

- [8] Rouzi A A, Ardawi M S. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2006, 85(2): 428-435.
- [9] Roy K K, Baruah J, Sharma A, et al. A prospective randomized trial comparing the clinical and endocrinological outcome with rosiglitazone versus laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian disease resistant to ovulation induction with clomiphene citrate[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(5): 939-944.
- [10] Farquhar C M. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17(4):347-353.
- [11] Cheng J, Lv J, Li C Y, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome [J]. J Int Med Res, 2010, 38(4): 1250-1258.
- [12] Hwang K R, Choi Y M, Kim J J, et al. Effects of insulin-sensitizing agents and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Exp Reprod Med, 2013, 40(2): 100-105.
- [13] Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou A G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. Trends Mol Med, 2006,12(7): 324-332.
- [14] Teede H J, Hutchison S K, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. Trends Endocrinol Metab, 2007, 18(7):273-279.
- [15] Verit F F. The prevalence of metabolic syndrome in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(5): 365-369.
- [16] Olefsky J M, Saltiel A R. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance[J]. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(9): 362-368.
- [17] Attia G R, Rainey W E, Carr B R. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells[J]. Fertil Steril, 2001, 76(3): 517-524.

难治性肾病综合征环孢素 A 血药浓度监测结果分析

贾暖, 张莉, 刘洋, 董玉波*

(济南军区总医院药剂科, 济南 250031)

【摘要】目的: 对济南军区总医院3年期间住院难治性肾病综合征患者全血中环孢素 A (CsA) 浓度的监测结果加以分析, 以便探讨其临床有效性和安全性, 为更好地开展 CsA 浓度监测提供参考。**方法:** 采用荧光偏振免疫法测定 92 例肾病综合征患者的 224 次环孢素谷浓度, 分析 CsA 血药浓度与临床疗效及合并用药之间的关系。**结果:** 92 例难治性肾病综合征患者监测 CsA 浓度共 224 例次, 平均血药浓度为 $(134.78 \pm 65.26) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$), 达有效浓度 ($100 \sim 150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 152 例次 (67.86%), 低于 $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 有 60 例次 (26.79%), 高于 $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 有 12 例次 (5.36%)。**结论:** CsA 血药浓度受多种因素的影响, 对肾病综合征患者进行 CsA 浓度监测具有重要的临床意义。

【关键词】 难治性肾病综合征; 环孢素 A; 血药浓度; 荧光偏振免疫法; 个体化给药

【中图分类号】 R944

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 03-0072-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.016

Therapeutic drug monitoring of cyclosporine A in patients with nephrotic syndrome

JIA Nuan, ZHANG Li, LIU Yang, DONG Yu-bo*

(Department of Pharmacy, General Hospital of Ji'nan Military Area, Ji'nan 250031, China)

【Abstract】Objective: To analyze the results of cyclosporine A (CsA) whole blood concentration in the patients with nephrotic syndrome in our hospital during the last three years, and evaluate the efficacy and safety of CsA monitoring. **Methods:** 224 CsA whole blood samples in 92 patients with a plastic anemia were measured by means of fluorescence polarization immunoassay (FPIA). Then the relationship between

[收稿日期] 2014-12-04

[作者简介] 贾暖, 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0531)51666849, E-mail: jjzyytdm@126.com

[通讯作者] * 董玉波, 男, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0531)51665390, E-mail: jjzyytdm@126.com

efficacy and CsA blood concentration was analyzed. **Result:** Total of 224 samples were measured. 152 samples (67.86%) reached the effective blood concentration range ($100\text{--}150\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$), 60 samples (26.79%) were lower and 12 samples (5.36%) were higher than that. The average blood concentration of CsA was $(134.78 \pm 65.26)\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=224$). **Conclusion:** The factors which can affect CsA whole blood concentration were complex. Monitoring CsA blood concentration can be used to guide rational use of CsA in patients with nephrotic syndrome.

【**Keywords**】 nephrotic syndrome; cyclosporine A; concentrations; fluorescence polarization immunoassay; individual administration

原发性肾病综合征是临床较为常见的慢性肾脏疾病之一, 主要的临床症状为大量蛋白尿, 低白蛋白血症和明显浮肿。其首选的治疗方法是肾上腺皮质激素, 但是约 30%~50% 的患者对激素治疗无效或依赖, 单纯使用糖皮质激素治疗效果不佳, 必须使用激素联合免疫抑制剂的联合方案。1985 年, Meyrier 等^[1]开始将环孢素 A (CsA) 用于治疗易发、激素依赖及激素抵抗的难治性原发性肾病综合征 (NS) 患者, 取得一定疗效。但是 CsA 的毒副反应如肝肾毒性、高血压、高尿酸症、多毛及牙龈增生影响了其在临床上的推广。笔者对 92 例难治性肾病综合征患者的 CsA 血药浓度的监测结果进行分析讨论, 为临床提供合理用药的依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选用我院肾内科 3 年住院治疗的难治性原发性肾病综合征 92 例。统计应用 CsA 治疗前的病程 9 个月~4 年, 均符合难治性肾病综合征的诊断和标准^[2]。收集患者下列信息: 年龄、体重、红细胞压积 (HCT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆固醇 (TC)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、血尿素氮 (BUN)、血糖 (GLU)、血清肌酐 (SCr)、尿酸 (UA) 及合并用药。

1.2 仪器和试剂

快速血药浓度分析仪 TDxFLx (Abbott 公司, 美国); 高速离心机 (Abbott 公司, 美国); XW-80A 型旋涡混合器 (上海医科大学仪器厂)。试剂: CsA 质控试剂盒、CsA 标准曲线试剂盒、CsA 药品试剂盒、TDx 缓冲液, 沉淀剂及红细胞溶解剂 (Abbott 公司, 美国)。

1.3 取样时间

患者空腹于早晨服药前采静脉血 1~2 mL 置于抗凝管中测定谷浓度。

1.4 实验方法

精密吸取全血 $150\ \mu\text{L}$, 加入 $50\ \mu\text{L}$ 红细胞溶解

剂和 $300\ \mu\text{L}$ 沉淀剂, 涡漩混匀后, $25\ ^\circ\text{C}$, $10\ 800\ \text{g}$ 离心 5 min 后, 吸取上血清置样品池, 荧光偏振免疫法 (FPIA) 测定全血 CsA 浓度。

1.5 疗效判断

完全缓解: 临床症状完全消失、血常规、血生化及尿检查完全正常; 部分缓解: 临床症状消失、尿蛋白阳性, (+)~(++); 未缓解: 临床症状无任何改善, 尿蛋白 \geq (+++)。

2 结果

2.1 患者基本情况

3 年内该院共有肾内科住院治疗难治性原发性肾病综合征 92 例患者的资料, 其中男性 48 例, 女性 44 例, 年龄 6~50 岁, 平均 (26.04 ± 13.21) 岁。临床分型为 56 例单纯型, 肾炎型 36 例。CSA 治疗肾穿刺病理检查, 微小病变 (MCD) 8 例, 局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS) 16 例, 系膜增生性肾炎 (MsPGN) 68 例, 排除系统性红斑狼疮, 过敏性紫癜等疾病所致的继发性肾病综合症。92 名患者均口服新山地明 (诺华制药)。

2.2 CsA 及激素的使用情况

环孢素的用量分别 75 mg 或 50 mg, bid。激素一般为醋酸泼尼松片, 剂量分别为 20、30、50、60 mg。92 例患者 224 次 CsA 谷浓度测定结果的均值 $(134.78 \pm 65.26)\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

出院检查: 完全缓解 0 例; 部分缓解 64 例; 未缓解 28 例。患者住院期间 CsA 使用过程无不良反应记录。

2.3 合并用药情况

224 例次患者均有合并用药, 按用药例次由高到低排列依次是: 醋酸泼尼松、速尿、金水宝胶囊、钙尔奇 D、双嘧达莫、氟伐他汀、黄葵胶囊、坎地沙坦酯、苯磺酸氨氯地平等等。

3 讨论

环孢素为一新型的 T 淋巴细胞调节剂, 通过下调多种细胞因子的基因转录而抑制免疫反应。能特

异性地抑制辅助 T 淋巴细胞的活性,但并不抑制 T 淋巴细胞增殖,且通过影响肾小球的通透性而减少蛋白尿。激素是原发性肾病综合征治疗的主要药物之一,但是约 30%~50% 左右的患者对激素治疗无效或依赖,反复发作,临床疗效不佳。

CsA 治疗肾病综合征时,成人起始剂量一般为 $4\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[3]。CsA 在治疗肾病综合征时有别于器官移植患者,服用 2~3 月病情好转后逐渐减量,至少维持 6 个月。在临床用药期间,因为受到 CsA 规格的制约,多数患者仍未采用按照体重计算给药剂量,需要常规监测其浓度。在 92 例患者中,在肾病综合征的患者中,保护其已受损的肾功能是尤为重要的,使用 CsA 期间,对于肾病综合征患者,更应关注肾功能的变化,若 SCr 较基础值升高 30%,则应考虑减量(每次调整 $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)^[3]。所以建议医生在有效的治疗范围内适当下调 CsA 浓度。很多文献^[4-6]报道,在治疗最初 3 个月推荐 CsA 的谷浓度为 $100\sim 150\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。当尿蛋白完全缓解后,CsA 应缓慢减量至最小有效剂量 $\leq 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,至少维持使用 1~2 年^[7]。在 224 次的监测结果中,高于 $150\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为 12 例次(5.36%),其中 4 例患者, TBIL 和 DBIL 较高,导致其 CsA 浓度较高。因为 CsA 主要经肝代谢、胆汁排泄而消除, TBIL、DBIL 升高 CsA 的清除率下降^[8], CsA 的消除也就越慢。低于 $100\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为 60 例次(26.79%),其中 8 例患者,由于合并用药中有使用吗丁啉、清开灵导致 CsA 浓度降低。

CsA 是儿童原发性激素耐受肾病综合征的一线用药^[9],儿童分布容积小,血浆蛋白结合率低,导致游离的 CsA 浓度高,在治疗儿童激素耐药型肾病综合征时,其药代动力学更加不稳定。在最初使用 CsA 时,根据儿童的体表面积,起始剂量一般为 $150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,最大剂量不超过 $200\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[3]。CsA 主要的毒副作用是肾脏毒性,其肾毒性与 CsA 的剂量有关,需要监测 CsA 的浓度。本调查中有 8 例年龄 <14 岁,在儿童体内半衰期是成人的 1/2,约 7 h,对进行 CsA 监测时,需要缩短监测周期。

CsA 在应用于肾病综合征期间,治疗浓度并不是一成不变的,NS 患者不同时期的 CsA 药物代谢动力学不同,NS 诱导期较缓解期血脂高,其 CsA 生物利用度也更高^[10]。因此 NS 不同时期 CsA 的药时曲线下面积(AUC)也应有差别,NS 诱导期需要增加 CsA 用量。而缓解期则需要减少 CsA 的

用量^[11]。使用利尿药消除水肿,服用降脂药治疗高胆固醇血症, CsA 与小剂量他汀类药物合用是安全的。其次是治疗合并症如高血压、糖尿病;第三是对抗 CsA 和甾体激素的副作用。合并用药中联合甾体激素、雷公藤多苷、环磷酰胺进行免疫抑制,有文献[12]泼尼松龙会增加 CsA 的浓度,即使使用小剂量的泼尼松 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,成人 $30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 也可增加对治疗的敏感性^[3]。

多年来, CsA 治疗难治性肾病综合征的疗效已经确定,但其安全范围窄,肝肾毒性大,故对于肾病综合征的患者进行药物监测是必须的,应以监测结果为依据,科学调整 CsA 给药剂量,使给药个体化、合理化、安全化。

【参考文献】

- [1] Meyrier A, Simon P, Perret G, et al. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A[J]. *BMJ*, 1986, 292(6523): 789-792.
- [2] 何东南, 易著文, 党西强, 等. 霉酚酸酯治疗难治性原发性肾病综合征疗效观察[J]. *中华肾脏病杂志*, 2002, 18(2):131-132.
- [3] 《环孢素 A 在肾内科的应用》专家协作组. 环孢素治疗肾小球疾病的应用共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(9):556-557.
- [4] Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone[J]. *J Pediatr*, 1994, 125(5):981-986.
- [5] Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(11):2177-2185.
- [6] Naito M, Takei T, Eguchi A, et al. Monitor-ing of blood cyclosporine concentration in steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Inter Med*. 2008, 47(7):1567-1572.
- [7] 简珊, 何艳燕, 宋红梅, 等. 环孢素 A 治疗儿童难治性肾病综合征疗效观察[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(4):330-333.
- [8] Wu K H, Cui Y M, GUO J F, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in clinical renal transplant patient [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(9): 1268-1275.
- [9] Gargah T, Lakhoua M R. Cyclosporine A and steroid therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010, 3(6): 117-121.
- [10] Medeiros M, Pérez-Urizar J, Mejía-Gaviria N, et al. Decreased cyclosporine exposure during the remission of nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(1): 84-90.
- [11] Pozzetto U, Citterio F, Fioravanti G, et al. Dyslipidemia can reduce the immunosuppressive effects of cyclosporine[J]. *Transpl Immunol*, 2008, 18(4): 349 - 351.
- [12] Klintmalm G, Sawe J. High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin levels in renal transplant recipients (letter) [J]. *Lancet*, 1984, 1(8379): 7311-7314.