

免疫抑制药环孢素治疗药物监测中的实际问题

李金恒

(南京军区南京总医院药理科, 江苏南京 210002)

【摘要】 由于环孢素的口服生物利用度和药代动力学在不同个体间的明显差异, 以及个体对环孢素敏感性和耐受性的差异, 因此环孢素是临床上常规监测其血药浓度的药物。环孢素的治疗药物监测对于减少排异反应和毒性反应的发生, 提高移植物的存活率和患者的生存率, 具有重要的临床意义。环孢素体内过程复杂, 个体差异大, 血浓度测定结果的影响因素多。临床实践中需要对影响环孢素药动学、药效学以及血药浓度测定所用的仪器、方法和标本采集时间等诸多因素予以综合全面的考虑, 确定适合个体病人的最佳给药剂量, 以实现真正的合理用药。

【关键词】 环孢素; 治疗药物监测; 药物基因组学

中图分类号: R979.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-271X(2009)04-0333-03

环孢素又称环孢菌素或环孢霉素 A (Cyclosporin A, CsA), 是由真菌 *Tolypocladium inflatum* 培养液中分离到的中性环多肽混合物, 由 11 个氨基酸组成。临床上广泛用于肾、肝、胰腺、心、肺、角膜和骨髓移植等, 以减轻或防止排异反应, 也可用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病^[1]。环孢素的临床使用已有近三十年的历史。此间虽陆续有新的免疫抑制药问世, 但由于环孢素疗效可靠、无骨髓抑制作用, 以及价格相对较低等原因, 使其在临床应用上仍然具有较大的优势^[2-4]。

由于环孢素的口服生物利用度和药代动力学在不同个体间的明显差异, 以及个体对环孢素敏感性和耐受性的差异^[5-6], 因而在治疗中进行血药浓度监测, 对于减少排异反应和毒性反应的发生, 提高移植物的存活率和患者的生存率, 具有重要的临床意义^[6]。本文讨论临床上环孢素血药浓度监测中需要注意的一些实际问题。

1 环孢素的谷浓度监测

通常的血药浓度监测结果都是指多次用药达稳态后药物的谷浓度 (C_0) 数值。此外在临床所有的器官移植中, 肾移植的病例最为常见, 对这类病例使用环孢素的经验较多, 因此以下主要讨论肾移植病人的环孢素血药浓度监测。

环孢素体内过程复杂, 个体差异大, 测定结果的影响因素多 (测定的仪器、方法, 用药方案、标本采

集等), 临床使用中的主要困惑是难以确定一个类似“金标准”的、合适的治疗窗, 即产生最佳免疫抑制作用而又不会出现中毒的血药浓度^[1,8]。尤其是在肾移植早期, 环孢素用量不足, 易引起急性排异, 而用量过大, 又易致中毒反应。因此, 环孢素的治疗 (有效) 血药浓度 (C_0) 都是由各移植中心根据文献报道的数据和环孢素监测实验室的实际, 并结合患者的具体情况自行决定的。环孢素血药浓度监测的频度, 一般为自术后 1 周开始监测, 3 个月内, 每周监测 1~2 次; 3 个月后, 每月监测 1 次。

以下是国内文献报道的肾移植术后不同时间环孢素的有效谷浓度参考范围^[9-10]。术后 1 月内: 250~450 ng/ml; 术后 1~3 月: 200~350 ng/ml; 术后 3~6 月: 150~300 ng/ml; 术后 >6 月: 100~250 ng/ml。所用测定方法为荧光偏振免疫分析法 (FPIA, 单克隆抗体 MAbs)。

需要指出的是, 临床上不必机械地追求血药浓度是否落在有效谷浓度范围内。一般来说, 如果患者的肝肾功能良好, 原则上应使环孢素的血药浓度尽可能维持在较低的水平^[11]。

2 环孢素的峰浓度监测

与药物临床疗效及毒副作用最密切相关的药动学参数是药物浓度-时间曲线下面积 (AUC), 而求算 AUC 则需要某一病人在服药后多点取血再行测定, 过程复杂且病人不易配合。因此临床上在不易

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30472055)

作者简介: 李金恒 (1951-), 男, 江苏淮安人, 博士, 教授, 博士生导师, 从事临床药理学专业。

获得个体病人 AUC 的情况下,监测 C_0 不失为一种易行、有效的方法^[1-2]。

然而近年通过对环孢素的药代动力学研究,却发现其 C_0 与 AUC 的相关性不好,临床资料也提示以 C_0 作为监测指标时,出现药物毒性及治疗失败的频率较高,而环孢素的峰浓度(给药后 2 小时的血药浓度, C_2)与 AUC 的相关性却优于 C_0 ,认为监测 C_2 可以更加合理地估算达到最佳临床疗效所需要的环孢素剂量^[7,12-13]。

国内多位作者比较了监测 C_2 、 C_0 对肾移植患者的价值^[14-16]。方法是先拟定术后不同时期(术后 1 月内、2~3 月、4~6 月、7~12 月及大于 1 年)环孢素 C_2 、 C_0 的治疗窗,再比较肾移植患者服用环孢素后 C_2 和 C_0 对判定环孢素抗排斥的疗效及毒副作用的临床价值。结果发现,急性排斥反应的发生率 C_2 组明显低于 C_0 组,而药物性肝、肾中毒及肺感染的发生率,在 C_2 组和 C_0 组之间没有明显差别。表明在监控急性排斥反应方面,监测 C_2 浓度的临床意义比监测 C_0 更为有效。

至于环孢素 C_2 的目标浓度范围,尤其是在移植后的初期(半年以内),不同单位报道的数据有一些差别。 C_2 目标浓度一般控制在:术后 1 个月内为 1 300~1 500 $\mu\text{g/L}$,2~3 个月 1 100~1 300 $\mu\text{g/L}$,4~6 个月 1 000~1 200 $\mu\text{g/L}$ ^[14-15]。中国台湾作者报道,肾移植受者术后第 1、2、3、6 月的环孢素平均 C_2 浓度分别为 1 341、1 241、1 191、1 059 $\mu\text{g/L}$ ^[17]。此浓度略低于高加索人的 C_2 浓度^[18]。在这样的浓度范围内, CsA 的毒性反应较小,肾排斥发生率也较低。

随着移植术后时间的延长, C_2 目标浓度范围趋于一致。如术后 7~12 月,基本都控制在 800~1 000 $\mu\text{g/L}$;术后 1 年以上为 600~800 $\mu\text{g/L}$ 。

3 环孢素药物基因组学

药物基因组学的重要研究内容是基因多态性。人体内有许多基因,每个都可能存在一系列的突变,但由单个基因突变引起疾病的情况非常少见,因此任何单一基因突变对疾病预测的价值极其有限。相反,单一基因突变对药物反应的影响却十分明显^[19]。随着药物基因组学的发展,研究不同个体间药动学和药效学差异的分子遗传机制受到重视。科学家认为编码药物代谢酶、药物转运体和药物作用靶点基因序列的差异,是导致同一药物的相同剂量在不同个体间产生不同药物反应的主要原因,即遗传因素在其中起了重要作用^[20-21]。

环孢素主要通过小肠和肝脏的 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢,同时它也是药物转运体 P-糖蛋白的底物,而 P-糖蛋白则是多药耐药基因(MDR1)的产物。因此,不同个体间 CYP3A4、CYP3A5 和 MDR1 的基因多态性,将导致服用相同剂量的环孢素在不同个体间产生血药浓度和药动学参数的巨大差异^[22]。有研究表明,肾移植患者口服环孢素的清除率不同,56% 是由于肝脏 CYP3A4 活性差异所致,而 17% 是与不同病人 P-糖蛋白的活性有关;不同患者 C_{max} 的差异,32% 与肝脏 CYP3A4 活性有关,30% 与小肠 P-糖蛋白的活性有关^[23]。

提示相关代谢酶和转运体活性的差异,直接影响环孢素的吸收、代谢等过程,是临床上口服环孢素的药代动力学、疗效和不良反应个体差异的重要因素^[22-23]。因此,药物基因组学的研究从分子基因水平为环孢素的个体化治疗提供了一种新的思路和方法。

4 不同测定方法对结果数据的影响

用于环孢素血浓度测定的方法有 HPLC 法、RIA 法、荧光偏振免疫法(FPIA)等。不同的测定仪器和方法,将影响环孢素的血浓度测定结果。虽然 HPLC 法特异性强,但对仪器性能和操作人员要求较高。作为治疗药物监测常规工作,环孢素的血浓度测定多选用单克隆抗体 FPIA 法,所用分析仪器为美国 Abbott 公司的 TDx 和 AxSYM,两者均使用相同的单克隆抗体^[24-25]。

然而需要指出的是,由于这两种仪器所用样品预处理液中甲醇、乙二醇配比不同(AxSYM 中甲醇较多、乙二醇较少)、取样顺序和孵育时间的改变等原因,导致两者给出的环孢素测定结果数据有较大差异。因此,临床上在判断环孢素血浓度高低及调整给药方案时,应了解是何种仪器的测定结果。

许多作者考察了 TDx 和 AxSYM 单克隆抗体 FPIA 法测定全血环孢素浓度结果的差异,发现 TDx 测定结果大约高于 AxSYM 结果的 20% 左右。例如作者用 TDx 和 AxSYM 两种仪器分别测定了 150 个样品的环孢素血浓度,并得出两种仪器测得结果的回归方程为: $\text{AxSYM} = (0.78 \pm 0.012) \text{TDx} - (3.9 \pm 2.16)$, $r = 0.981$ ^[25]。

产生这一现象的原因是环孢素代谢产物的交叉反应。环孢素的主要代谢产物有 AM1(M17)、AM9(M1)和 AM4N(M21),前两者是活性代谢物,其免疫抑制活性约为母药的 10%~20%。研究发现,与代谢物 AM1 和 AM9 的交叉反应, AxSYM 仅约为 TDx 的

1/2,说明 AxSYM 的特异性大于 TDx,其测定结果更能反映 CsA 母药的浓度,而 TDx 与代谢物的交叉反应最明显^[25]。进一步的研究还发现,在环孢素口服给药后的初期(<4h),TDx 和 AxSYM 测定环孢素血浓度的结果差异较小,而在消除相(>6h)则因环孢素代谢产物量的增加,免疫交叉反应的干扰程度增大,将使 TDx 的测定结果显著高于 AxSYM^[26]。

总之,由于环孢素复杂的体内药动学特征和器官移植受者的病理生理学状况,环孢素的个体化合理用药依然面临着不少难题。临床实践中需要对影响环孢素药动学和药效学以及术后时间等诸多因素予以综合全面的考虑,确定适合患者个体的最佳给药剂量,以实现真正的合理用药。

参考文献

- [1] Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine[J]. Transplant Proc, 2004,36(2 Suppl): S420-S425.
- [2] Takeuchi H, Matsuno N, Senuma K, et al. Evidence of different pharmacokinetics including relationship among AUC, peak, and trough levels between cyclosporine and tacrolimus in renal transplant recipients using new pharmacokinetic parameter. Why cyclosporine is monitored by C(2) level and tacrolimus by trough level[J]. Biol Pharm Bull, 2008,31(1): 90-94.
- [3] Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress[J]. Transplant Proc, 2004,36(9 Suppl): S378-S391.
- [4] Karaalp A, Demir D, Goren MZ, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in Marmara University Hospital[J]. Ther Drug Monit, 2004,26(3): 263-266.
- [5] Yano I. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin phosphatase activity in transplant patients treated with calcineurin inhibitors[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2008,23(3): 150-157.
- [6] Irtan S, Saint Marcoux, F, Rousseau A, et al. Population pharmacokinetics and bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients[J]. Ther Drug Monit, 2007,29(1): 96-102.
- [7] Morris RG. Cyclosporin therapeutic drug monitoring. An established service revisited[J]. Clin Biochem Rev, 2003,24(2): 33-46.
- [8] Bowers LD. Therapeutic monitoring for cyclosporine: difficulties in establishing a therapeutic window[J]. Clin Biochem, 1991,24(1): 81-87.
- [9] 金惠敏,沈清瑞,吴培根,等. 肾移植术后监测 CsA 谷浓度的临床价值[J]. 中华肾脏病杂志, 1994, 10(3): 148-151.
- [10] 吴笑春,沈清瑞. 肾移植患者应用环孢素的有效血药浓度范围[J]. 中国医院药学杂志, 2000,20(3): 173-175.
- [11] Carstens J. Three - years experience with Neoral C₂ monitoring adjusted to a target range of 500 - 600 ng/ml in long - term renal transplant recipients receiving dual immunosuppressive therapy[J]. Scand J Urol Nephrol, 2008,42(3): 286-292.
- [12] Kalyoncu M, Topaloglu R, Bayrakci U, et al. Cyclosporine drug monitoring with C₀ and C₂ concentrations in children with stable renal allograft function[J]. Pediatr Transplant, 2006,10(2): 168-171.
- [13] Leung CB, Szeto CC, Ho CS, et al. Pharmacokinetic advantages of two - hour post - dose cyclosporin a level for the therapeutic drug monitoring in stable Chinese kidney transplant recipients[J]. Nephron Clin Pract, 2005,99(3): 68-72.
- [14] 周洪澜,李路江,王金国,等. 肾移植术后检测 CsA 血药浓度 C₂ 和 C₀ 对指导 CsA 合理应用的价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2007, 33(4): 757-758.
- [15] 闻质红,赵峻,张莉蓉,等. 肾移植术后环孢素 A 血药浓度 C₂ 监测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2006,41(6): 1162-1164.
- [16] 陈鹭颖,史道华,曾昭全,等. 2 小时环孢素 A 血药浓度是预测移植肾排斥反应的敏感指标[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(9): 707-708.
- [17] Wang SM, Lai MK, Chueh SC, et al. Optimal C₂ concentration of cyclosporin corrected with good efficacy and safety in Asian kidney transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2008,40(7): 2243-2244.
- [18] Levy G, Thervet E, Lake J, et al. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement[J]. Transplantation, 2002,73(9 Suppl): S12-S18.
- [19] 李金恒. 临床个体化用药中的药物基因组学考虑[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007,12(4): 361-365.
- [20] Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update[J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(7): 835-849.
- [21] Thervet E, Anglicheau D, Legendre C, et al. Role of pharmacogenetics of immunosuppressive drugs in organ transplantation[J]. Ther Drug Monit, 2008,30(2): 143-150.
- [22] Crettol S, Venetz JP, Fontana M, et al. CYP3A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients[J]. Ther Drug Monit, 2008,30(6): 689-699.
- [23] Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006,33(11): 1093-1098.
- [24] 焦正,张明,仲珑瑾,等. 两种单克隆抗体荧光免疫偏振法测定人全血中环孢素浓度的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2006,26(7): 789-791.
- [25] Wallemacq PE, Alexandre K. Evaluation of the new AxSYM cyclosporine assay: comparison with TDx monoclonal whole blood and Emit cyclosporine assays[J]. Clin Chem, 1999,45(3): 432-435.
- [26] Morris RG. Cyclosporin assays, metabolite cross - reactivity, and pharmacokinetic monitoring[J]. Ther Drug Monit, 2000,22(2): 160-162.

(收稿日期:2009-03-09)

(本文编辑:潘雪飞)