

## · 医院药学 ·

## 影响环孢素 A 血药浓度的因素分析

孙成春 郝俊文<sup>1</sup> 李香铁<sup>1</sup> 王景祥

(济南军区总医院药理科, 济南 250031)

**摘要** 应用荧光偏振免疫法(FPIA)测定25例尸肾移植后患者全血环孢素 A(CsA)浓度。结果合用酮康唑、西咪替丁后 CsA 血浓度增高2.21和1.68倍;肝功能异常患者 CsA 血浓度比正常组高 1.66倍。另外血中有凝血块也是影响原因之一。

**关键词** 环孢素 A 血药浓度

环孢素 A(Cyclosporine A, CsA)是一种高效免疫抑制剂,临床上广泛用于器官移植患者。由于该药的血液浓度与疗效及毒性密切相关,生物利用度个体差异较大(10~90%,平均32%),其血液浓度又受到许多因素的干扰而起变化,因此必须进行血药浓度监测。CsA 的血药浓度高低除与病人服药量的大小和个体差异等方面的原因外,还可能受其他因素的影响,本文就这些影响因素从以下几个方面来探讨。

## 1 材料与方法

25例住院或门诊复查患者,男18例,女7例,年龄22~55 a,平均 $35 \pm 10.5$  a。肾移植术前均进行血液透析,肝功能检查各项指标均正常。术后应用 CsA + Aza(硫唑嘌呤) + Pred(强的松)三联抗排斥,CsA 用量开始为  $8 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,以后一般每2 wk 减量  $1 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,至  $4 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$  维持,用药期间可根据血药浓度调整用量。首次测定CsA

浓度为用药后1 wk 左右,在下次给药前取血测定药物浓度(测定谷浓度),一般1 mo 左右复测 CsA 血浓度。50份肝素抗凝血取自本院25例肾移植术后的病人,用 FPIA 法测定 CsA 全血浓度。

CsA 口服液为瑞士 SANDOZ 公司产品,CsA 试剂盒,TDx 全自动荧光偏振免疫分析仪均为美国 ABBOTT 公司产品。

## 2 结果

### 2.1 合并用药对 CsA 血药浓度的影响

本组10例患者,因出现并发症而加用其他药物,用酮康唑  $0.2 \text{ g/d}$ ,一般应用1~2 mo,待感染控制后停药。用西咪替丁治疗上消化道出血, $1.2 \text{ g/d}$ ,一般用药时间为2 wk。上述合并用药后1 wk 左右取样测定 CsA 血浓度,结果均使 CsA 的血药浓度升高,与用药前相比有显著性差异( $P < 0.05$ ),根据血药浓度又相应地调整 CsA 用量,剂量降低后 CsA 浓度又降至正常范围。结果见表1。

表1 合并用药对 CsA 血药浓度的影响

| 合并用药 | 日剂量<br>(g) | 例数 | CsA 谷浓度值 (ng/ml)  |                     | 用药原因   |
|------|------------|----|-------------------|---------------------|--------|
|      |            |    | 用药前               | 用药后                 |        |
| 酮康唑  | 0.2        | 6  | $234.6 \pm 96.3$  | $519.2 \pm 203.9^*$ | 继发霉菌感染 |
| 西咪替丁 | 1.2        | 4  | $413.8 \pm 156.4$ | $698.5 \pm 112.1^*$ | 上消化道出血 |

\* $p < 0.05$

### 2.2 肝功能对 CsA 血药浓度的影响

本组15例患者,术前肝功能均正常( $\text{ALT} <$

$0.52 \mu\text{kat/L}$ ,总胆红素 $<17 \mu\text{mol/L}$ ),术后发生 CsA 肝中毒时间不一,而且有4例发生2次以上

1 本院泌尿外科

肝毒性, 肝功能检查总胆红素升高, 范围在20~44  $\mu\text{mol/L}$ , 平均为  $31.7 \pm 11.5 \mu\text{mol/L}$ , ALT 升高范围在0.6~2.4  $\mu\text{kat/L}$ , 平均为  $1.15 \pm 0.53 \mu\text{kat/L}$ , 在肝功能异常时如CsA不减量, 则CsA血药浓度比肝功能正常时明显升高, 结果见表2。

**表2 不同肝功能对CsA血药浓度的影响**

| 肝脏功能 | 例数 | CsA谷浓度<br>(ng/ml)   |
|------|----|---------------------|
| 正 常  | 15 | $429.1 \pm 186.5$   |
| 异 常  | 15 | $614.3 \pm 389.7^*$ |

\*  $P < 0.01$

### 3 讨论

影响CsA血药浓度的因素有多个方面, 除了与用药剂量大小及个体因素外, 还与合并用药、患者肝功能等因素有关。

酮康唑和西咪替丁均为肝药酶抑制剂, 可抑制细胞色素  $P_{450}$  酶的活性, 因此均可阻断CsA在肝内代谢, 使CsA的血浓度升高。本组应用酮康唑后CsA浓度增加了2.21倍, 与文献[1]报道一致。CsA主要在肝内代谢, 胆汁分流可使CsA吸收减少, 少量CsA通过胆汁排泄, 所以肝功能对CsA的吸收、代谢与排泄的几个环节均有作用, 其功能的好坏与CsA代谢与排泄及其代谢产物在体内蓄积有很大的关系<sup>[2,3]</sup>。国外有报道, 应用CsA后有49%的患者可出现肝功能异常; 国内报告<sup>[5]</sup>肾移植患者术后与CsA有关的肝功能损害发生率为36.5%, 随之会影响CsA的代谢与排泄, 易形成恶性循环, 使CsA血浓度升高, 此时应减少CsA用量, 加用护肝药物, 大部均能治愈, 使肝功恢复正常。

另外, 在采血时因各种原因造成血样中有部分凝血块, 在加样时未注意, 致使测定结果偏低, 近期重新采血无凝血, 测定血浓度又恢复正常, 前后两次差异值在105~265.5 ng/ml, 平均为  $155.8 \pm 64.68 \text{ ng/ml}$  ( $n = 5$ )。这种因素虽不多见, 但须加以注意。

用FPIA法测定CsA全血浓度, 方法快速, 专一, 灵敏, 可靠, 重现性好, 因此可以排除系统误差对CsA测定结果的影响。总之, 对每个监测的CsA浓度值应全面分析考虑, 便于及时调整CsA用量, 指导临床合理用药。

### 参 考 文 献

- 1 徐达, 范昱, 谢桐. 酮康唑对环孢素A血药浓度的影响. 中华器官移植杂志, 1993, 14(1):12.
- 2 Gary L. Lensmeyer, Donald A. Wiehe, et al. Distribution of cyclosporine A metabolites among plasma and cells in whole blood: effect of temperature, hematocrit, and metabolite concentration. Clin Chem, 1989, 35(1):56.
- 3 Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. Ther Drug Moint, 1991, 13(6):465.
- 4 Lohrer MJ, et al. Hepatobiliary complications of cyclosporine therapy following renal transplantation. Transp Proc, 1987, 19:1808.
- 5 常江平, 陈勇, 田普训. 肾移植术后环孢素A引起的肝中毒. 中华器官移植杂志, 1993, 14(3):119.

收稿日期: 1994-11-04

# **Analysis of the Factors that affect the concentration of Cyclosporine A in the Blood**

**Sun Cheng-chun, Hao Jun-wen, Li Xiang-tie, Wang Jing-xiang**

**(General Hospital of Jinan Military District, Jinan 250031)**

**Abstract** The concentration of cyclosporine A(CsA) in the blood were determined by FIPA in 30 renal transplanted patients. The results showed that the concentration of CsA increased 2.21 and 1.68 times when using ketoconazole and cimitidine together. The concentrations of CsA increased 1.66 times in the patients whose liver functions were abnormal. In addition, that the blood had congealed was also one of the reasons.

**Key words** Cyclosporine A

(on page 34)