6.4% 低于有效血药浓度 (< 100μg/L), 4.8% 高于有效血药浓度 (> 400μg/L)。CsA 血药浓度和服药剂量随术后时间的延长呈现下降趋势, 且个体差异较大。术后 24 个月, 男女两组血药浓度具有显著性差异 (P < 0.05)。结论 由于环孢素 A 不良反应大, 治疗窗范围窄, 因此应定期监测 CsA 血药浓度并及时调整给药方案, 对于提高肾移植患者的长期存活率, 降低其毒性和不良反应具有重要的临床意义。

【关键词】肾移植; 环孢素 A; 血药浓度监测

中图分类号: R617

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194 (2010) 28-0054-02

环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 是一种强效、高选择性的免疫抑制剂, 广泛用于器官移植术后抗排斥反应和其他自身免疫性疾病的治疗。但由于 CsA 的生物利用度和药代动力学的个体差异较大, 治疗窗范围窄, 且其肾毒性反应与肾移植术后发生的排斥反应难以区别, 因此临床上必须定期监测 CsA 的血药浓度, 以调整给药剂量。本文就 2007 年 8 月至 2009 年 12 月来中国人民解放军第 201 医院进行 CsA 血药浓度监测的 72 例肾移植 (renal transplant, RT) 术后患者, 357 例次 CsA 全血谷浓度的监测结果进行回顾性分析, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2007 年 8 月至 2009 年 12 月来中国人民解放军第 201 医院进行 CsA 血药浓度监测的肾移植术后患者 72 例, 其中 1990 至 2006 年在中国人民解放军第 201 医院接受 RT 术的患者 45 例, 外院手术到中国人民解放军第 201 医院长期监测血药浓度的患者 27 例。72 例患者中男性 40 例, 平均年龄 (43.4 ± 13.42) 岁, 平均体质量 (66.3 ± 9.82) kg, 监测 188 例次; 女性 32 例, 平均年龄 (49.5 ± 12.45) 岁, 平均体质量 (57.2 ± 9.74) kg, 监测 169 例次。

1.2 用药方案

患者术后全部采用三联免疫抑制方案: 环孢素 A (CsA) + 强的松 (Pred) + 硫唑嘌呤 (Aza) 或霉酚酸酯 (MMF)。此外辅助用药有百令胶囊、保肝治疗药物等。

1.3 仪器和方法

Waters600 高效液相色谱系统 (美国 Waters 公司); Waters2487 紫外检测器 (美国 Waters 公司)。采用高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 测定 CsA 血药浓度。CsA 在 60~1600μg/L 范围内呈良好的线性关系 (r=0.9980), 方法的平均回收率 96.8%, 日内、日间精密 RSD 均 < 6% (n=5)。

1.4 监测频度与样品采集

血药浓度监测于术后 1 周后开始, 常规在 1 个月内每周监测 1 次, 1~3 个月内每 2 周监测 1 次, 3 个月后定期监测, 肾功能或临床表现异常随时监测, 长期存活患者监测频度可更低。于早晨服药前静脉采血 2mL, 肝素抗凝, 所测浓度为谷浓度 (C₀)。

1.5 统计学处理

数据以 (x̄ ± s) 采用 t 检验。

2 结果

2.1 CsA 谷血药浓度分布情况

72 例患者 357 例次 CsA 谷浓度监测结果按 < 100μg/L、100~400μg/L、> 400μg/L 分为 3 组, 各组结果见表 1。

组别	血药浓度(μg/L)	测定次数	平均浓度(μg/L)	百分率(%)
1	<100	23	90.65 ± 1.97	6.4
2	100~400	317	180.47 ± 59.44	88.8
3	>400	17	437.53 ± 26.70	4.8

2.2 术后时间与血药浓度的关系

用药剂量和浓度随术后时间的延长而逐渐下降, 且个体差异较大, 具体结果见表 2。

术后时间(月)	例次	剂量[mg/(kg·d)]	谷浓度(μg/L)
<1	10	6.92 ± 1.23	348.83 ± 33.67
1~3	21	6.10 ± 0.89	318.64 ± 43.69
3~6	39	5.09 ± 0.52	234.53 ± 27.15
6~12	55	3.88 ± 0.27	187.48 ± 11.20
12~24	107	3.33 ± 0.31	170.93 ± 19.60
>24	125	3.08 ± 0.36	154.61 ± 32.39

2.3 性别与血药浓度的关系

男女两组的药物剂量在术后不同时期的差异无显著性意义 (P > 0.05); 术后 24 个月, 女性组的血药浓度显著低于男性组 (P < 0.05), 结果见表 3。

3 讨论

CsA 的肾毒性为剂量依赖性。血药浓度控制在 400μg/L 以下时可有效防止肾毒性的发生率。因此, 一般以全血 CsA 浓度 > 400μg/L 作为中毒与非中毒的界限, 当全血 CsA 浓度 < 100μg/L 时认为剂量不足, 当全血 CsA 浓度在 100~400μg/L 为治疗剂量^[1]。由于 357 例次监测血药浓度中绝大多数 RT 术后患者服药时间超过 3 个月以上, 血药浓度比较稳定, 因此 88.8% 次监测血药浓度在其有效治疗范围内, 仅有 4.8% 监测血药浓度超过临界中毒浓度, 临床表现为牙龈肿痛, 实验室检查谷丙

1 中国人民解放军第 201 医院药剂科 (111000)

2 中国人民解放军第 201 医院泌尿外科 (111000)

恒新达专业制作彩钢活动房 网上兼职工作日赚 200-500 元 国内交换机批发, 首选沪光!
 真空烘箱——吴江峻峰真空烘箱 贷款! 凭身份证贷款 1-200 万! 厂家明翔烘箱设备以质量为核心
 日本 nsk 进口轴承中国总代理! 有电脑-兼职人员 100-300 元/天 巨龙[烘干机], 品质保证!

表 3 性别与 CsA 血药浓度的关系

术后时间(月)	男性组			女性组		
	例次	剂量[mg/(kg·d)]	浓度(μg/L)	例次	剂量[mg/(kg·d)]	浓度(μg/L)
<1	7	6.88 ± 1.30	343.87 ± 22.01	3	6.94 ± 1.18	356.24 ± 58.17
1~3	10	6.08 ± 0.85	319.85 ± 43.45	11	6.13 ± 0.91	318.23 ± 19.74
3~6	24	5.12 ± 0.48	230.44 ± 30.72	15	5.07 ± 0.61	237.44 ± 22.24
6~12	32	3.91 ± 0.34	189.46 ± 12.87	23	3.84 ± 0.15	185.51 ± 10.04
12~24	62	3.38 ± 0.50	172.68 ± 7.19	45	3.27 ± 0.26	169.66 ± 25.51
>24	68	3.05 ± 0.66	165.62 ± 37.02	57	3.14 ± 0.18	147.63 ± 19.63*

注: 与男性组相比, *P < 0.05

转氨酶、肌酐、尿素氮、尿酸升高等, 6.4% 血药浓度低于有效治疗浓度, 经过及时调整给药剂量, 均降至或达到有效浓度, 未产生排斥反应或严重中毒现象。

CsA 有明显的时间剂量依赖性。本组患者随术后时间延长, CsA 剂量逐渐减少, 一般 6 个月以内为 6~8mg/(kg·d), 6~12 个月为 3~6mg/(kg·d), 1 年以上降为 2~5mg/(kg·d)。C₀ 基本上也随术后时间的延长呈现下降趋势。术后半年内血药浓度的中位值范围逐渐降低, 半年以上不再变化^[2]。

CsA 血中理想治疗窗浓度参考范围 1 个月内: 250~400μg/L; 1~3 个月: 200~350μg/L; 3~6 个月: 180~300μg/L; 6~12 个月: 100~200μg/L; 1~2 年: 100~160μg/L; 2 年以上: 90~150μg/L^[3]。本组资料患者 CsA 各时期平均血药浓度均在该有效浓度范围内, 既可获得满意的免疫抑制效果, 又可减少 CsA 的毒性作用和排斥反应的发生, 说明来中国人民解放军第 201 医院定期监测 CsA 的 RT 术后患者 CsA 的应用及 CsA 血药谷浓度的监测基本合理。

本组资料男女两组随着术后时间延长, CsA 谷浓度逐渐降低。术后早期, 女性患者的药物剂量稍大于男性, 可能与女性的肾功能恢复较慢有关。随着术后时间的延长, 女性患者用药剂量低于男性, 但二者无显著性差异 (P > 0.05)。监测中发现女性患者血药浓度在 RT 术后 6 个月后低于男性患者, 24 个月以后, 男女两组血药浓度相比具有显著性差异 (P < 0.05), 这可能是由于环孢素主要是由肝 CYP3A 代谢, 而肝药酶活性具有性别二态性, 女性肝微粒体 CYP3A 活性高于男性^[4], 因此 CsA 在女性中的代谢快于男性, 导致其生物利用度降低。另外, 男性肝肾血流量和肾小球滤过率也较女性高, 体质量、

肌肉和脂肪的相对比例不同等因素, 也是导致男女用药差异的重要原因^[4,5]。提示在服用 CsA 相同或接近剂量时, 男性可能比女性更容易发生中毒反应。

CsA 的血药浓度个体差异大, 不同患者的有效血药浓度不尽相同, 极易发生排斥和中毒反应, 这与术后用药时间、身体情况、年龄、肝肾功能、食物、合并用药等因素有关^[6]。因此, 定期监测 CsA 血药浓度并根据患者个人情况调整临床用药剂量, 对于提高肾移植成功率, 改善患者的生存质量, 降低其毒性和不良反应发生具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 邵丽佳, 徐瑞龙, 朱以军. 肾移植患者口服环孢素 A 的血药浓度监测分析[J]. 中国现代应用药学杂志, 2007, 24(3): 247-248.
 [2] 宋丽丽, 陈东生, 吕永宁. 环孢素血药浓度的影响因素分析[J]. 医药导报, 2008, 27(1): 98-100.
 [3] 李金恒. 临床治疗药物监测的方法和作用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 106-107.
 [4] 余爱荣, 吴笑春, 李馨等. 肾移植受者口服环孢素 A 药代动力学的性别差异[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(2): 220-222.
 [5] Koup JR, Abel RB, Smithers JA, et al. Effect of age, gender and race on steady state procainamide pharmacokinetics after administration of procainid sustained-release tablets[J]. Ther Drug Monit, 1998, 17(1): 72-77.
 [6] 牟燕, 李元媛, 林琳等. 合并用药对环孢素 A 血药浓度的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2006, 3(1): 20-22.

热毒宁注射液协同病毒唑治疗急性上呼吸道感染疗效及不良反应的观察

何剑养 赵石兰 何彩云

【摘要】目的 观察热毒宁注射液协同病毒唑治疗儿童急性上呼吸道感染的疗效及不良反应。方法 将 90 例急性上呼吸道感染伴发热的患儿随机分为 3 组, 分别为热毒宁组、热毒宁加病毒唑组、病毒唑组, 按生产说明书用量静脉滴注, 治疗 3d。结果 治疗 3d 后, 协同组效果明显优于单独用药组, 且混合使用未见明显不良反应发生。结论 热毒宁注射液协同病毒唑治疗儿童急性上呼吸道感染疗效显著且无增加不良反应。

【关键词】热毒宁注射液; 病毒唑; 呼吸道感染; 儿童

中图分类号: R725.6

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194 (2010) 28-0055-03

呼吸道感染是指由病毒或细菌引起的鼻、咽喉、气管的急性炎症概称, 是呼吸道常见疾病。冬春季多发, 可通过含病毒的飞沫或被污染的用具传播, 多为散发, 但在气候突变时流行。急性上呼吸道感染约有 70%~80% 由病毒引起。主要有流感病毒 (甲、乙、丙)、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒、

麻疹病毒、风疹病毒。细菌感染可直接或继病毒感染之后发生, 以溶血性链球菌为多见, 其次为流感嗜血杆菌、肺炎球菌和葡萄球菌等, 偶见革兰阴性杆菌。其感染的主要表现为鼻炎、咽喉炎或扁桃腺炎^[1]。

广东省怀集县人民医院 (526400)

澳洲房产 2014 房产投资移民报告 贷款! 找我们! 身份证就可以! 煤气发生炉型号, 唐山科源技术
 加盟继昌茶庄一个有故事的品牌 急用钱? 凭身份证贷款 (1-60 万) 镜面辊首选常州勇亮镜面辊
 招聘兼职工作人员 150-300 元/天 公司注册全套委托只需 2000 元 招聘兼职工作人员 150-300 元