

肾移植术后环孢素 A 血药浓度监测及其体内吸收评价

陈岚, 贺晴, 阮钧(无锡市人民医院, 江苏 无锡 214023)

摘要: 目的 探讨肾移植术后稳定患者口服微乳化环孢素 A(CsA-ME)的剂量与其血药浓度谷值(C_0)和给药后 2 h 的血药浓度(C_2)的关系及其随时间的变化趋势, 从而评价 CsA-ME 的体内吸收过程。方法 采用荧光免疫偏振法(FPIA)对 92 例肾移植患者术后不同时间内测定全血中环孢素 A 的 C_0 和 C_2 浓度, 并分别与每位患者每日每千克体重的用药剂量(ND)相比, 得出其相应的浓度(即 C_0/ND , C_2/ND)。计算 C_2/C_0 比值并对所得数据进行统计分析。结果 肾移植患者术后 1~3 个月内, C_0/ND 和 C_2/ND 均增加。 C_0/ND 从(43±15)增加到(56±20) (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹), C_2/ND 从(129±62)增加到(212±80) (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹), 表明药物的吸收逐渐增加。但术后 3~12 个月内, C_2/ND 维持原有水平, C_0/ND 则逐渐降低为 48±15 (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹), C_2/C_0 比值则从 4.5±1.9 逐渐增加至 5.2±2.3, 表明药物在体内的消除代谢逐渐增加。术后 3~12 个月内, C_2/ND 的个体间变异系数明显小于 C_0/ND 的个体间变异系数。结论 肾移植患者服用 CsA-ME 在术后 3~12 月内, 其环孢素 A 在体内的累积清除率逐渐增加, 表明术后一年内单纯用 C_0 作为监测指标已不能准确预测 CsA-ME 在体内的药物暴露总量, 应结合 C_2 监测对于提高个体化的治疗将更有临床意义。

关键词: 吸收; 血药浓度监测; 微乳化环孢素; 肾移植

中图分类号: R969.11; R979.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)05-0466-03

Cyclosporine Absorption Profiling and Therapeutic Drug Monitoring in Stable Renal Allograft Recipients

CHEN Lan, HE Qing, RUAN Jun(Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Therapeutic drug monitoring for cyclosporine microemulsion (CsA-ME) is often performed using trough levels (C_0) or levels at 2 h post-dose (C_2). This analysis assessed changes in C_0 and C_2 and their relationship to CsA-ME dose over one year post-transplant in renal transplant patients. **METHODS** All 92 post-transplant patients in whom C_0 and C_2 were available at month 1, 3, 6, 12 were measured by FPIA. Normalized dose (ND) of CsA-ME, defined as dose per kilogram body weight, was calculated, together with C_0/ND , C_2/ND and C_2/C_0 . **RESULTS** Both C_0/ND and C_2/ND increased between month 1 and 3: C_0/ND increased from 43±15 to 56±20 (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹) and C_2/ND increased from 129±62 to 212±80 (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹). Between month 3 and 12, C_2/ND remained stable but C_0/ND decreased to 48±15 (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹) while the C_2/C_0 ratio increased from 4.5±1.9 to 5.2±2.3, indicating an acceleration of drug elimination. The inter-individual coefficient of variation was higher for C_2/ND than for C_0/ND at month 3 and 12. **CONCLUSION** CsA-ME clearance accelerates between month 3 and 12 post-transplant, resulting in lower C_0 levels for a given exposure. As a consequence, C_0 monitoring may not progressively underestimate CsA-ME exposure during the first year post-transplant. C_2 monitoring contributes to improve individualized CsA-ME treatment beyond month 3.

KEY WORDS: absorption; therapeutic drug monitoring; cyclosporine microemulsion; renal transplantation

近年来,对广泛用于器官移植方面的高效免疫抑制剂的深入研究,逐步提高了临床治疗药物的监测水平,尤其对于肾移植患者术后微乳化环孢素 A(cyclosporine microemulsion, CsA-ME)血药浓度的监测,更是以 CsA-ME 在不同的个体间有合适的体内药物暴露总量为目的,以期达到个体化给药。据文献报道^[1-2],不同的肾移植患者在服用 CsA-ME 4 h 后,体内药物最大吸收量在个体间的变异性较大,即服药后 4 h 的药-时曲线下面积(AUC₀₋₄)不仅能反映出 CsA-ME 在体内的吸收总量,还能预测肾移植患者术后前 3 个月内发生急

性排斥反应的可能性。还有报道指出 C_2 与 AUC₀₋₄ 有良好的相关性^[3], C_0 则与其相关性较差,因此以 C_2 作为监测指标能准确反映体内药物的暴露总量,对预测急性排斥反应的发生有一定的敏感性。另有文献报道^[4-5],采用以 C_2 、 C_0 联合起来作为监测指标,更能准确评价微乳化环孢素 A 在体内的吸收过程。由于 C_2 代表着药物的吸收过程, C_0 代表着药物的代谢和消除过程,因此 C_2/C_0 比值也就更接近于反映 CsA-ME 在体内吸收的真实情况,但这个监测指标在临床上并没有得到广泛应用。

本研究目的是分析稳定肾移植患者术后 1 年

作者简介: 陈岚,女,硕士,副主任药师 Tel: (0510)85350347

E-mail: chenlan0510@163.com

内常规服用 CsA-ME 后体内药动学参数的变化趋势, 进而评价血药浓度监测指标 C_0 、 C_2 对不同患者每日每千克体质量服用 CsA-ME 剂量的敏感性和相关性, 以及对这些参数在个体间稳定性和个体内变异性的分析。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2003 年 1 月—2005 年 12 月, 因慢性肾功能不全、慢性肾衰引发尿毒症在本院施行原位同种异体肾移植术受者 92 例(男 54 名, 女 38 名), 年龄 21~65 岁。受者均为首次接受肾移植手术, 术后均采用常规三联免疫抑制方案: CsA-ME+麦考酚吗乙酯+糖皮质激素, 术后口服 CsA-ME 5~10 mg·kg⁻¹, 分 2 次服用, 疗程均超过 7 d。达到稳态浓度时, 开始监测血药浓度。采用单克隆抗体荧光偏振免疫法, 分别测定给药前(C_0)及给药后 2 h 的(C_2)全血环孢素浓度。

1.2 仪器与试剂

荧光偏振免疫分析仪(TD_xFL_x, 美国 ABBOTT 公司); 离心机(美国 ABBOTT 公司)。TDx CsA 质控试剂盒, TDx CsA 标准曲线试剂盒, TDx CsA 药品试剂盒, TDx 缓冲液, 试剂均为美国 ABBOTT 公司生产。

1.3 随访时间与数据采集

对 92 例受者在术后 1, 3, 6, 12 个月时访视, 同时测定环孢素的峰、谷浓度, 患者体重以及询问服用环孢素的剂量。计算每位患者不同时间的体质量校正后剂量(即 ND, mg·kg⁻¹·d⁻¹), 剂量校正下血药浓度[即 C_0 /ND, C_2 /ND, (ng·mL⁻¹)/(mg·kg⁻¹·d⁻¹)], 以及峰、谷浓度的比值(即 C_2 / C_0)。最后计算出 C_0 /ND 和 C_2 /ND 在个体间、个体内的变异系数(CV)。

1.4 数据处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并采用 SPASS 10.0 软件进行统计学分析。采用配对 t 检验进行组内差异比较, Fisher 精确 t 检验进行组间差异的比较。

表 1 肾移植患者术后 1, 3, 6, 12 个月的临床药动学参数($n=80$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters at month 1, 3, 6, 12($n=80$)

时间	ND/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	C_0 / ng·mL ⁻¹	C_2 / ng·mL ⁻¹	C_0 /ND (ng·mL ⁻¹)/ (mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CV for C_0 /ND/%	C_2 /ND (ng·mL ⁻¹)/ (mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CV for C_2 /ND/%	C_2 / C_0
1 个月	7.5±3.5	331.68±142.48	954.91±302.13	43±15	43	129±62	32	3.4±3.1
3 个月	4.4±1.4 ¹⁾	242.19± 94.02 ¹⁾	922.71±260.01 ¹⁾	56±20 ¹⁾	38	212±80 ¹⁾	28	4.5±1.9 ¹⁾
6 个月	3.6±1.2 ²⁾	193.81± 70.18 ²⁾	789.79±211.07 ²⁾	55±18	36	218±78	26	4.7±2.6
12 个月	3.0±1.1 ²⁾	147.44± 40.93 ³⁾	663.12±145.20 ³⁾	48±15 ²⁾	27	220±76	22	5.2±2.3 ²⁾

注: ND—环孢素 A 的标准化剂量; CV—变异系数; 与 1 个月相比, ¹⁾ $P<0.01$, 与 3 个月相比, ²⁾ $P<0.01$, 与 6 个月相比, ³⁾ $P<0.01$

Note: ND—normalized dose of CsA-ME; CV—coefficient of variation; compared with month 1, ¹⁾ $P<0.01$, compared with month 3, ²⁾ $P<0.01$, compared with month 6, ³⁾ $P<0.01$

2 结果

2.1 未校正剂量的 C_0 、 C_2 浓度随术后时间的变化

有 80 例肾移植患者完成术后 1 年内所有数据的采集, 共测定环孢素 A C_0 、 C_2 浓度各 500 次。随着术后时间的延长, 靶目标浓度范围的降低, CsA-ME 的服药剂量与 C_0 、 C_2 浓度都有显著的降低趋势。研究表明术后 1 年内, 随着服药剂量的降低, C_0 的降低幅度远大于 C_2 的, 即 C_0 从 331.68 降低到 147.44 ng·mL⁻¹, 约降低 56%; C_2 从 954.91 降低到 663.12 ng·mL⁻¹, 约降低 31%。结果见图 1。

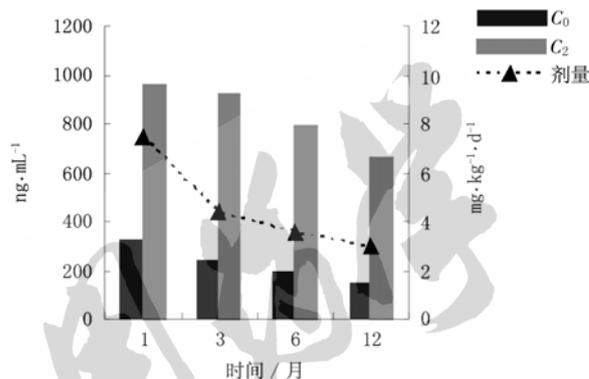


图 1 肾移植患者术后 1, 3, 6, 12 个月的服药剂量均值与 C_0 、 C_2 浓度均值($n=80$)

Fig 1 Means of CsA-ME dose, mean C_2 and mean C_0 levels at month 1, 3, 6, 12($n=80$)

2.2 剂量校正后的 C_0 、 C_2 浓度随术后时间的变化

长期服用 CsA-ME, 其体内药物浓度 C_0 、 C_2 水平与服药剂量之间的关系可通过 C_0 /ND, C_2 /ND 数值来表达。在术后 1~3 个月内, C_0 /ND 和 C_2 /ND 数值均显著增加, 且 C_2 /ND 的增加幅度远大于 C_0 /ND(分别增加约 64%、30%)。但术后 3~12 个月时, C_2 /ND 浓度则维持着相对稳定(即 C_2 /ND 浓度变异系数的 SD 为 3%), C_0 /ND 浓度则降低显著, 源于 C_0 的显著降低和 C_2 / C_0 比率的升高, 表明药物的消除较术后早期逐渐增加。且术后 3~12 个月内, C_2 /ND 的个体间变异系数明显小于 C_0 /ND 的个体间变异系数。结果见表 1。

3 讨论

在肾移植术后 3~12 月内, CsA-ME C_2 浓度的逐渐降低与服药剂量的降低之比是相对比较稳定的, 但 C_0 浓度的降低相比于服药剂量的降低则较为显著, 因此 C_0/ND 浓度平均降低 14%, C_2/ND 浓度则相对不变, 说明 CsA-ME 在体内的消除代谢加快, 故肾移植患者术后 12 月时以 C_0 为监测指标则不能真实反映 CsA-ME 在体内的暴露总量, 也就是说术后 12 个月 CsA-ME 在体内的暴露总量有可能要大于术后 3 个月的暴露总量。据文献报道^[6-7], 这主要源于代谢环孢素 A 的细胞色素 P450 3A4 成分的增加。P450 3A4 是决定环孢素 A 体内代谢速率最主要的因素之一, 尤其对于肾移植术后 1 周时间内开始服用钙调磷酸酶类免疫抑制剂的患者。当服用环孢素 A 一段时间后, 肠内 CYP 3A4 对环孢素清除速率显著增加, 因此在术后 3~12 个月时间里, C_0/ND 有下降趋势。

在研究中还发现先前一直用 C_0 作为监测指标的患者, 有一半以上其 C_2 值均高于靶目标水平, 降低环孢素剂量的同时体内血肌酐水平也得到降低。因此对肾移植后稳定患者采用 C_2 作为监测指标可预测出环孢素 A 体内药物暴露量, 尤其是 C_2 水平在 $700\sim 800\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上时。在术后 3~12 个月期间, 剂量校正后 C_2 浓度的变异性远小于 C_0 , 更提示以 C_2 作为监测指标较为合理。

总之, 研究结果表明在肾移植术后 1~3 个月内

CsA-ME 在体内吸收是增加的, 3~12 个月时 CsA-ME 的代谢和消除是增加的, 故一直用 C_0 监测则会渐渐低估 CsA-ME 的暴露总量。所以本研究对肾移植术后 3 个月和 1 年以上的患者均采用 C_2 作为监测指标则可优化 CsA-ME 的个体化给药水平。

REFERENCES

- [1] VINCENTI F, MENDEZ R, CURTIS J. A multicenter, prospective study of C_2 -monitored cyclosporine microemulsion in a U.S. population of de novo renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2005, 80(7): 910-916.
- [2] JOHN U, ULLRICH S, ROSKOS M, et al. Two-hour postdose concentration: a reliable marker for cyclosporine exposure in adolescents with stable renal transplants [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(3): 1608-1611.
- [3] CITTERIO F, SCATÀ MC, ROMAGNOLI J, et al. Results of a three-year prospective study of C_2 monitoring in long-term renal transplant recipients receiving cyclosporine microemulsion [J]. *Transplantation*, 2005, 79(7): 802-806.
- [4] FERRARESSO M, CITTERIO F, GHIO L, et al. C_2 is an age-independent parameter for optimal cyclosporine exposure in long-term kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(9): 2656-2658.
- [5] DI PAOLO S, TEUTONICO A, INFANTE B, et al. Experience with cyclosporine: approaching the therapeutic window for C_2 levels in maintenance kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(2): 434-436.
- [6] MARCÉN R, VILLAFRUELA J J, PASCUAL J. Clinical outcomes and C_2 cyclosporin monitoring in maintenance renal transplant recipients: 1 year follow-up study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(4): 803-810.
- [7] LEMAHIEU WP, MAES BD, VERBEKE K, et al. Alteration of CYP3A4 and P-glycoprotein *in vivo* with time in renal graft recipients [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(2): 433-440.

收稿日期: 2009-07-21