

• 药物与临床 •

环孢素 A 的临床应用进展及其血药浓度监测

李 萍 胡晋红(第二军医大学附属长海医院药学部 上海 200433)

摘要 环孢素 A (CsA) 不但是器官移植后的常用药物,而且也逐渐试用于其它疾病的治疗,如某些血液病、皮肤病、肾脏病、类风湿关节炎等疾病的治疗。CsA 的药动学过程易受多种因素的影响,常规进行治疗药物监测是 CsA 治疗的一个重要方面。血中的 CsA 主要分布在红细胞(约 60%)和血浆,两者间的分配比受温度等多种因素的影响,因此,推荐测定全血药物浓度。

关键词 环孢素 A; 临床应用; 血药浓度监测; 药物相互作用; 不良反应

环孢素 A (cyclosporin A, CsA) 是 1972 年从真菌(*Tolypocladium Inflatum* Gams) 中提取出来的一种亲脂性环形肽,1976 年发现其具有免疫抑制作用,1978 年开始用于肾移植病人。目前, CsA 不但是器官移植后的常用药物,而且也逐渐试用于其它疾病的治疗。现将 CsA 的临床应用进展及其血药浓度监测综述如下。

1 药代动力学

CsA 口服吸收慢而不完全,达峰时 1~ 6h,血中消除半衰期变异大,平均约 19h, CsA 为脂溶性化合物,胆汁排泄是影响吸收的重要因素。肝病或肝移植后早期胆汁缺乏,可明显降低 CsA 的吸收,改善肝移植接受者的肝功能和胆汁分泌后,应酌情减少用药剂量^[1]。

CsA 体内分布广泛,平均 V_d 为 3.5L/kg。脂肪和肝脏浓度最高。CsA 主要由肝及小肠的 P-450 催化代谢,现已分离出 30 多种代谢产物^[2],代谢产物的免疫抑制和肾毒性作用尚存在争议。代谢产物主要由胆汁排泄,只有小于 1% 原形药物从尿和胆汁排除。因此肾功能及腹透或血透对 CsA 清除影响不大。若肾衰时血浆结合蛋白减少,游离药物增加,清除率可提高。另外, CsA 代谢清除率与年龄有关。小儿清除快,其用药量高于成人(按公斤体重计算)^[3]。

2 药物的相互作用

CsA 的代谢有易受其它药物的影响。因此,全面了解药物相互作用,是 CsA 合理用药

的重要一环。有些药物可使 CsA 血药升高,有些则相反;某些药物还可增加 CsA 的肾毒性(表 1)^[4,5]。

表 1 CsA 与其它药物的相互作用

影响 CsA 血药浓度变化的药物		增加肾毒性的药物
增加	降低	
酮哌 咪唑	苯妥因	两性霉素 B
红霉素	苯巴比妥	氨基糖甙类
交沙霉素	氨甲酰氮	丙氟哌酸
快诺酮	甲基强的松龙	甲氧苄氨嘧啶
炔羟雄烯唑	安乃近	复方新诺明
维拉帕米	蔡夫西林	苯丙氨酸氮芥
硫氮 酮	氟氯青霉素	秋水仙碱
硝吡胺甲酯	利福平	无环鸟苷
苯丙酰心安	甲氧苄氨嘧啶	非类固醇消炎药
多西环素	磺胺二甲嘧啶	FK 506
咪噻米		
甲氧氯普胺		
西咪替丁		

CsA 与钙通道阻滞剂由肝脏同一种酶代谢,因此钙通道阻滞剂(如硝苯吡啶、硫氮 酮等)可使 CsA 血浓度升高。不仅如此,钙通道阻滞剂可改善肾血液动力学,降低血肌酐。硝苯吡啶对肾血流的改善较其它药物好,是目前肾移植后的常用药物。值得注意的是,硝苯吡啶可加重 CsA 牙龈增生的副作用。

3 临床应用

CsA 有 3 种剂型,胶囊、口服液和注射剂。山地明(sandimmun)为口服胶囊,每粒 25mg 或

100mg。赛斯平(CYSPIN)为口服液,100mg/ml,每瓶50ml或30ml。注射剂每支250mg/5ml。新山地明(sandimmun neoral)采用微乳配方,附加剂有表面活性剂、脂溶性和水溶性溶剂等。由于这些附加剂作用不同,可使CsA很快在肠道分散,减少吸收差异,提高生物利用度^[6]。

3.1 器官移植

机体的排斥反应和移植物抗宿主病(GVHD)是影响器官移植成功的主要障碍。近年临床实践证明,CsA对减少肾、心、肝、肺、骨髓等同种异体移植排斥反应皆有疗效,与小剂量激素联合应用,可大大降低移植物急性排斥反应。特别有意义的是,为抗排斥反应而用大剂量激素所致的感染,也随之大大减少,从而提高了移植物的远期功能率和病人的存活率。

目前肾脏移植是CsA应用最普遍,最成熟的领域。肾移植患者应用CsA有多种治疗方案,但三联法最为常用。三联法是CsA一强的松一硫唑嘌呤三药合用,从而减少CsA用量,降低其肝、肾毒性。术后早期,CsA有效治疗浓度为450ng/ml,中毒浓度为698ng/ml。后期,有效治疗浓度为150ng/ml,中毒浓度为363ng/ml。中毒浓度与有效浓度之比,早期为1.55倍,后期为2.42倍。在肾移植的各个时期都不可忽视CsA血药浓度监测。监测的目的,早期以预防排斥反应为主,后期则以预防中毒为主^[7]。

移植物抗宿主反应(GVHD)是骨髓移植(BMT)失败并造成死亡的主要原因。CsA对治疗急慢性GVHD均有效。Hunter^[8]等用小剂量CsA与氨甲喋呤合用,预防和治理因白血病而进行同种异体BMT患者的急性GVHD,取得较好效果。CsA剂量约为常量的60%,血药浓度维持在90~205ng/ml范围内。

另外,CsA还用于心脏、肝脏等多种器官移植术后,Sakornpant等^[9]报道,心脏术后第1个月,CsA控制在300ng/ml左右,以后在200ng/ml左右。

3.2 自身免疫性疾病

先天性和获得性单纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)在肾上腺皮质激素治疗无效后,改用CsA或并用强的松治疗3mo皆有一定的疗效,但获得性疗效比先天性稍好。CsA起始剂量为5~15mg/(kg·d),每周增加2mg/(kg·d),至取得血液学改善。若并用强的松治疗,生效后可将强的松逐渐减量或停用。由于多数病人CsA减量或停药后复发,所以在撤减CsA时采用间断有效量维持或定期巩固强化方法,即5mg/(kg·d),每周用3d或每月用药10d,停药20d,不采用传统减法或长期小剂量维持^[10]。CsA还可用于慢性再生障碍性贫血(CAA)和重型再生障碍性贫血(SAA)的治疗。原发性和继发性血小板减少性紫癜常规治疗无效时,改用CsA可有一定疗效。普通型原发性自身免疫性贫血患者糖皮质激素仍为首选,难治型患者,CsA疗效肯定,且不良反应轻^[8,11]。

CsA治疗类固醇敏感的微小病变型肾病综合征(MCNS)有效,但对局灶性阶段肾小球硬化(FSGS)疗效较差。目前不主张将CsA作为治疗MCNS的首选药物,仅在类固醇依赖或有类固醇中毒反应的病例中作替代药物。一般口服给药,儿童开始剂量为100~150mg/(m²·d)或5~17mg/(kg·d);成人3~8mg/(kg·d),使血药浓度维持在200~500ng/ml。疗程:儿童2~8mo;成人3~30mo。有效率可达85%^[12]。

有报道类风湿性关节炎患者,口服小剂量CsA2.5mg/(kg·d),分两次给予,以后逐渐加量至3.8mg/(kg·d),疗程6mo。用药第3mo开始显效,后3mo中疗效逐渐增强。6mo后平均有效率达95%。长期小剂量口服给药既可减少肝脏毒性,也可降低复发率^[12]。

21例严重的慢性大斑丘疹寻常性银屑病病患者,经中长短波紫外线照射和氨甲喋呤口服治疗无效,改用CsA14mg/(kg·d)口服,1wk后81%患者及4wk后95%患者的症状得到明显改善或完全消失^[13]。皮质激素治疗无效的口腔扁平苔癣患者改用CsA也有一定的疗效^[14]。

小剂量的CsA(5mg/kg·d)对治疗慢性活动性Crohn氏病疗效较好,特别是对应用激素、

6- 巯基嘌呤等无效的患者, 可考虑 CsA 治疗, CsA 的近期效果优于常规疗法, 但远期效果无显著差异^[15]。

3.3 治疗溃疡性结肠炎

8 例难治性溃疡性结肠炎患者, 用 CsA 250mg, 山梨醇 5.5mg, 羧甲基纤维素钠 600mg 溶于无菌蒸馏水 100ml 中, 保留灌肠, 每晚一次, 2wk 后, 经乙状结肠镜检查, 治愈、显著好转和好转各 2 例^[16]。

6 例儿童溃疡性结肠炎患者, 口服 CsA, 起始剂量 4mg/(kg·d), 血药浓度为 150~300ng/ml, 数月后患者症状明显好转, 部分患者直肠组织学检查恢复正常^[17]。

4 治疗药物监测

CsA 治疗指数低, 不同个体及同一个体不同疾病状态, 生物利用度和代谢有所不同, 所以进行体内药物监测是 CsA 治疗的一个重要方面。我们既可以测定 CsA 的全血浓度, 也可以测定血浆浓度。血中的 CsA 主要存在于红细胞和血浆, 约 60% 与细胞结合, 该结合率受温度、细胞压积、药物浓度及孵育时间等因素的影响。其中温度是影响 CsA 在红细胞与血浆之间分配的重要因素。当温度从 37℃ 下降至 21℃ 时, 约 50% CsA 从血浆扩散至红细胞与血红蛋白结合, 但此过程是可逆的, 37℃ 放置 2h 可重新达到平衡^[18]。如测定全血浓度, 可以避免以上因素的影响。因此, 一般推荐测定全血浓度。血药浓度监测不仅可充分预防移植器官的排斥反应, 而且可以预防和减少不良反应。肝功能正常者, 剂量调整 2~3d 后可获得新的稳态血浓度, 此时测定血药浓度比较适宜。采血时间要相对固定, 提高测定的可比性。如结果异常, 应考虑以下因素的影响: 病人是否遵医嘱; 合并用药情况; 肝功能的变化; 血浆蛋白是否降低; 药物是否与食物同服; 取血时间是否有变等等。

CsA 的测定方法有多种, 如高效液相色谱法(HPLC)、放射免疫法(RIA)、荧光偏振免疫法(FPIA)等。根据抗体的特异性, 又可分为单抗和多抗法。单抗法只测定原形药物; 多抗法

测定原形药物及代谢产物的总和。美国雅培公司生产的 TDx 自动分析仪, 采用 FPIA 原理, 重现性好, 省时省力, 信息反馈快, 是临床常采用的方法。HPLC 也可测定 CsA 的原形药物及代谢产物。与前者比, 操作复杂, 需要时间长, 信息反馈慢。不同方法测定的结果有一定的差异。FPIA 法测定值比 HPLC 法和 RIA 法高^[19]。

CsA 治疗药物浓度的范围受多种因素的影响, 如检测方法、器官移植的类型, 手术后时间等, 各移植中心的标准也稍有不同。合并用药时, 治疗药物浓度降低。器官移植后, 开始所需治疗浓度高, 以后逐渐降低, 待病情平稳后, 治疗浓度保持在一定的范围。值得注意的是, 为了预测治疗作用, 一般测定谷浓度。但峰浓度可较好地预测不良反应, 两者皆不可忽视。

5 不良反应

CsA 最常见的不良反应为多毛, 震颤, 胃肠不适, 牙龈增生, 肝肾损害等。肾毒性主要表现为血清肌酐升高, 其血药浓度呈两种不同类型: 一种为原形 CsA 增高, 一种为代谢产物增高, 而原形 CsA 在正常范围^[20]。CsA 还可导致高钾血症型肾小管酸中毒, 其发生可能与低肾素血症和醛固酮不足有关^[21]。有研究报道, 长期给予 CsA 可引起肾上腺皮质功能低下^[22]。一次回顾性调查表明, 136 名肾移植后又接受 CsA 治疗的病人中, 6 人的同种移植肾出现动脉血栓。移植肾有多条动脉, 可能易发生 CsA 诱发的肾动脉炎^[23]。肾移植术后长期服用 CsA, 有患淋巴瘤的报道^[24]。

参考文献

- 1 Wu C- Y, Benet LZ, Hebert MF, et al. Differentiation of absorption, first pass gut and hepatic metabolism in man: Studies with cyclosporin. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58: 492
- 2 Christians U, Sewing KF. Cyclosporin metabolism in transplant patients. *Pharmacol Ther*, 1993, 57: 291
- 3 Burckart G, Starzl T, Williams L, et al. Cyclosporin monitoring and pharmacokinetics in pediatric liver transplant patients. *Transpl Proc*, 1985, 17: 1172
- 4 薛 钟, 巢志复, 车文骏等. 恬尔心对肾移植受者环孢素 A 血浓度的影响. *苏州医学院学报*, 1998, 18: 395
- 5 Azanza J, Catalan M, Alvarez P, et al. Possible interaction be-

- tween cyclosporin and josamycin. *J Heart Transpl*, 1990, 9(3 pt 1): 265
- 6 Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. Sandimmune Neoral pharmacokinetics; impact of the new oral formulation. *Transpl Proc*, 1995, 27: 1434
- 7 石杰, 于宝东, 初晓等. 环孢素 A 谷浓度与肾移植术后效果之回顾分析. *中国药理学杂志*, 1998, 33(5): 297
- 8 Hunter AE, Bessel EM, Russell NH. Effective prevention of acute AVHK following allogeneic BMT with low leukaemic relapse using methotrexate and therapeutically monitored level of cyclosporin A. *Bone Marrow Transpl*, 1992, 10: 431
- 9 Sakompant P, Athapaisalsauadees S, Thanami S, et al. Survival and intermediate-term effect of cyclosporin-treated heart transplantation. *Transpl Proc*, 1992, 24(5): 2013
- 10 周柱. 环孢素 A 在血液病领域中的应用. *新药与临床*, 1993, 12(1): 33
- 11 谢晓恬, 应大明, 王耀平等. 环孢素 A 治疗小儿再生障碍性贫血. *中华血液学杂志*, 1991, 12: 288
- 12 李学超. 环孢素 A 的临床应用. *中国医院药学杂志*, 1992, 12(2): 63
- 13 高斌. 环孢素 A 治疗银屑病进展. *中国实验临床免疫学杂志*, 1990, 2(2): 44
- 14 黄东辉. 口腔扁平苔癣. *国外医学皮肤性病学分册*, 1995, 21: 270
- 15 Labo AJ, July LD, Axon ATR. Cyclosporin A in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1990, 322(9): 636
- 16 Brynskov J, Freundl, Thomsen O, et al. Treatment of refractory ulcerative colitis with cyclosporin enemas. *Lancet*, 1989, 1: 721
- 17 Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Cyclosporin treatment of severe ulcerative colitis children. *J Pediatr*, 1991, 119(Dec): 994
- 18 Lensmeyer GL, Wiebe DA, Carlson IG. Distribution of cyclosporin A metabolites among plasma and cells in whole blood: effect of temperature, hematocrit, and metabolite concentration. *Clin Chem*, 1989, 35: 56
- 19 Lee SF, Yang WC, Shann TY, et al. Comparison of nonspecific radioimmunoassay, high-performance liquid chromatography, and fluorescence polarization immunoassay for cyclosporin monitoring in renal transplantation. *Ther Drug Monit*, 1991, 13: 152
- 20 刘平. 环孢素及肾毒性. *中华肾脏病杂志*, 1998, 4(3): 180
- 21 郑法雷, 杨志鹏, 杨军等. 环孢素 A 治疗中伴发高血压血症性肾小管酸中毒 14 例分析. *中国实用内科杂志*, 1997, 17(6): 335
- 22 大可. 环孢素可抑制肾上腺功能. *医药信息论坛*, 1992, 18(10): 5
- 23 Dodhia N, Rodby RA, Jensik SC, et al. Renal transplant arterial thrombosis: association with cyclosporin. *Am J Kidney Dis*, 1991, 18(10): 5
- 24 编辑部. 环孢素致肾移植病人出现 HTLV-1 型淋巴瘤. *中国医学论坛报*, 1990, 15(16): 121

(收稿: 1999-03-18)

1, 6-二磷酸果糖的临床应用

潘素琼 张丽娜 白艳婷(成都军区总医院药学部 成都 610083)

1, 6-二磷酸果糖(FDP)是一种细胞代谢赋活剂, 对许多代谢通路起调节作用, 可增加能量利用, 加速组织修复, 恢复细胞正常功能。其作用机理为: 当局部及全身缺血缺氧时, 无氧酵解增强, 乳酸产生增多, 对 pH 敏感的磷酸果糖激酶(PFK)失活, 内源性 FDP 生成减少, 补充外源性 FDP 作为高能磷酸基质, 可绕过代谢阻滞区进入糖酵解, 并能直接刺激作用使 PFK 恢复活性。FDP 可增加红细胞内二磷酸甘油酸(2, 3DPG), 有益于红细胞向组织释放氧。试验证

明, FDP 可增加红细胞韧性及对抗溶血的能力, 防止白细胞产生有害的氧自由基^[1]。近年来, 随着应用机理的明确, 其临床应用越来越广泛。

1 心血管疾病

应用于心肌缺血、急性心肌梗塞、合并心力衰竭等。陈炜等^[2]对 148 例心肌炎患者分组后进行治疗观察, 治疗组在常规治疗基础上加用 FDP 注射液 10g/d, 10d 为 1 疗程, 对照组常规使用抗病毒药物, 抗心律失常药等, 结果表明, 治疗组总有效率 86.66%, 对照组为 64.38%