文章编号:1000-5404(2006)15-1621-03

论著

50例肾移植受者应用TDM指导环孢素A的分析

夏培元,周 艳 (第三军医大学西南医院药剂科,国家药品临床研究基地,重庆 400038)

提 要:目的 了解治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)指导肾移植受者术后临床应用环孢素A(cyclosporine A, CsA)的现状。**方法** 收集2000年5月至2005年3月我院50例肾移植受者术后第1个月的病案资料进行回顾性分析。**结果** 50例肾移植受者男:女约为3:1,均采用CsA、强的松和硫唑嘌呤三联用药方案。男性肾移植受者CsA平均初始剂量和维持剂量较女性高出59.94 mg/d和52.00 mg/d($P<0.01$)。初始用药后血药浓度在目标范围(250~400 μg/L)的占44%(男性18例,女性4例)。男性患者剂量调整共117次,其中下调106例次(90.60%),上调11例次(9.40%);女性患者剂量调整共34次,其中下调29例次(85.29%),上调5例次(14.71%)。用药后10 d内进行第1次TDM,1个月内共进行147次(男性106次,女性41次)。**结论** CsA的初始剂量普遍偏高,TDM应尽早开始,并适当增加监测次数。

关键词:肾移植;环孢素A;治疗药物监测;信息分析
中图法分类号:R699.2;R969.3;R976 **文献标识码**:A

Analysis of therapeutic drug monitoring administrated to cyclosporine A in 50 renal transplant recipients

XIA Pei-yuan, ZHOU Yan (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To understand the present situation of therapeutic drug monitoring (TDM) on cyclosporine A (CsA) application in renal transplant recipients. **Methods** The clinical data of the first postoperative month of 50 renal transplant cases admitted to our hospital during May 2000 to March 2005 were collected and retrospectively analyzed. **Results** Total 50 cases (male: female = 3:1) had accepted the trigeminy of CsA, prednisone and azamun. The average initial dose and average maintenance dose for the male were higher by 59.94 mg/d and 52.00 mg/d than that for the female ($P<0.01$). The CsA blood concentration in the destination range (250 to 400 μg/L) was reached in 44% patients (18 male, 4 female) after the initial administration. Totally 117 dose modulation was made in the male recipients including 106 down-regulation (90.60%) and 11 up-regulation (9.40%), while 34 dose modulation in the female recipients, 29 down-regulation (85.29%) and 5 up-regulation (14.71%). The first TDM was carried out in 10 d after renal transplant operation. Totally 147 TDM (106 by male, 41 by female) was made in this month. **Conclusion** The higher dosage of CsA was prevalent in the initial administration. TDM should be carried out as early as possible and the frequency of which should be increased properly.

Key words: renal transplantation; cyclosporine A; therapeutic drug monitoring; analysis of information

环孢素A(cyclosporine A,CsA)是用于预防器官移植排斥反应的一种重要免疫抑制剂,其血药浓度与疗效及毒性反应密切相关。由于CsA的生物利用度和药代动力学行为个体差异性大,即使服用相同剂量的CsA,不同患者的血药浓度也有较大差异[1],因此移植患者术后应用CsA期间,进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)尤为重要[2]。但长期以来,不同性别的肾移植受者应用CsA是否存在区别,甚少见研究报道。为了解TDM指导不同性别的肾移植受者应用CsA的情况,我们收集我院2000年5月以来的50例肾移植受者(男性37例,女性13例)的住院病案,对CsA的临床使用及血药浓度监测情况进行回顾性分析,以期为临床更好地应用CsA提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

50例患者均为我院2000年5月至2005年3月肾移植受者,其中男性37例,女性13例。收集并查阅其住院病历,对其

作者简介:夏培元(1963-),男,重庆市人,博士,教授,主要从事临床合理用药评价及细菌感染的防治方面的研究,发表论文40篇。电话:(023)68754463, E-mail: py_xia@yahoo.com.cn

收稿日期:2005-08-02;修回日期:2005-12-20

年龄、性别、原发疾病等一般情况以及住院1个月内的CsA初始剂量、TDM次数、剂量调整范围进行统计分析。

1.2 统计学处理

采用Excel 2003统计软件行双单侧 t 检验。

2 结果

2.1 患者一般情况

肾移植受者原发病均为尿毒症，共计50例（男性37例，女性13例），其平均年龄为（37.6±8.1）岁，其中21~30岁共10例（男性8例，女性2例），31~40岁共23例（男性17例，女性6例），41~50岁16例（男性11例，女性5例），51岁以上共1例，男性。

2.2 肾移植术后患者的治疗用药

50例患者均采用CsA、强的松、硫唑嘌呤三联免疫抑制治疗方案。术后第3天口服强的松80 mg，每隔2 d递减10~20 mg，直至30 mg剂量维持半年，半年或1年后改为15 mg/d，维持剂量10 mg/d；硫唑嘌呤于术前1 d口服200 mg，术后100 mg顿服，术后第3天改为口服50 mg/d维持用药；而CsA于术后第3天开始口服用药。

2.3 肾移植术后患者CsA的应用及剂量调整情况

在住院治疗的1个月内，第1~10天的用药剂量为350~675 mg/d，第11~20天的用药剂量为200~500 mg/d，第21~30天的用药剂量为175~375 mg/d。50例肾移植受者共进行151次剂量调整，调整剂量常以0~50 mg/d递减，部分患者由于个体情况在一定时间内剂量递增。从性别看，男性患者共117次，剂量下调106例次（90.60%），上调11例次（9.40%）；女性患者共调整34次，剂量下调29例次（85.29%），上调5例次（14.71%）。男性患者的平均初始剂量和维持剂量分别为（440.71+67.48）mg/d和（407.28+59.32）mg/d，较女性患者[（380.77+46.15）mg/d和（345.28+43.97）mg/d]分别高59.94 mg/d和52.00 mg/d，经统计学处理有显著性差异（$P<0.01$）。

2.4 术后第1个月CsA血药浓度监测情况

50例肾移植受者在CsA用药后的10 d内均开始进行血药浓度监测，第1个月内共进行147次CsA血药浓度监测，其中男性患者106次，女性患者41次。初始用药后血药浓度在250~400 μg/L目标范围的患者22例（男性18例，女性4例），占44%；低于目标浓度的18例，占36%；高于目标浓度的10例，占20%；每个患者平均每10天监测1次，见表1。

表1 用药第1个月血药浓度变化情况

性别	血药浓度范围（μg/L）	用药不同时间血药浓度监测次数			
		10 d	11~20	21~30 d	合计
男	<250	12	17	7	36
	250~400	18	14	25	57
	>400	6	4	3	13
女	<250	6	2	2	10
	250~400	4	6	8	18
	>400	4	5	4	13
合计		50	48	49	147

3 讨论

CsA的临床应用大大提高了器官移植成功率，但由于CsA在不同个体间的生物利用度和药代动力学参数存在较大差异[3]，在产生免疫抑制作用的同时，可因CsA浓度过高导致肝肾毒性或因浓度过低而发生排斥反应[4]。在用药第1个月内，为避免发生不良反应发生，血CsA谷值浓度应维持在250~400 μg/L[5,6]。因此在治疗过程中，监测CsA血药浓度并及时调整用药剂量是非常重要的。

本研究对2000年5月以来的50例肾移植受者CsA的临床使用及术后第1个月血浓度监测情况的回顾性分析结果显示，有44%的患者（男性18例，女性4例）初始用药后的血药浓度在目标范围，高于和低于目标浓度的分别为20%（男性6例，女性4例）和36%（男性12例，女性6例）。男性患者平均初始剂量和维持剂量分别较女性患者高59.94 mg/d和52.00 mg/d，经统计学处理有显著性差异（$P<0.01$）。从剂量调整看，男性患者共117次，剂量下调106例次（90.60%），上调11例次（9.40%）；女性患者共34次，剂量下调29例次（85.29%），上调5例次（14.71%），提示我院肾移植受者CsA的初始剂量普遍偏高。从进行TDM情况来看，50例肾移植受者第1次均在应用CsA后的10 d内进行，住院1个月共进行147次，其中男性患者进行106次，远多于女性患者的41次，考虑到本研究中肾移植受者男:女比例约为3:1，提示对男性患者的TDM次数可能偏少，而男性应用CsA的个体差异是否较女性明显，尚需累积样本数量进一步研究。

为达到目标血药浓度，用药剂量以每天0~50 mg的差值进行调整，可有效避免肝肾毒性或排斥反应的发生。值得注意的是，CsA血药浓度并非完全由用药剂量大小和个体差异决定，还与合并用药、肝功能、样本是否凝血和是否正确服药及检测方法等诸多因素相关[7]。同时还应认识到，针对具体的个体，即使在目标范围的血药浓度可能也需要结合临床表现作进一步调整。只要不发生排斥反应，CsA浓度应尽量控制在较低水平，这样既能达到满意的免疫抑制效果、减少CsA的不良反应，又能降低患者的医疗费用。目前临床上多将CsA与其他免疫抑制剂联合应用，因此为使其初始用药更加合理，将进行TDM的开始时间提前至用药后的3~5 d，并在早期阶段适当增加监测次数可能是必要的。

参考文献：

[1] CANAFAX D M. Minimizing cyclosporine concentration variability to opti-

mize transplant outcome [J]. Clin Transplant, 1995, 9(1): 1-13.
[2] KOVARIK J M, TEDESCO H, PASCUAL J, *et al*. Everolimus therapeutic concentration range defined from a prospective trial with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplantation [J]. Ther Drug Monit, 2004, 26(5): 499-505.
[3] YATSCOFF R W, COPELAND K R, FARACI C J. Abbott TDx monoclonal antibody assay evaluated for measuring cyclosporine in whole blood [J]. Clin Chem, 1990, 36 (11): 1969-1973.
[4] WANG P, MEUCCI V, SIMPSON E, *et al*. A monoclonal antibody fluorescent polarization immunoassay for cyclosporine [J]. Transplant Proc, 1990, 22(3): 1186-1188.
[5] 朱有华, 孟 钢, 闵志廉, 等. 肾移植受者环孢素A治疗窗浓度的临床研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19(2): 67-69.
[6] 高 洁, 李义鑫, 孙秀颖, 等. 肾移植术后环孢素A治疗窗浓度的临床研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(5): 292-293.
[7] 谢 森,陈云辉,唐礼功,等. 受者环孢素药动学特性与术后早期移植肾功能的关系[J]. 华南国防医学杂志, 2003, 17(4): 8-12.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2006)15-1623-01

个案与短篇

肺炎支原体肺炎患儿Th1、Th2细胞免疫功能变化分析

罗征秀[1],李 欣[2],刘恩梅[1],符 州[1] (重庆医科大学附属儿童医院:[1]呼吸内科,[2]仪器室,重庆 400014)

肺炎支原体肺炎的发病机制除与病原体的直接感染有关外,还与免疫功能失调相关。收集我院2003年1月至2005年1月31例肺炎支原体肺炎患儿及15例健康儿童进行外周血淋巴细胞亚群及辅助性T淋巴细胞亚群Th1、Th2细胞的检测,探讨肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能及其相互关系,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本组31例患者,男性17例,女性14例,年龄3~11岁,平均5.4岁。31例均表现为发热、咳嗽,肺部可闻及中细湿啰音,胸部X线片示肺门周围或一侧肺下野存在斑片状模糊密度增高影,血清肺炎支原体IgM抗体阳性,无其他病原感染的临床及实验室证据。对照组15例,均为健康儿童,其中男性6例,女性9例,年龄3~12岁,平均5.8岁。近2周内无呼吸道感染,无其他急、慢性疾病,无过敏性及与免疫密切相关的疾病。

1.2 方法

1.2.1 外周血淋巴细胞亚群的检测 采用B-D公司的FACS流式细胞仪收获细胞,用软件自动分析结果,分别得出$CD3^+$、$CD3^+CD4^+$、$CD3^+CD8^+$、$CD3^-CD19^+$、$CD3^-CD16^+CD56^+$细胞在外周血中的百分数及$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$细胞的比值。

1.2.2 Th1、Th2细胞百分率的检测 ①荧光抗体(BD PharMingen产品)主要有:Cy-Chrome标记的抗人CD4单克隆抗体、FITC(异硫氰酸荧光素)标记的抗人IFN-γ单克隆抗体、PE(藻红蛋白)标记的抗人IL-4单克隆抗体;Cy-Chrome及FITC标记的小鼠IgG1同型对照单克隆抗体、PE标记的大鼠IgG1同型对照单克隆抗体。②刺激剂:佛波醇酯(PMA)、离子霉素(Ionomycin)、溶血剂(FACSLysing,BD产品)、RPMI1640细胞培养基(Gibco产品)、胎牛血清(Gibco产品)等。③检测方法:参照试剂盒说明进行。

1.3 统计学处理

计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 11.0统计软件进行t检验。

2 结果

肺炎支原体肺炎患儿$CD3^+$细胞百分率较对照组低($P<0.05$);两组间$CD4^+$、$CD8^+$及$CD4^+/CD8^+$差异不显著。患儿外周血Th1细胞百分率、NK细胞百分率较对照组低($P<0.01$),两组Th2细胞百分率、B细胞百分率差异不显著(表1)。

表1 外周血T淋巴细胞与血淋巴细胞亚群检测结果($\bar{x}\pm s$,%)

组别	n	T淋巴细胞				血淋巴细胞				
		$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$	Th1细胞	Th2细胞	Th1/Th2比值	NK细胞	B细胞
肺炎支原体肺炎组	31	61.37±6.83	35.26±5.31	26.41±4.77	1.47±0.41	13.76±7.54	4.31±1.75	4.07±2.89	14.87±9.65	15.46±5.12
正常对照组	15	67.34±6.75	32.57±5.82	25.83±4.92	1.51±0.47	20.11±5.36	4.24±2.04	5.63±3.11	20.82±8.11	14.97±4.69
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	<0.01	>0.05

3 讨论

肺炎支原体是引起儿童非典型肺炎的主要病原之一。肺炎支原体感染宿主后,除可释放有毒的代谢产物(H_2O_2、NH_3等)损伤宿主细胞外,还可引起宿主细胞抗原结构发生改变,或由于宿主细胞存在着与其相同的糖脂类抗原而刺激B细胞产生自身抗体,导致病理性免疫反应[1]。

为探讨肺炎支原体感染对机体免疫功能的影响,本研究首先对T淋巴细胞亚群的分布进行了检测,结果显示:$CD3^+$T细

(下转1626页)

作者简介:罗征秀(1971-),女,四川省隆昌县人,硕士,主治医师,主要从事小儿喘息性疾病方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)63624074,E-mail:luozhengxiu816@163.com

收稿日期:2005-07-04;修回日期:2006-04-24