DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.03.024

pH值显著降低，乳酸和丙酮酸显著增高（$P<0.05$），并出现两次酸性产物释放高峰。病理改变发现，骨骼肌损伤随缺血时间延长而加重，再灌流期的改变重于缺血期，以再灌流后12～48 h最显著。再灌流期的病理改变以肌组织充血，水肿，微血栓形成和大量白细胞浸润为主。损伤的程度与氧利用障碍明显相关。实验结果表明，肢体经历一段时间的缺血后，虽供血和供氧恢复，但组织细胞的缺血性损伤并未立即停止，反而继续加重，氧的摄取和利用障碍继续存在，糖酵解和肌糖元分解继续进行。因此，组织细胞缺血再灌流后，仍存在一定程度和一段时间的"继发性缺血"，其程度和持续时间与"原发性缺血"明显相关。尽力减轻和缩短"原发性缺血"时间和程度是减轻"继发性缺血"损伤的关键。并且传统的缺血时间概念（从缺血开始到恢复血供这段时间）未能完全反映组织细胞真正承受的缺血时间，对此应引起临床重视。我们认为缺血再灌流后，组织细胞未能有效地用氧是再灌流损伤的关键环结。这可能与微循环障碍所致的"非灌流"，组织细胞水肿增加了氧弥散距离和细胞本身的氧代谢障碍有关。因此搞清楚缺血再灌流后氧利用障碍继续存在的原因和机制，对于阻断和减轻缺血再灌流损伤，具有重要的临床意义。

关键词 肢/损伤；缺血再灌流损伤；血气分析

中图法分类号 R658.1

参考文献

1 Shah DM, Newll JC, Saba TM. Deffects in peripheral oxygen utilization following trauma. Arch Surg, 1981, 116(10): 1277

2 Stainsby WN, Brechue WF, O'Drobnak DM, et al. Effects of ischemic and hypoxic hypoxia on V_{O_2} and lactic acid output during tetanic contractions. J Appl Phsiol, 1990, 68(2): 574

3 King CE, Dodd ES, Cain SM. Muscle O_2 deficit during hypoxia and two levels of O_2 demand. J Appl Physiol, 1987, 62: 1384

（收稿：1993-11-04；修回：1994-03-18）

荧光偏振免疫分析法监测肾移植病人环孢素A血药浓度

黄永平 徐传福 周世文 黄林清 张诗平 （第三军医大学新桥医院临床药理基地）630037

环孢素A（Cyclosporin A，CsA）是肾移植病人术后常用的免疫抑制剂，由于该药治疗剂量和中毒剂量接近[1,2]，加之该药吸收、分布和消除的个体差异较大，监测其用药后的血药浓度，对指导临床医生合理用药和个体化用药具有重要的参考价值。本文就我院近年来89例肾移植手术患者的147份全血标本CsA浓度的测定情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 药品、仪器和试剂盒

CsA口服液为瑞士SANDOZ公司产品；全自动荧光偏振免疫分析仪（TDx）为美国雅培公司生产；药盒分别为TDx全血单克隆、多克隆试剂盒，美国ABBOTT公司产品。

1.2 观察对象和测定方法

89例患者，男性59例，女性30例，年龄最小者21岁，最大者54岁，平均37.67±8.87岁，体重54.69±5.34 kg。给药剂量为6～9 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，分早晚两次服用。用药期间测定患者肾功能；CsA测定参照药盒说明书。高特异性单克隆药盒（MAFPIA）测定98份血标本，用非特异性多克隆药盒（PAFPIA）测定49份（部分患者用药期间多次抽血监测），所测CsA血浓度均为稳态血药浓度谷值，取血时间为上午给药前30 min。对用药量为8 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$的28个样本全部用单克隆法测定。

1.3 统计学处理

全部数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，用t检验进行统计学处理，以$P<0.05$表示差异显著。

2 结果

2.1 标准曲线绘制

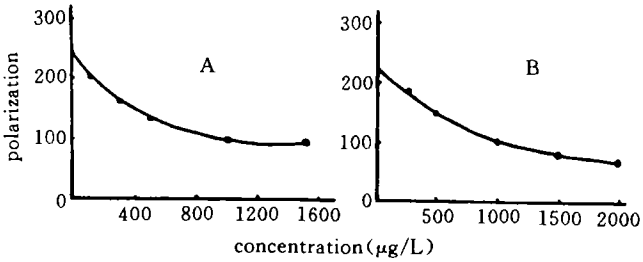
先将TDx按操作手册作温度、光路、吸量等校正，校正合格后分别用CsA单克隆和多克隆标准液（A-F）按操作手册提供的方法进行测试，结果见表1，标准曲线见附图，表1和附图均贮于仪器软件中。

表1 CsA标准液TDx测试结果（偏振值）

	编号（No.）					
	A	B	C	D	E	F
MAFPIA	243.66	199.24	164.10	132.38	106.89	94.02
PAFPIA	219.65	189.65	150.97	107.64	84.61	76.21

MAFPIA：特异性单克隆荧光偏振免疫法；
PAFPIA：非特异性多克隆荧光偏振免疫法

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



附图　CsA测试的标准曲线　(A:单克隆;B:多克隆)

2.2　质量控制

分别取CsA单克隆和多克隆质控品，依次测定其3种不同浓度的回收率，结果见表2。从表2中可看出，TDx测试值在合格浓度范围内，回收率平均分别为95.68%、106.74%。

在所有89例患者共147份样本(6～9 mg·kg^{-1}·d^{-1})中，用单克隆法测定的CsA平均浓度为286.29±133.05 μg/L(n=98)，多克隆法测定的平均浓度为461.49±266.27 μg/L(n=49)，后者显著高于前者(P<0.05)。在用量为8 mg·kg^{-1}·d^{-1}的患者中，无论肌酐(Creatinine，Cr)正常与否，术后15～60 d的血药浓度均明显高于术后近期(5～14 d)(P<0.05，P<0.01)；在5～14 d里，Cr>180 μmol/L和Cr<180 μmol/L的患者CsA浓度无明显差异(P>0.05)，而术后15～60 d Cr异常者的浓度明显高于Cr正常者(P<0.05)，见表3。

表2　CsA质控数据(μg/L)及要求范围

	MAFPIA			PAFPIA		
	质控物浓度	TDx测试值	质控物浓度范围	质控物浓度	TDx测试值	质控物浓度范围
L(低)	150	128.33	120～180	350	358.68	300～400
M(中)	400	407.25	340～460	1200	1275.66	1030～1370
H(高)	800	797.51	680～920	1700	1894.33	1460～1940

表3　尿肌酐正常、异常患者术后5～14，15～60 d的CsA(μg/L)浓度(用量8 mg·kg^{-1}·d^{-1};MAFPIA)

肌酐浓度(μmol/L)	术后时间(d)		P值
	5～14	15～60	
Cr>180(n=7)	265.78±111.56	460.57±184.62	P<0.05
Cr<180(n=21)	212.67±94.70	338.82±102.35	P<0.01
P值	P>0.05	P<0.05	

3　讨论

CsA在血中主要存在于红细胞中，白细胞中极少，血浆中游离的CsA亦很少[3]。在临床上病人服药后，其血药浓度在12 h内经过一个最高峰达到峰谷。为了使血药浓度维持在有效浓度范围内，监测血药浓度必须做到快速、准确。目前，监测CsA浓度的方法较多，如HPLC法、RIA法、ELISA法等，HPLC法技术复杂，费时，且费用昂贵；RIA法一个流程需要2 d，又需要一定的防护设备，所用药盒的使用期又受同位素半衰期的影响；ELISA法也需要较繁的预处理，所测为血浆CsA浓度，且RIA和ELISA均不能区分药物的代谢产物和原药，然而TDx样品不须处理可直接进行检测，结果重现性好，能快速、准确地测定CsA血药浓度。

本文结果显示，用MAFPIA所测CsA的浓度明显低于PAFPIA，与文献报道一致，其中PAFPIA受代谢产物的影响更大，这种干扰可达1%～110%[4]，因此不少作者认为[5,6]，MAFPIA法更具有特异性，其临床应用价值更大。

影响CsA血药浓度的因素较多，涉及吸收、分布、转化、排泄等方面，我们在对使用8 mg·kg^{-1}·d^{-1}的28例患者的CsA血药浓度观察中发现，无论肌酐正常与否，术后近期(5～14 d)CsA血药浓度无明显差别，而在较远期(15～60 d)，Cr异常者CsA血药浓度明显高于Cr正常者，可能由于肾功能减退影响了排泄，但以往的文献报道，CsA经尿排泄大约为6%[4]，这方面的问题值得进一步探讨。同时在观察中我们还发现，随着用药时间的延长，CsA有增高的趋势，国外亦有类似报道，其原因尚未阐明。我们还观察了用MAFPIA肝功异常与正常的CsA血药浓度，虽肝功异常者均数[369.25±92.67 μg/L(n=7)]大于肝功正常者[252.48±109.77 μg/L(n=67)]，然肝功异常者病例太少，统计学上无显著性差异。

综上所述，肾移植病人服用CsA后的血药浓度监测，对于指导临床医生安全用药和个体化用药具有重要的参考价值。用药期间同时测定肝、肾功能对观察药

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

物的毒副作用是十分必要的。

关键词 环孢霉素类/分析;肾/移植

中图法分类号 R979.5

参考文献

1 Foradori AC, Martinez L, Loveluck A, et al. Cyclosporine blood level measurements with mono-and polyclonal antibodes during clinical renal transplantation. Transplant Proc, 1989,21:1486

2 侯凡凡,李 宁,张 训,等.应用酶联免疫吸附法测定血浆环孢素浓度.中华器官移植杂志,1990,11(3):132

3 Kahan BD.薛竞存 译.环孢素的药效动力学及药物动力学.中华器官移植杂志,1990,11(3):126

4 Natterman U, Steimer W, Gokel JM, et al. Clinical evaluation and therapeutic range of cyclosporine A as monitored by FPIA in kidney transplantation. Transplant Proc,1990,22:1284

5 Sabater J, Querda C, Marcen R, et al. Comparative study of different methods for measuring blood cyclosporine A levels in kidney transplantation. Transplant Proc, 1990, 22:1720

6 Holt DW, Marsden JT, Johnston A, et al. Cyclosporine monitoring with ploYclonal and specific monoclonal antibodies during episodes of renal allograft dysfunction. Transplant Proc,1989,21:1482

(收稿:1993-10-26;修回:1994-03-03)

人工乳头间位空肠胆管十二指肠吻合术后胃酸分泌及胃泌素、生长抑素的变化

马宽生 钱光相* 何振平 王救川 (第三军医大学西南医院肝胆外科中心) 630038

为克服以往胆肠吻合术后肠内容物返流及继发性高胃酸分泌的缺点,本科自1982年11月起设计用一段游离空肠、远端做成人工乳头、近端空肠与胆管吻合、远端空肠的人工乳头置入十二指肠后吻合的新手术方法(artificial papilla interposed jejunum in cholangioduodenostomy,Inter-JCD)[1]。为探讨该术式对胃酸分泌的影响,我们检测了此手术后患者胃酸分泌的改变及血、胃液、胃窦部粘膜组织内胃泌素(gastrin,Gn)、生长抑素(somatostatin,SS)的变化,结果如下。

1 病例和方法

1.1 临床资料

本研究选择的15例病人中,术前均无黄疸、肝功能障碍、消化道溃疡及内分泌疾病,均是胆道良性疾病。分成两组,Ⅰ组7例,男2例、女5例,平均38.43(22~45)岁,此组术前及术后23~40 d行下述检查,平均术后检查时间为32.3 d;Ⅱ组8例,男2例、女6例,平均43.13(30~52)岁,此组为曾行Inter-JCD术的随访患者,随访时间平均为2.9(1~6.83)年。Ⅰ、Ⅱ组患者Inter-JCD术旷置空肠袢的长度为15~20 cm。所有病人检查前3 d停用一切对胃酸及消化道激素有影响的药物。

1.2 标本收集及实验室检测

1.2.1 胃液分析:用五肽胃泌素法检测。

1.2.2 胃液内Gn、SS标本的收集:按张学庸等[2]所示方法收集。

1.2.3 胃窦部粘膜组织标本的收集:按[2]所示方法进行。

1.2.4 血标本的收集:患者夜间禁食12 h后,在混合餐(水煮鸡蛋2个,肉包1两,稀米饭1两)前及餐后15、30及60 min抽取外周静脉血待测Gn、SS。

1.2.5 实验室检测:用放射免疫分析法检测血、胃液及胃窦部粘膜组织提取液中Gn及SS含量。Gn药盒购自北京原子能研究所,操作按该试剂说明书进行。SS的测定在上海第二军医大学神经生物学教研室放免实验室完成,试剂由该实验室提供,操作按该实验室建立的方法[1]进行。

1.3 数据处理

数据用均数±标准差表示($\bar{x} \pm s$),按未配对资料的t检验处理,$P<0.05$为差异显著。

2 结果

2.1 胃酸分泌量的变化

结果如图1所示。Inter-JCD术后及随访组患者基础胃酸分泌量(basic gastric acid output,BAO)比术前有所升高;但均无显著差异($P>0.05$);此术式术后及随访组最大胃酸分泌量(maximal gastric acid output,MAO)与术前相比虽略有升高,但差异也不显著($P>0.05$)。

* 现在上海市第二军医大学东方肝胆病医院

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