

我院再生障碍性贫血患者环孢素 A 血药浓度监测及其对疗效的影响[△]

覃旺军*,李朋梅,赵 铁,崔 刚,王晓雪,王晓星,陈文倩,张相林[#](中日友好医院药学部,北京 100029)

中图分类号 R969.1;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1925-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.17

摘要 目的:探讨血药浓度监测对环孢素 A(CsA)治疗再生障碍性贫血(AA)临床疗效的影响。方法:回顾性调查 2011 年 1 月—2014 年 6 月我院 69 例接受 CsA 治疗的 AA 患者的临床资料,对 395 次血药浓度监测数据进行统计、分析。结果:CsA 平均血药浓度为(185.85±173.42) ng/ml,处于目标血药浓度范围内的有 146 次(36.96%)。首次监测结果处于目标血药浓度范围内的有 23 例(33.33%),低于目标范围下限的有 32 例(46.37%)。不同年龄段患者的监测结果处于目标范围的比例差异无统计学意义($\chi^2=0.669, \nu=2, P=0.716$)。根据疗效判定标准,截至统计日期治疗无效的患者共 27 例,基本治愈 7 例,缓解 21 例,明显进步 14 例,总有效率为 60.87%。按照患者血药浓度监测次数分类,监测次数在 4~10 次的患者的有效率显著高于 3 次以下的患者($\chi^2=9.482, \nu=1, P=0.002$)。结论:CsA 的药动学个体差异大,血药浓度监测有助于提高 CsA 治疗 AA 的有效率。

关键词 再生障碍性贫血;环孢素 A;血药浓度监测;个体化用药;疗效

Cyclosporine A Blood Concentration Monitoring and Its Impact on the Efficacy of Aplastic Anemia Patients in Our Hospital

QIN Wang-jun, LI Peng-mei, ZHAO Tie, CUI Gang, WANG Xiao-xue, WANG Xiao-xing, CHEN Wen-qian, ZHANG Xiang-lin(Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the monitoring data of cyclosporin A (CsA) blood concentration in aplastic anemia (AA) patients and explore the effect of CsA blood concentration monitoring on clinical efficacy in AA patients. METHODS: A retrospective analysis was carried out to analyze clinical data of 69 AA patients receiving CsA treatment and 395 cases of blood concentration monitoring data in our hospital from Jan. 2011 to Jun. 2014. RESULTS: The average blood concentration of the 395 cases was (185.85±173.42)ng/ml, including 146 cases (36.96%) in the target range blood concentration. There were 23 cases (33.33%) in the target range blood concentration and 32 cases (46.37%) below the lower limit in the first monitoring. There was no significant difference among proportions of reaching the target range of different ages in the average blood concentration ($\chi^2=0.669, \nu=2, P=0.716$). According to clinical criteria standard, 27 cases treatment failed, 7 cases equally curative, 21 cases relieved, 14 cases marked improved with total effective rate of 60.87%. With the classification of blood concentration monitoring times, effective rate in patients at 4 to 10 times was significantly higher than those of below 3 times ($\chi^2=9.482, \nu=1, P=0.002$). CONCLUSIONS: The pharmacokinetics of CsA varies in different patients, and blood concentration monitoring can improve the effective rate of CsA treatment on AA.

KEYWORDS Aplastic anemia; Cyclosporine A; Blood concentration monitoring; Individualized medication; Efficacy

再生障碍性贫血(Aplastic anemia, AA)是一种因骨髓造血功能衰竭引起的血液病,主要表现为全血细胞降低、骨髓造血细胞减少或缺乏及由此造成的贫血、出血和感染。研究表明,T细胞功能异常是AA的发病机制之一^[1]。因此,在国内外的AA治疗指南或专家共识中,环孢素A(Cyclosporin A, CsA)均被推荐作为无法进行同胞供者异基因造血干细胞移植AA患者的首选药物之一^[2-3]。CsA是目前临床常用的强效免疫抑

制剂,主要抑制辅助性T淋巴细胞,广泛应用于器官移植术后抗排斥反应和某些自身免疫性疾病的治疗;临床实践证明,CsA对AA也具有较好的治疗效果^[4]。由于CsA在人体内代谢的个体差异大,因此治疗过程中进行血药浓度监测,有助于提高临床疗效,减少毒性反应。本文回顾性分析我院2011年1月—2014年6月69例AA患者395次CsA血药浓度监测结果,探讨监测的意义及对疗效的影响,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性调查方法,提取我院2011年1月—2014年6月进行CsA血药浓度监测的AA患者的临床资料、监测次数、监测结果和治疗效果等信息资料。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81302843、81402942);中日友好医院青年科技英才计划(No. 2014-QNYC-B-06)

* 药师,博士。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205563。E-mail:qwj2004wang@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205370。E-mail:xianglin63@yahoo.com

1.2 测定方法

使用美国 Abbott 公司的荧光偏振免疫分析仪和 CsA 试剂盒,采用荧光偏振免疫分析法测定 CsA 血药浓度。

1.3 判定标准

1.3.1 CsA 目标血药浓度 参照英国血液学会推荐的《再生障碍性贫血诊断与治疗指南》(2009年版)和中华医学会血液学分会推荐的《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》(2010年版),将成人 AA 患者的 CsA 目标血药浓度定为 150~250 ng/ml。

1.3.2 疗效判定标准 根据上述治疗指南和专家共识,所有患者的临床疗效均按下列标准进行判定。基本治愈:贫血和出血症状消失,血红蛋白(Hb)男性达 120 g/L、女性达 110 g/L,白细胞计数(WBC)达 $4 \times 10^9 L^{-1}$,血小板(BPC)达 $100 \times 10^9 L^{-1}$,1年以上未复发;缓解:贫血和出血症状消失,Hb 男性达 120 g/L、女性达 100 g/L,WBC 达 $3.5 \times 10^9 L^{-1}$ 左右,BPC 也有一定程度增加,随访3个月病情稳定或继续进步;明显进步:贫血和出血症状明显好转,不输血,Hb 较治疗前1个月内常见值增长 30 g/L 以上,并能维持3个月;无效:经充分治疗后,症状、血常规未达明显进步。其中,有效包括基本治愈、缓解和明显进步3种情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析处理所得数据。定性资料以例数和百分数进行统计描述,以 χ^2 检验分析差异性;定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,以 t 检验分析差异性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

69例接受CsA血药浓度监测的AA患者,共监测血药浓度395次,平均监测次数5.7次,平均血药浓度(185.85 ± 173.42) ng/ml。其中,女性29例(42.03%),监测165次(41.77%),平均

表2 不同年龄段患者的CsA血药浓度分布($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Distribution of CsA blood concentration in different age groups($\bar{x} \pm s$)

年龄,岁	例数	监测次数	平均血药浓度,ng/ml	<150 ng/ml		150~250 ng/ml		>250 ng/ml	
				监测次数	比例,%	监测次数	比例,%	监测次数	比例,%
15~44	23	126	195.50 ± 223.82	58	46.03	43	34.12	25	19.84
45~65	25	134	194.57 ± 157.97	59	44.03	52	38.81	23	17.16
>65	21	135	168.18 ± 125.77	67	49.63	51	37.78	17	12.59
合计	69	395	185.85 ± 173.42	184	46.58	146	36.96	65	16.46

2.2 患者首次监测CsA血药浓度结果分布

CsA在人体内的药动学个体差异大,仅根据经验难以将血药浓度维持在目标范围内。本研究纳入的69例患者中,首次监测血药浓度处于目标范围的为23例,仅占33.33%;低于目标范围下限的为32例,占46.37%,是高于目标范围上限病例数的2.3倍。首次CsA血药浓度监测结果分布见表3。

表3 首次CsA血药浓度监测结果分布($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Distribution of initial CsA blood concentration monitoring($\bar{x} \pm s$)

血药浓度范围,ng/ml	例数	构成比,%	平均血药浓度,ng/ml
<150	32	46.37	79.03 ± 43.15
150~250	23	33.33	199.43 ± 26.04
>250	14	20.29	490.25 ± 306.17

2.4 CsA血药浓度监测次数对疗效的影响

纳入统计的69例AA患者中,根据疗效判定标准,截至统计日期治疗无效的患者共27例,基本治愈7例,缓解21例,明显进步14例,总有效率为60.87%(见表4)。按照患者血药浓

监测次数为5.69次,平均血药浓度(175.71 ± 142.67)ng/ml;男性40例(57.97%),监测230次(58.23%),平均监测次数为5.75次,平均血药浓度(193.12 ± 192.46)ng/ml。独立样本 t 检验结果显示,两性的监测次数和血药浓度差异均无统计学意义($t = 0.126, P = 0.900; t = 0.984, P = 0.326$)。

笔者统计了纳入统计范围内的4个年份(2014年为半年)的AA患者例数和CsA血药浓度监测次数(见表1),发现监测CsA血药浓度的AA患者总数大致相等,监测次数略有增加,平均监测次数基本保持在3次左右。

表1 不同年份监测频次变化

Tab 1 Changes of monitoring frequency in different years

年份	患者例数	监测次数	平均监测次数
2011年	28	98	3.50
2012年	37	105	2.84
2013年	36	132	3.67
2014年1-6月	20	60	3.00

2.2 不同年龄段患者的血药浓度分布

69例患者395次监测结果中,最低浓度为0.6 ng/ml,最高浓度为2 078.2 ng/ml,二者相差3 463.67倍。浓度低于150 ng/ml的184次,高于250 ng/ml的65次,150~250 ng/ml的146次,处于目标范围的占36.96%。69例患者中年龄最小者15岁,最大者85岁。15~44岁患者23例,监测126次,监测结果处于目标范围内的为43次,占34.12%;45~65岁患者25例,监测134次,监测结果处于目标范围内的为52次,占38.81%;65岁及以上患者21例,监测135次,监测结果处于目标范围内的为51次,占37.78%。 χ^2 检验结果表明,不同年龄段患者的监测结果处于目标范围内的比例差异无统计学意义($\chi^2 = 0.669, v = 2, P = 0.716$)。不同年龄段患者的CsA血药浓度分布见表2。

度监测次数分类,监测次数在3次及以下的患者共28例,治疗有效的共11例,有效率为39.29%;监测次数在4~10次和10次以上的患者分别为29例和12例,有效率分别为79.31%和66.67%。 χ^2 检验结果表明,各组之间的有效率差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.786, v = 2, P = 0.007$);进一步的两两比较结果显示,监测次数在4~10次的患者的有效率显著高于3次及以下的患者($\chi^2 = 9.482, v = 1, P = 0.002$)。

表4 血药浓度监测次数与疗效的关系

Tab 4 Relationship between monitoring times and efficacy

监测次数	有效例数			无效例数	总有效率,%
	基本治愈	缓解	明显进步		
≤3	2	4	5	17	39.29
4~10	4	12	7	6	79.31
>10	1	5	2	4	66.67
合计	7	21	14	27	60.87

3 讨论

AA是一种罕见的血液病,欧美国家AA发病率约为0.2/10

万,亚洲发病率为0.5/10万~0.7/10万,我国发病率为0.7/10万~0.8/10万^[5-6]。其发病原因尚不清楚,药物暴露、生活环境和病毒感染等诸多因素均能诱发AA。关于AA的发病机制,目前比较认可的是“免疫介导”致病机制的理论,认为T淋巴细胞功能异常是AA发病的主要机制^[7]。因此,尽管CsA的适应证中没有AA,国内外的治疗指南均将CsA作为AA治疗的首选药物之一,多个临床试验也证实CsA治疗AA具有良好的疗效^[4,8]。CsA是一种含11个氨基酸的环状多肽化合物,具有很强的免疫调节功能。由于CsA的治疗窗窄、治疗指数低、药动学个体差异大,药物代谢明显受食物、合并用药等因素影响,因此用药时进行血药浓度监测有助于提高疗效,减少毒副作用的发生。

2011年1月—2014年6月,我院共有69例使用CsA治疗的AA患者进行了血药浓度监测。由于抗胸腺细胞球蛋白价格昂贵,目前CsA是治疗AA的主要药物。69例患者共进行了395次CsA血药浓度监测,男性和女性患者的平均监测次数和平均血药浓度差异均无统计学意义,表明患者在接受血药浓度监测的依从性方面无差异。另外,4年间AA患者监测CsA血药浓度的总例数和平均次数基本保持稳定,表明我院医师已经认识到血药浓度监测在个体化医疗中的作用。我院药学部从20世纪80年代就已经开展血药浓度监测工作,经过30多年的发展,现已开展了涵盖免疫抑制剂、抗癫痫药、药物代谢相关基因等16种检测项目^[9-10]。通过与临床医师沟通及对患者进行用药教育,我院血药浓度监测工作稳步发展,提高了药物治疗的临床疗效。

CsA在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程均具有较大的个体差异,且易受其他因素的影响。胃肠排空速度、肝胆功能和食物因素都会影响CsA的吸收,而肝功能情况、合并用药和代谢酶基因多态性则会对CsA的代谢与排泄过程产生影响。因此,很难根据经验确定患者的用药剂量,使CsA血药浓度处于目标范围内。本次研究纳入的69例患者中,仅有23例患者的首次监测结果处于目标范围内,且低于目标范围下限的患者数远高于超出上限的,这说明医师在用药时为规避药物的毒副作用,倾向于使用较低剂量的药物。然而,血药浓度过低难以产生疗效,不利于疾病的转归,因此需要尽快监测CsA血药浓度,及时调整药物剂量。另外,由于食物、合并用药、胃肠功能等因素的影响,患者的CsA血药浓度容易出现波动,需要按监测结果调整剂量。本次研究的395次监测结果中,仅146次的结果处于目标范围内,占36.96%。而且,各个年龄段患者监测结果处于目标范围的比例基本一致,说明CsA的血药浓度在各个年龄段均受多种因素影响,波动较大,各年龄段患者均需要通过监测血药浓度来调整用药剂量。

本次纳入研究的69例AA患者中,CsA治疗有效的为42例,总有效率为60.87%,略低于相关文献报道的结果^[11],可能与治疗过程中部分患者退出治疗有关。从统计结果可以看

出,CsA血药浓度监测次数与患者基本转归情况具有一定的相关性,监测次数在4次以上的患者的有效率显著高于3次及以下的,这表明,坚持规律地监测CsA血药浓度,及时调整剂量,使血药浓度维持在目标范围内,有助于提高CsA对AA的临床疗效。祁峰等^[12]的研究成果印证了这点,他们的研究表明,经CsA治疗的AA患者,血药浓度监测频率越高,疗效越好。因此,建议使用CsA治疗的AA患者定期规律地监测CsA血药浓度,必要时在调整剂量的最初4~7 d内也应及时进行监测。

综上所述,使用CsA治疗的AA患者应借助血药浓度监测结果,实施临床给药方案的个体化调整,维持目标血药浓度,达到治愈疾病的目的。

参考文献

- [1] Young NS, Baecigalupo A, Marsh JCW. Aplastic anemia I pathophysiology and treatment[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(Suppl 1): S119.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(11): 790.
- [3] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1): 43.
- [4] 代萍, 余蓓. 环孢素A在再障中的疗效和安全性观察[J]. *四川医学*, 2013, 34(9): 1389.
- [5] Gross SA, Irons RD, Schnatter AR, et al. A hospital-based case control study of aplastic anemia in Shanghai, China [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184(1/2): 165.
- [6] 陈桂彬, 邵宗鸿, 储榆林. 再生障碍性贫血流行病学研究现状[J]. *中华血液学杂志*, 1999, 20(4): 221.
- [7] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia[J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2509.
- [8] 徐忠金. 环孢素A治疗小儿再生障碍性贫血的临床疗效[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(12): 63.
- [9] 张相林, 赵洁生, 任家佩, 等. 环孢素A血药浓度监测63例分析[J]. *中国医院药学杂志*, 1996, 16(11): 486.
- [10] 成立珠, 薛福林, 林友华, 等. 茶碱缓释片药代动力学及临床疗效[J]. *北京医学*, 1989, 11(5): 278.
- [11] 薛育新. 环孢素软胶囊治疗再生障碍性贫血的临床效果观察[J]. *临床合理用药*, 2014, 7(3): 63.
- [12] 祁峰, 卞海林, 陈迎平, 等. 探讨监测环孢素A血药浓度的临床应用[J]. *中国医药导刊*, 2013, 15(8): 1425.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2015-01-16)

(编辑:李 劲)