DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.06.037
第25卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 6
2003年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2003

文章编号:1000-5404(2003)06-0551-04

综述

环孢素A治疗药物监测的研究进展

Advances in the studies of therapeutic drug monitoring of cyclosporine A

陈 耿,董家鸿 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

1 概述

治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)是近20年来在医药学领域发展起来的一门新学科,其目的是采用现代分析测试技术,定量的测定生物样品中的药物及代谢物浓度,并利用药代动力学的原理和公式使给药方案个体化,以提高药物疗效,避免或减少毒副反应的发生,同时也为药物过量中毒的诊断和处理提供有价值的实验室数据。

由于环孢素A(Cyclosporine A, CsA)的血药浓度和其免疫抑制作用的强度相关,也和其毒副作用相关。CsA的毒性反应与器官移植排斥反应在临床表现上有相似之处,不易鉴别;同时由于CsA的治疗窗窄,体内过程存在较大的个体差异,因此,CsA的血药浓度监测具有重要意义,是在现有情况下,最大限度的优化CsA临床免疫抑制治疗最有效的手段之一[1,2]。这也使其成为目前国际器官移植领域研究的热点。

2 CsA治疗药物监测方法

长期以来,人们一直使用谷浓度(Trough level, C-0)来进行CsA的治疗药物监测。所谓谷浓度,是服药后最低的血药浓度,就CsA而言,是其在清晨服药前的全血浓度。从理论上说,此时的浓度应该是每次服药后最低的,因此只要保证C-0在有效的药物浓度以上,就不会发生排斥反应。基于这种观点,从CsA进入临床至今,世界上多数移植中心一直采用C-0作为治疗药物监测的方法。

近年来,随着对CsA药代动力学的深入研究,研究者们发现CsA的某些药代动力学参数直接与病人的预后相关。Kahan等[3]在服用山地明(Sandimmune)的病人中发现,CsA浓度的变异性直接关系到病人的预后。针对204名肾移植受体的回顾性研究表明,CsA浓度变异性高的病人慢性排斥反应的发生率也高。因此,作者得出结论:CsA暴露量过低与急性排斥反应的发生有关,而其变异性高与慢性排斥反应的发生率有关。

研究还显示,C-0并不是一个很好的临床预后的预测指标,其和急性排斥反应的发生率、移植物的丧失率并没有明显的相关性。相比之下,药物暴露量[用浓度-时间曲线下面积(Area under the concentration versus time curve, AUC)表示]与临床预后的相关性则高得多,是一个精确的预测指标[4~6]。

AUC监测需要频繁的采集血样,繁琐的操作和高额的费用限制了其临床应用。能不能减少采样次数和操作程序呢?研究者们对此做了大量的工作,如Cantarovich等[7]尝试测定早晨服药后6 h的CsA血药浓度,Johnston等[8]利用新的简化算法(Sparse-sampling algorithms)减少了采样的次数,希望以此替代AUC和C-0作为CsA治疗药物监测的常规方法。然而,由于山地明的吸收受诸多因素(如食物和胆汁)影响,生物利用度不稳定,从而导致其吸收模式和药代动力学参数具有较强的不可预测性,上述方法虽然在理论上有其优越性,但在临床应用中效果并不令人满意。

3 微乳化CsA—新山地明(Neoral)

传统的油剂CsA在吸收和生物利用度上的不稳定性,使得口服山地明的可靠性令人怀疑,尤其对术后早期的病人更是如此。人们开始寻找新的替代品。20世纪90年代中期,诺华(NOVARTIS)公司成功开发了微乳化CsA—新山地明(Neoral)。使得CsA的药代动力学特性有了质的飞跃。

Neoral是CsA的微型乳化预浓缩小颗粒。表面活化剂使亲脂成分与亲水成分恰到好处的平衡,促进亲脂分子肠内弥散,以确保其更好地吸收。与传统的山地明相比,Neoral在药代动力学上有较大改进,主要表现在以下几个方面。

3.1 血药浓度达峰时间(T_{max})缩短,峰浓度(C_{max})增高,浓度-时间曲线下面积(AUC)明显增加

Neoral的T_{max}约为1.5~2 h。在肾移植和风湿性关节炎病人中,Neoral的C_{max}比山地明高40%~106%,AUC高20%~40%。在术后28 d的首次肝移植病人中,Neoral的AUC和C_{max}分别比山地明高50%和90%。

3.2 血药浓度变异性小

在肾移植病人中,Neoral组的个体AUC变异系数(%CV)为9%~21%,而山地明组为19%~26%。同时病人间的血药浓度差异也较小。

3.3 生物利用率明显增加

这种增加在某些特殊的人群中,如黑人、吸收不良者和小孩中最为明显。

3.4 吸收受食物的影响较小

对55例稳定肾移植患者的研究显示,低脂肪饮食者山地明组和Neoral组CsA血药浓度无明显差异,高脂肪饮食者山地明组CsA血药浓度明显低于Neoral组。在病人服用Neoral前1.5 h给予高脂饮食(2 800 kJ, 45 g脂),AUC和C_{max}仅分别下降了13%和33%[22]。Rasmussen等[9]对此进行了系统的研究,实

作者简介:陈 耿(1976-),男,重庆市万州区人,博士生研究生,医师,主要从事肝脏移植、肝胆胰外科方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)65461073

收稿日期:2002-05-10;修回日期:2002-12-24

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

验组为25名初次接受肝移植的病人，对照组（n=50）术后头10 d使用抗胸腺球蛋白（ATG）、随后改为口服山地明。实验组在服药40 h内均达到了理想的谷浓度。从术后第1～2天、第2～2周，CsA的平均系统暴露量（AUC）有明显提高，病人内变异性较低。Neoral组（实验组）的急性排斥反应发生率为24%，而对照组为52%。另一组对300例肾移植患者应用Neoral的临床观察结论为[10]：服用山地明后改用Neoral，以1∶1的比例转换较安全，但长期观察和血药浓度的对照结果显示，Neoral剂量应逐渐减少9%～15%。

综上，Neoral显示有较山地明为佳的药代动力学特点，改进了药物的吸收，个体间及个体内的变异性低，C_{max}和AUC均较山地明高，且比较稳定。吸收预测性强，长期随访的病人进行治疗药物监测和药物剂量调整比较容易。

4 新山地明吸收曲线监测

4.1 简化算法和简化AUC

Neoral相对山地明更稳定、可预测性更强的药代动力学特性以及对临床预后的改善使得研究者们对TDM重新产生了兴趣。虽然Neoral在一定程度上增强了C-0与AUC的相关性，但显然C-0并不是一个可靠的预测病人临床预后的指标。大量的研究业已证实了这一点。相比之下，AUC监测似乎是一个更好的选择。

但全程AUC监测在实际应用中存在一个很大的问题，就是必须连续的12 h甚至24 h采血，这使得临床操作非常繁琐，并且费用也很惊人。由于采样点多，计算AUC也很复杂。因此，虽然全程AUC监测从理论上来说是很好的，但其可行性显然很差。

鉴于此，部分学者提出了“简化样品算法”（Sparse-sampling algorithms），利用该算法，可以在大幅度减少采样点的情况下较精确的计算出全程AUC的近似值。Johnston等[11]首先在山地明的监测中使用了该算法，他分别在肾移植病人服药后第3、5、8、10 h采血样，所得出的AUC的精确度高达99%。

进一步的研究也证实了简化算法的可靠性和可行性。Amante和Kahan等[12]在病人服药后2 h和6 h分别采血，将所得的简化AUC与12 h的全程AUC进行对比，结果发现在术后头两天，简化AUC与全程AUC之间有一定差异，但此后二者之间的差异就很小了。对儿童的研究更加证实了简化AUC监测的优越性[13]。在儿童肾移植受体中，时程为6 h的简化AUC不仅能够精确反映CsA的药物暴露量，而且还能够反映不同个体的CsA吸收及清除特点。

4.2 吸收曲线监测

大量研究表明，CsA血药浓度的变化主要发生在服药后头4 h。因此，AUC监测主要应集中在服药后头4 h内，对大多数病人来说，在服药4 h后采血是没有必要的。影响CsA个体药代动力学的因素很多，如药物的分布、代谢及清除等，但消化道吸收是最重要的因素。CsA的吸收期开始于服药后数分钟，约在服药后2 h达到峰浓度（C_{max}），此间其一直居于主导地位，尽管此时CsA在组织间的分布和母药的分解已经同时发生[14]。

NOF-9加拿大Neoral肾移植研究[15]证实了吸收期监测的可靠性。在该项研究中，1 097名肾移植受体被随机两组，分别接受Neoral和Sandimmune治疗约18个月。对部分病人进行了全程AUC监测（$AUC_{0\text{-}12}$）和服药后头4 h的简化AUC监测（$AUC_{0\text{-}4}$）。结果显示，$AUC_{0\text{-}4}$与$AUC_{0\text{-}12}$的相关性很高（r^2=0.94）。$AUC_{0\text{-}4}$还能精确的反映病人间和病人个体内的CsA浓度变异性。上述结果提示，$AUC_{0\text{-}4}$监测可以作为优化Neoral临床应用的工具。

随后由Halifax小组进行一项著名的研究也得出了类似的结论[16]。他们对156名肾移植受体术后90 d内的CsA血药浓度进行了C-0、$AUC_{0\text{-}4}$、$AUC_{0\text{-}12}$3种方式监测。结果显示C-0与$AUC_{0\text{-}12}$和$AUC_{0\text{-}4}$的相关性很差，并且无法预测是否会发生排斥反应。而$AUC_{0\text{-}4}$与临床事件的相关性高于$AUC_{0\text{-}12}$。$AUC_{0\text{-}4}$不仅能够精确预测急性排斥反应的发生率，还能预测急性肾毒性的发生情况。在该研究中，Halifax小组还提出了$AUC_{0\text{-}4}$的推荐目标范围：4 400～5 500 $ng\cdot h^{-1}\cdot ml^{-1}$。在该小组完成的另一项研究中，该目标范围的合理性得到了证实，44名初次肾移植病人中，$AUC_{0\text{-}4}$在4 400 $ng\cdot h^{-1}\cdot ml^{-1}$以上的病人在术后第3个月时均未发生急性排斥反应，$AUC_{0\text{-}4}$在5 500 $ng\cdot h^{-1}\cdot ml^{-1}$以下的病人均未表现出CsA的肾毒性。该研究还显示，术后第5天$AUC_{0\text{-}4}$是否达到目标范围对病人的预后甚为关键。达到目标范围的病人术后6个月的急性排斥反应发生率远远低于未达到目标范围的病人。

5 寻找单一的采样点——C_{max}和C-2

事实上，早在Johnston等[11]刚开始利用简化算法进行AUC监测时，他就提出可以考虑采用单一采样点来反映CsA的药物暴露量。但当时由于Neoral尚未开始临床应用，传统山地明的药代动力学极不稳定，故该提议并未引起足够的重视。

直到1998年Neoral广泛应用于临床后，Levy和Grant等[17,18]发现，除了AUC，CsA峰浓度（C_{max}）也是预测病人预后的极好指标，在188名服用Neoral的肝移植受体中，C_{max}大于1 200 ng/ml的病人急性排斥反应的发生率为34%，而C_{max}低于600 ng/ml的病人急性排斥反应的发生率则高达71%。

但不幸的是，C_{max}并不是一个可以实际监测到的指标，很多时候，C_{max}都是在多次采样测定后通过浓度-时间曲线推算出来的。研究者们不得不开始寻找别的单一采样点以代替C_{max}。Grant等[17]发现早晨服药后2 h的血药浓度（C-2）可以较好的反映C_{max}的变化，同时与AUC也有较好的相关性（γ^2=0.93）。随后进行的小样本临床试验发现，C-2在800～1 400 ng/ml时可以成功的降低CsA的毒副作用，并且在术后6个月时没有发生急性排斥反应。

为什么C_{max}和C-2可以在CsA暴露量之外成为一个独立的预测免疫抑制效果的监测指标呢？Halloran等[19]在分子水平上向我们揭示了其机制。如前所述，在受到抗原刺激后，T细胞内的钙离子浓度增加，使得钙神经蛋白（Calcineurin）与细胞核因子（NF-AT）相结合，钙神经蛋白-NF-AT复合体刺激T细胞核内基因扩增，进而导致T细胞活化和增殖。CsA就是通过抑制钙神经蛋白和细胞核因子的结合来发挥其免疫抑制作用的。

这种抑制能力的强弱取决于进入T细胞的CsA的浓度。在CsA的治疗浓度下，上述抑制是不完全的。但这种“不完全性”是必要的，因为较高的抑制水平虽然可以较好的防止排斥

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

反应的发生, 但也可能导致过度抑制和毒副作用。CsA 的治疗窗之所以这么窄, 也就是出于这种需要。体外实验亦证实, CsA 浓度与 T 细胞抑制水平直接相关, 血药浓度的变化可以迅速的反映到产生 IL-2 的活性 T 细胞抑制水平的变化上[20]。

可见, C-2 可以准确预测最大吸收变异产生的时期, 这个时期吸收的变异性最能够预测临床预后。同时, C-2 也代表钙神经蛋白受到最大抑制、机体免疫抑制最大和最稳定时期的 CsA 浓度。

6　新山地明 C-2 监测的临床评估

Neoral C-2 监测的优越性相继在越来越多的研究中被证实。在一项开放研究中, Levy 等[21] 对初次肝移植病人的 C-2 监测进行了评估。C-2 的目标浓度为 800～1 400 ng/ml(mFPIA 法)。采用 C-2 监测 6 个月后, 没有病人发生急性排斥反应, 而此前文献报道肝移植受体术后 6 个月内急性排斥反应的发生率高达 41%～67%。此外, 血肌酐亦没有超出传统的谷浓度监测所参照的范围。说明 C-2 监测是安全的。

Cantarovich 等[22] 首先将 C-2 监测用于成人心脏移植受体。他们将 30 例术后 1 年以上的成人心脏移植患者分为两组, 一组采用 C-0 测定来调整 Neoral 用量, 另一组采用 C-2, 随访时间约 7 个月, 结果显示 C-2 组的 Neoral 用量、血肌酐水平明显低于 C-0 组, 二者在排斥反应的发生率上无显著差异。作者因此认为利用 C-2 监测来调整 Neoral 的用量应该是安全和有效的。同年该作者又报道将该法用于肝移植。35 名成人肝移植患者被随机分为 3 组, 分别用 C-0、C-2 监测 Neoral 浓度, 浓度控制范围分别为 100～200、300～600、700～1 000 ng/ml(EMIT 法)。随访 7 个月后发现, 第 1 组(C-0)和第 3 组(C-2: 700～1 000 ng/ml)的血肌酐值均有明显的上升(2.1%, 16%), 而第 2 组(C-2: 300～600 ng/ml)却下降了 5.1%, 并且该组的 Neoral 用量也明显低于 1、3 两组[(2.6±1.3)$mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ vs (2.9±0.9)$mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$, (4.0±1.8)$mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$]。同时作者还发现, 即使在口服 Neoral 剂量及血药浓度差别如此之大的情况下, 3 组患者的钙神经素(Calcineurin)的抑制率并无明显差异。结论是 C-2 在 300～600 ng/ml 的范围内调整可以保证较低的口服 Neoral 剂量和较好临床效果。

此后, Cantarovich 等[23] 又在 114 名术后 1 年以上成人心脏移植患者中进行了自身前后对照研究, 随访时间为 2 年, 第 1 年采用 C-2 监测, 第 2 年采用 C-0 监测。结果显示, 在第 1 年结束时, Neoral 用量较实验前降低了 26%, 而在第 2 年结束时, Neoral 用量较第 1 年结束时上升了 24%。进一步证实 C2 测定可明显降低移植术后口服 Neoral 用量。

Levy 等[21] 进行了一项多中心、前瞻性、开放性随机对照实验。307 名初次肝移植病人被随机分为两组, C-0 组的目标浓度范围为 250～400 ng/ml, C-2 组为 850～1 400 ng/ml。随访时间为 3 个月。结果发现 C-2 组不仅急性排斥反应的发生率比 C-0 组低(23.6% vs 31.6%), 排斥反应的严重程度也比 C-0 组低得多。二者在安全性上并无明显差异。

2001 年诺华公司综合国外大量文献, 提出了 C-2 在服用 Neoral 的肝、肾移植受体中的建议浓度调整范围, 虽然不一定适用于我国肝移植受体, 但仍有一定的参考价值, 见表 1。

表 1　C-2 目标水平的推荐值(ng/ml)

术后时间(月)	肝移植	肾移植
0～6	1 000	1 700
6～12	800	1 200
＞12	600	—

肝移植的推荐值是 mFPIA 法的结果, 肾移植的推荐值是 mRIA 法的结果。推荐的 C-2 浓度范围为 ±20%

综上所述, 大量的临床研究表明, Neoral C-2 不仅仅比传统的 C-0 更为精确, 而且还能直接预测临床预后。C-2 监测是安全的、经济的和可行的。

7　小结

近年来 CsA 的治疗药物监测确实取得了显著进展。以 Neoral C-2 监测为代表的新的监测手段为临床上进一步优化 CsA 免疫抑制治疗提供了可靠的保证。尽管如此, 目前依然存在不少问题, 其中最突出的就是如何确定不同器官移植受体、不同人种的 C-2 目标浓度范围。在我国, 有关 CsA 治疗药物监测的研究也才刚起步。我们期望进行更广泛的、多中心的研究, 以早日解决上述问题。

关键词: 环孢素 A; 治疗药物监测
中图法分类号: R927; R979.5　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Kahan B D. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters[J]. Transplantation, 1985, 40(5): 457—476

[2] Kahan B D, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy[J]. Transplantation, 1988, 46(5): 631—644.

[3] Kahan B D, Welsh M, Schoenberg L, *et al*. Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic allograft rejection[J]. Transplantation, 1996, 62(2): 599—606

[4] Grevel J, Welsh M S, Kahan B D. Cyclosporine monitoring in renal transplantation: area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring[J]. Ther Drug Monit, 1989, 11(3): 246—248.

[5] Cantarovich M, Fitchett D, Latter D A. Cyclosporine trough levels, acute rejection, and renal dysfunction after heart transplantation[J]. Transplantation, 1995, 59(3): 444—447.

[6] Citterio F, Torricelli P, Serino F, *et al*. Low exposure to cyclosporine is a risk factor for the occurrence of chronic rejection after kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 1998, 30(5): 1688—1690.

[7] Cantarovich M, Latter D, Fitchett D. Comparison of cyclosporine monitoring with trough levels to levels obtained 6 hours after the morning dose in heart transplant patients: a prospective randomized study[J]. Transplant Proc, 1997, 29(1-2): 602—604

[8] Johnston A. In: Rashid A ed. New strategies for therapeutic drug monitoring of Neoral. Proceedings of a meeting of the First International Advisory Board meeting[M]. Vancouver. BC. November 1997. Oxford. England, Blackwell Science Ltd, 1998. 7.

[9] Rasmussen A, Hjortrup A, Hansen B, *et al*. Induction of immunosuppression by microemulsion cyclosporine in liver transplantation[J]. Transplantation, 1996, 62(7): 1031—1033

[10] Hariharan S, Johnson C P, Bresnahan B A, *et al*. Improved graft sur-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

vival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996[J]. N Engl J Med, 2000, 342(9): 605—612.
[11] Johnston A, David O J, Cooney G F. Pharmacokinetic validation of Neoral absorption profiling[J]. Transplant Proc, 2000, 32(Suppl 3A): S53—56.
[12] Amante A J, Kahan B D. Abbreviated AUC strategy for monitoring cyclosporine microemulsion therapy in the immediate posttransplant period[J]. Transplant Proc, 1996, 28(4): 2162—2163.
[13] Cooney G F, Lum B L, Meligeni J A, *et al*. Pharmacokinetics of a microemulsion formulation of cyclosporine in pediatric liver transplant recipients[J]. Transplant Proc, 1996, 28(4): 2270—2272.
[14] Belitsky P, Levy G A, Johnston A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness[J]. Transplant Proc, 2000, 32(Suppl 3A): S45—52.
[15] Keown P, Landsberg D, Halloran P, *et al*. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group[J]. Transplantation, 1996, 62(12): 1744—1752.
[16] Mahalati K, Belitsky P, Kiberd B A, *et al*. Absorption profiling-a novel method for monitoring Neoral in kidney transplantation that reduces rejection and nephrotoxicity[J]. Transplantation, 2000, 69(Suppl): S114.
[17] Grant D, Kneteman N, Tchervenkov J, *et al*. Peak cyclosporine levels (C_{max}) correlate with freedom from liver graft rejection. results of a prospective, randomized comparison of Neoral and sandimmune for liver transplantation (NOF-8)[J]. Transplantation, 1999, 67(8): 1133—1137.
[18] Levy G A, Lake J, Beauregard-Zollinger L, *et al*. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post-dose levels[J]. Transplantation, 2000, 69(Suppl): S387.
[19] Halloran P F, Helms L M, Kung L, *et al*. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine *in vivo*[J]. Transplantation, 1999, 68(9): 1356—1361.
[20] Sindhi R, LaVia M F, Paulling E, *et al*. Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipents receiving a cyclosporine+rapamycin regimen[J]. Transplantation, 2000, 69(3): 432—436.
[21] Levy G A, O'Grady C, Lilly L, *et al*. Conversion to C2 cyclosporine monitoring using Neoral immunosuppression in maintenance liver patients: improvement in renal function and hypertension[J]. Joint meeting of the AST/ASTS, May 2001, Chicago. Abstract 694.
[22] Cantarovich M, Besner J G, Barkun J S, *et al*. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant. 1998, 12(3): 243—249.
[23] Cantarovich M, Elstein E, de-Varennes B, *et al*. Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients[J]. Tranplantation, 1999, 68(12): 1839—1842.

(编辑 陈聪连)

(上接539页)

液量不祥。经29 h治疗病情无缓解,病儿仍呈昏迷状,遂转入我院治疗,转院前血糖22 mmol/L。入院查体:T 38.2 ℃,P 140次/min,R 38次/min,BP 110/70 mmHg,体重31 kg;意识呈浅昏迷状态,双侧瞳孔约0.5 cm,心律齐,心音低钝;心电图示窦性心动过速,ST-T改变;实验室检查:血糖1.05 mmol/L,血渗363 mmol/kg,尿渗492 mmol/kg,血钾2.53 mmol/L,血钠196.2 mmol/L;血气分析:pH 7.535、PCO_2 4.74 kPa、PO_2 14.5 kpa、HCO_3^- 30.1 mmol/L、TCO_2 31.2 mmol/L、ABF 7.3 mmol/L、SBF7.5 mmol/L、SBE30.1 mmol/L;SAT0.989;尿酮体(-)。肾功:尿素20.17 mmol/L,肌酐195.9 umol/L,尿酸570.3 μmol/L。诊断:①医源性非酮症高渗性昏迷;②低血糖;③代谢性碱中毒;④Ⅰ型糖尿病;⑤低钾、高钠、高氯血症;⑥急性肾功能衰竭。入院后立即给予10%葡萄糖100 ml静脉快速滴入,30 min血糖5.6 mmol/L,1.5 h血糖为19.2 mmol/L,用蒸馏水100 ml+5%葡萄糖盐水400 ml+10%氯化钾15 ml+胰岛素3 U的比例补液,按150 ml/h用输液泵匀速滴入,2 h查血电解质、血糖、血渗、尿酮等,以调节补液成分,7 h后病儿意识逐渐清醒,可少量进食后给予胃肠道补液,定时定量给予饮用水,每次约100 ml,胃肠道补液总量占总补液量的2/5[1]。总补液量约为3 000~4 000 ml,病儿经过9 d的住院治疗,各种检验指标恢复正常,好转出院。

2 讨论

该病儿在院外诊断为Ⅰ型糖尿病酮症酸中毒,29 h用胰岛素56 U,在转运过程中输胰岛素时没有用输液泵控制滴速,没有用快速血糖仪随时监测血糖等医源性因素,导致了低血糖、低钾;在基层医院具体补液量不祥,用5%碳酸氢钠250 ml,高渗性液体用量过大、过快,导致高氯、高钠,代谢性碱中毒、非酮症高渗血症等一系列变化,加重了病情。糖尿病酮症酸中毒时,纠正酸中毒的原则为,pH>7.2时,一般不需输入碳酸氢钠纠正酸中毒,而血pH<7.2时则需以碳酸氢钠纠正酸中毒,计算公式为:HCO_3^-的补充量=(15-所测HCO_3^-)×kg(体重)×0.6[1]。该病儿体重30 kg,5%碳酸氢钠补充量最大为90 ml/d,开始先给计算量的一半45 ml,并且在1~2 h内输入,然后再测血pH,仍小于7.2时才给余量,血pH值越低,纠正酸中毒的速度应越慢,一般碳酸氢钠的输液速度2 h内不超过2~3 mmol/kg。补碳酸氢钠必须用1.4%的等渗溶液,如碳酸氢钠过量可引起高钠血症和碱中毒。碳酸氢钠通过血脑屏障慢,而CO_2透过速度快,易发生碱中毒、低血钾及中枢神经系统的症状,清醒后可再昏迷[2]。本例患儿院外29 h补5%碳酸氢钠250 ml,补碱过量,因此引起了高钠血症和碱中毒。

我们从该病例的教训中认识到,对糖尿病酮症酸中毒患儿的抢救必须要在严格的监护下进行,慎重补碱,输胰岛素时用输液泵严格控制速度,随时监测血糖、尿糖、尿酮体、电介质及血气分析等,以调整胰岛素和补液量,及早发现异常情况,以防治非酮症高渗性昏迷的发生,减轻病儿的痛苦。

关键词:医源性;非酮症高渗性昏迷;糖尿病;儿童
中图法分类号:R725.871 文献标识码:B

参考文献:

[1] 吴 坚,邹大进,黄 勤. 两种补液方式治疗糖尿病高渗性综合征的疗效比较[J]. 中华内分泌杂志, 2001, 17(5): 324.
[2] 颜 纯. 小儿糖尿病酮症酸中毒的治疗[J]. 小儿急救医学杂志, 1999, 6(1): 2.

(编辑 薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net