

广西成人肾移植患者环孢素 A 血药浓度与术后时间、性别和年龄的关系[△]

黄振光^{1*},程道海¹,陆 华^{1#},林桂宇²(1.广西医科大学第一附属医院药学部,南宁 530021;2.广西医科大学药学院,南宁 530021)

中图分类号 R699.2;R969.3;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2418-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.07

摘要 目的:探讨广西成人肾移植患者环孢素 A(CsA)血药浓度与术后时间、性别和年龄的关系。方法:采用酶放大免疫分析(EMIT)法测定成人肾移植患者的 CsA 血药浓度。采用回顾性分析方法,收集 2011 年 9 月—2013 年 3 月广西某三级甲等医院 44 例同种异体肾移植术后患者的 CsA 血药浓度监测数据共 318 例次及患者的术后时间、性别、年龄数据,并分析与 CsA 血药浓度的关系。结果:肾移植患者术后 CsA 血药浓度随术后时间的延长而逐渐降低,术后不同时间段之间 CsA 血药浓度差异有统计学意义($P<0.05$);不同性别、年龄组在术后相同时间段比较 CsA 血药浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:广西成人肾移植患者的 CsA 血药浓度有较大的个体差异,应根据不同患者的血药浓度,结合患者的临床表现及时调整治疗方案,实行个体化给药。

关键词 环孢素 A;肾移植;血药浓度

Blood Concentrations of Cyclosporine A in Adult Renal Transplant Patients from Guangxi according to Post-transplant Time, Gender and Ages

HUANG Zhen-guang¹, CHENG Dao-hai¹, LU Hua¹, LIN Gui-yu²(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Pharmacy College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate blood concentrations of Cyclosporine A (CsA) in adult renal transplant patients from Guangxi according to post-transplant time, gender and age. METHODS: EMIT assay was used to detect blood concentrations of CsA. By retrospective analysis, 318 case times of blood concentrations of CsA in 44 patients underwent renal transplantation were collected from a third-grade class-A hospital during Sept. 2011—Mar. 2013, and post-transplant time, gender and ages were also collected and their relationship with blood concentrations of CsA was analyzed. RESULTS: Blood concentrations of CsA were decreased gradually with the post-transplant time; there were significant differences among different time interval of post-transplantation ($P<0.05$). There were no significant differences at the same time intervals among different gender and age groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Blood concentrations of CsA exists individual differences among the adult renal transplant patients in Guangxi. Individual administration should be carried out based on blood concentration of CsA in different patients and therapeutic scheme adjusted by clinical symptoms.

KEY WORDS Cyclosporine A; Renal transplantation; Blood concentration

环孢素 A(Cyclosporine A, CsA)是目前临床上同种异体肾移植术后免疫抑制剂治疗方案中的主要药物之一,但由于 CsA 的药动学参数个体差异大、治疗窗窄,血药浓度过高将引起肝肾毒性、感染和肿瘤等,过低则可导致急性排斥反应发生。因此,监测 CsA 血药浓度,并及时调整治疗方案,具有重要的临床意义^[1]。前期研究显示^[2],广西壮族与汉族患者肾移植术后服用 CsA 的平均血药浓度、临床疗效无明显差异,但术后时间、性别及年龄与肾移植患者的 CsA 血药浓度的关系如何目前尚未见有报道。本文通过对 44 例成人肾移植患者术后不同时期的 CsA 血药浓度监测数据进行回顾性分析,探讨 CsA 血药浓度与术后时间、性别和年龄的相关性,为广西成人肾移植

患者安全、合理使用 CsA 提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

统计 2011 年 9 月—2013 年 3 月广西某三级甲等医院 44 例同种异体肾移植术后患者的 CsA 血药浓度监测数据共 318 例次,其中男性 31 例,女性 13 例;年龄在 25~66 岁之间,平均年龄(44.76 ± 10.97)岁。年龄段方面:25~30 岁 5 例(男性 3 例,女性 2 例);31~45 岁 20 例(男性 15 例,女性 5 例);46~66 岁 19 例(男性 13 例,女性 6 例)。患者排除标准:①CsA 血药浓度未达稳态;②有合并用药可能影响 CsA 血药浓度的患者;③出现肝肾中毒及排斥等不良反应者,判断标准参考相关文献^[3]。

1.2 用药方案

44 例患者均采用临床医师提供的 CsA+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松(Pred)经典三联免疫抑制治疗方案^[4]。CsA 给药方案一般为口服,剂量随体重、患者临床表现、生化指标等进行调整以达到医师认可的效果。

[△] 基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(No.Z2006067)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0771-5356581。

E-mail:HZG5103@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:合理用药。电话:0771-5356379。E-mail:hualude@sina.com

1.3 仪器及试剂

Viva-E 药物浓度分析系统(美国德灵公司);XW-80A 涡旋混合器(上海医科大学仪器厂);TDxFLX75003530/02 高速离心机(美国雅培公司);CsA 检测试剂、预处理液、标准曲线试剂盒(美国德灵公司);CsA 质控品试剂盒(美国 More Diagnostics 公司)。CsA(25 mg/粒,诺华制药公司);MMF(250 mg/粒,罗氏制药公司);Pred(5 mg/片,浙江仙琚制药股份有限公司)。

1.4 血样的采集与处理

患者于服药前和服药后 2 h 静脉采血 2 ml,肝素抗凝,采用酶放大免疫分析(EMIT)法测定全血中的 CsA 浓度。测定时精密吸取全血 100 μ l,加入 300 μ l 的 CsA 预处理液,涡旋混合至少 10 s,于室温环境中孵育 5~10 min,高速离心 5 min,取上清液测定,所测结果分别为谷浓度(c_0)和峰浓度(c_2)。分别根据术后时间、性别、患者年龄等进行分组,分析上述因素与 CsA 血药浓度的关系。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后时间与 CsA 血药浓度的关系

术后时间与 CsA 血药浓度的关系见表 1。各术后时间组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。肾移植患者 CsA 血药浓度随术后时间的延长而逐渐降低,且个体差异较大,体现在标准差的数值偏大。

表 1 术后时间与 CsA 血药浓度的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Relationship between post-transplantation time and blood concentration of CsA($\bar{x} \pm s$)

术后时间	c_0		c_2	
	例次	浓度,ng/ml	例次	浓度,ng/ml
≤6个月	49	472.30 ± 147.91	51	1 152.30 ± 252.71
7~12个月	32	405.88 ± 139.30*	42	991.26 ± 189.43*
>12个月	91	236.20 ± 92.79* ^Δ	53	497.96 ± 160.26* ^Δ

与≤6个月比较: * $P < 0.05$; 与7~12个月比较: ^Δ $P < 0.05$

vs. ≤6 months: * $P < 0.05$; vs. 7-12 months: ^Δ $P < 0.05$

2.2 性别与 CsA 血药浓度的关系

不同性别组肾移植患者 CsA 的 c_0 和 c_2 见表 2。男女两组在术后相同时间内比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 性别与 CsA 血药浓度的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Relationship between gender and blood concentration of CsA($\bar{x} \pm s$)

性别	≤6个月		7~12个月		>12个月	
	例次	浓度,ng/ml	例次	浓度,ng/ml	例次	浓度,ng/ml
c_0						
男	39	475.18 ± 149.35	24	403.25 ± 140.04	75	238.15 ± 96.25
女	10	461.07 ± 138.62	8	413.77 ± 134.79	16	227.06 ± 74.38
c_2						
男	40	1 160.30 ± 260.72	28	998.42 ± 204.43	44	496.83 ± 158.40
女	11	1 123.21 ± 216.50	14	976.94 ± 158.74	9	503.48 ± 146.09

2.3 年龄与 CsA 血药浓度的关系

不同年龄组肾移植患者 CsA 的 c_0 和 c_2 见表 3。在术后相同时间内, c_0 和 c_2 值与患者的年龄无关。各年龄组之间在术后相同时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

研究肾移植受者术后 CsA 的理想血药浓度范围虽多有文

表 3 年龄与 CsA 血药浓度的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Relationship between age and blood concentration of CsA($\bar{x} \pm s$)

年龄组	≤6个月		7~12个月		>12个月	
	例次	浓度,ng/ml	例次	浓度,ng/ml	例次	浓度,ng/ml
c_0						
25~30岁	8	476.94 ± 125.37	6	416.74 ± 148.34	6	239.40 ± 94.08
31~45岁	18	480.52 ± 147.53	13	410.28 ± 145.17	49	227.88 ± 98.27
46~66岁	23	464.25 ± 152.40	13	396.47 ± 128.36	36	246.99 ± 83.55
c_2						
25~30岁	6	1 074.33 ± 217.60	4	928.48 ± 178.52	5	504.58 ± 159.38
31~45岁	20	1 200.39 ± 269.49	17	1 008.62 ± 154.26	26	513.50 ± 168.82
46~66岁	25	1 132.54 ± 246.71	21	989.16 ± 219.76	22	478.09 ± 149.24

献报道^[5-7],但目前尚无统一定论。本文研究的结果特别是移植后 1 年内 CsA 谷浓度范围与文献报道^[8]的谷浓度范围(术后时间 < 1 个月为 300~400 ng/ml, 1~3 个月为 250~350 ng/ml, 4~6 个月为 180~320 ng/ml, 7~12 个月为 150~250 ng/ml)相比数值有差异,本文研究结果偏高。可能与下列因素有关:(1)血药浓度测定方法不同。本文采用的 EMIT 法,与荧光偏振免疫分析(FPIA)法^[9]或高效液相色谱法测定 CsA 血药浓度结果存在显著性差异^[9],国外权威文献也对选择的测定方法存在争议^[10]。建议对于同一患者最好采用同一种测定方法;应用不同方法测定,应考虑测定仪器的准确度、精密密度等因素对测定结果的影响。(2)存在明显的个体间和个体内差异。包括药物制剂本身对生物利用度的影响,如是否更换不同厂家产品或者同一厂家生产但更换批号、更换剂型等^[11];CsA 软胶囊产品说明书(诺华制药公司)提到同时服用的其他药物,如大环内酯类抗生素可提高前者血药浓度,或同时服用食物、饮料等(如 CsA 用牛奶、用果汁送服可增加药物吸收^[11],葡萄柚汁可增加 CsA 生物利用度)。这些因素均可导致患者的血药浓度范围波动大。(3)监测的样本例数限制。随着术后时间的延长,CsA 用量逐渐减少, c_0 和 c_2 均逐步降低,但在同一时间段内,患者的血药浓度个体差异很大(表 1)。有文献报道^[7],在肾移植术后的较长时间内,尤其是术后 24 个月以后,女性患者 CsA 血药浓度明显低于男性患者($P < 0.05$);在术后同一时间段内,老年患者(≥50 岁)CsA 用药剂量、血药浓度均低于中、青年人组($P < 0.05$)。但本文研究显示(表 2、表 3),术后相同时间段内的不同性别组和不同年龄组的 CsA 血药浓度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与其他文献报道^[12]结果一致。

总体来看,广西地区成人肾移植患者的 CsA 血药浓度个体差异较大,影响因素复杂。为减少肝肾毒性及排斥反应,提高患者的生存率和生活质量,对肾移植患者应定期监测 CsA 血药浓度,并结合患者的临床表现及时调整治疗方案,实行个体化给药。

参考文献

- [1] Potter JM. Pharmacoeconomics of therapeutic drug monitoring in transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2000, 22(1):36.
- [2] 黄振光,林自中,钟小斌,等. 广西壮族与汉族患者肾移植术后环孢素血药浓度监测及意义[J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(4):542.
- [3] 王守春,韩丽萍,司凯英,等. 肾移植术后服用环孢素 A 2 h 血药浓度峰值监测及治疗窗浓度探讨[J]. 中国药房, 2006, 17(3):199.
- [4] 韩澍,沈兵,范昱,等. 肾移植患者应用咪唑立宾与麦考酚

2010年1月—2013年1月我院难治性肺炎患者的病原菌及其耐药性分析

张香菊^{1*}, 卢珊², 刘洋³(1. 开封市陇海医院, 河南开封 475003; 2. 开封市第二人民医院, 河南开封 475001; 3. 河南大学生命科学院生物工程系, 河南开封 475001)

中图分类号 R969.3; R378.2; R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2420-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.08

摘要 目的: 了解我院难治性肺炎的病原菌及其耐药性, 为临床用药提供指导。方法: 采用回顾性分析方法, 对2010年1月—2013年1月我院干部科、呼吸科、脑外科等难治性肺炎患者的痰、血标本进行培养, 采用纸片法进行药敏试验。结果与结论: 125例患者中, 87例痰培养标本分离出病原菌, 其中革兰阳性(G⁺)菌36例(41.38%), 革兰阴性(G⁻)菌50例(57.47%), 真菌1例(1.15%); 68例血培养标本分离出病原菌, 其中G⁺菌33例(48.53%), G⁻菌35例(51.47%)。G⁺菌除对万古霉素、替考拉宁敏感外, 对其他的抗菌药物几乎耐药。难治性肺炎的病原菌以G⁻菌居多, 且非发酵糖菌中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌所占的比例较高, 呈多重耐药和泛耐药。

关键词 难治性肺炎; 病原菌; 耐药性

Analysis of Pathogenic Bacteria of Refractory Pneumonia and Its Drug Resistance in Our Hospital during Jan. 2010—Jan. 2013

ZHANG Xiang-ju¹, LU Shan², LIU Yang³(1. Kaifeng Longhai Hospital, Henan Kaifeng 475003, China; 2. Kaifeng Municipal Second People's Hospital, Henan Kaifeng 475001, China; 3. Dept. of Biological Engineering, College of Life Science, Henan University, Henan Kaifeng 475001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To know the pathogenic bacteria of refractory pneumonia and its drug resistance, and to provide reference for clinical medication. METHODS: By retrospective analysis, sputum samples and blood samples of cadre department, department of respiration, and department of cerebral surgery of our hospital were cultured during Jan. 2010—Jan. 2013. The susceptibility test was performed by disk diffusion method. RESULTS & CONCLUSIONS: Pathogenic bacteria were isolated from 87 sputum samples of 125 patients: 36 cases were Gram-positive bacteria (41.38%), 50 cases were Gram-negative bacteria (57.47%) and 1 case was fungus (1.15%); pathogenic bacteria were isolated from 68 blood samples: 33 cases were Gram-positive bacteria (48.53%), and 35 cases were Gram-negative bacteria (51.47%). The susceptibility test showed that Gram-positive bacteria were sensitive to vancomycin and teicoplanin, and almost resistance to other antibacterial. Major pathogenic bacteria of refractory pneumonia are Gram-negative bacteria. *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* occupy the highest proportion among staphylococcus asaccharolyticus, showing multi-drug resistance or pan-drug resistance.

KEY WORDS Refractory pneumonia; Pathogenic bacteria; Drug resistance

难治性肺炎为病原菌已经确诊、但以抗菌药物治疗却效果不理想的感染。引起难治性肺炎的主要原因为: 细菌形成生物膜; 细菌耐药性形成; 患者免疫力低下^[1]。因此, 了解难治性肺炎的病原菌及其耐药性, 可指导临床用药。笔者采用回

顾性分析方法, 对在每天的查房、会诊中遇到的此类患者的病原菌及药敏试验结果进行了跟踪分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

酸酯2种三联免疫抑制方案的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(7): 595.

[5] 高洁, 李义鑫, 孙秀颖, 等. 肾移植术后环孢素A治疗窗浓度的临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(5): 292.

[6] 吴笑春, 李馨. 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.

[7] 裴云萍, 谈恒山, 方芸, 等. 肾移植术后环孢素血药浓度监测指标的探讨[J]. 中国临床药学杂志, 2007, 16(2): 108.

[8] 冷萍, 曹玉, 赵振寰, 等. 存活3年以上肾移植患者环孢素血药浓度监测结果的临床分析[J]. 中国药学杂志, 2013,

48(2): 148.

[9] 伍三兰, 马林, 陈东生, 等. 酶扩大免疫测定技术与荧光偏振免疫法测定全血环孢素浓度的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(4): 295.

[10] Parfitt K. *Martindale the extra pharmacopoeia*[M]. 32nd ed. London: The Pharmaceutical Press, 1999: 523.

[11] 周燕, 储小曼. 影响环孢素A血药浓度原因分析[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(4): 231.

[12] 乔小云, 赵园园, 王羽, 等. 术后时间、性别及年龄与肾移植受者环孢素治疗窗浓度的关系[J]. 中国药师, 2010, 13(11): 1635.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0378-2573238。E-mail: kfhsyxgzd@163.com

(收稿日期: 2013-04-09 修回日期: 2013-04-18)