

154例肾病综合征患者环孢素A血药浓度监测及其对疗效、安全性的影响分析^Δ

李瑞莲^{1,2*}, 陈文倩¹, 张丹¹, 王晓雪¹, 覃旺军¹, 崔刚^{1#}(1.中日友好医院药学部, 北京 100029; 2.首都医科大学附属北京妇产医院药事部, 北京 100026)

中图分类号 R969.1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2827-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.20

摘要 目的:探讨肾病综合征(NS)患者环孢素A(CsA)血药浓度监测对其疗效及安全性的影响。方法:回顾性分析2014年1月—2017年8月中日友好医院肾内科治疗的154例接受CsA治疗并进行血药浓度监测的NS患者病历资料,并对其中63例初次使用CsA治疗的难治性NS成年住院患者初始治疗6个月内的血药浓度监测结果进行统计,以分析其与疗效及安全性的关系。结果:154例患者共计进行CsA血药浓度监测512次,平均3.32次/人,平均血药浓度为(125.98±105.13)ng/mL;血药浓度低于100 ng/mL的占44.14%。男性与女性患者平均监测次数、平均血药浓度及不同年龄段患者CsA平均血药浓度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。63例初次使用CsA治疗的难治性NS成年住院患者在初始治疗6个月(诱导期)内进行血药浓度监测共计237次;有效组患者平均血药浓度显著高于无效组,血药浓度<100 ng/mL的比例显著低于无效组($P<0.05$)。63例患者中有17例出现不良反应(发生率为26.98%)。发生不良反应的患者平均血药浓度显著高于未发生不良反应的患者,血药浓度>150 ng/mL的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者($P<0.05$);有效组与无效组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);有效组中,发生与未发生不良反应的患者平均血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但发生不良反应的患者血药浓度>150 ng/mL的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者($P<0.05$)。随着监测次数的增加,患者不良反应发生率呈逐渐下降趋势,但不同监测次数的患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:CsA药动学个体差异大,影响其血药浓度的因素较多,且其血药浓度的变化可影响疗效和安全性。在应用CsA治疗NS的过程中,很难根据经验确定CsA的用药剂量,临床应重视其血药浓度监测,并以监测结果为依据制订个体化给药方案,以提高疗效、减少不良反应的发生。

关键词 肾病综合征;环孢素A;血药浓度监测;疗效;安全性

Analysis of Cyclosporine A Blood Concentration Monitoring in 154 Cases of Nephrotic Syndrome Patients and Its Effects on Efficacy and Safety

LI Ruilian^{1,2}, CHEN Wenqian¹, ZHANG Dan¹, WANG Xiaoxue¹, QIN Wangjun¹, CUI Gang¹(1. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

- vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(3): 265-275.
- [22] 林忠, 陈敏方, 崔可, 等. 中国成年感染患者万古霉素群体药动学研究[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(1): 101-106.
- [23] TANAKA A, AIBA T, OTSUKA T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 778-782.
- [24] THOMAS F, SÉRONIE-VIVIEN S, GLADIEFF L, et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2005, 44(12): 1305-1316.
- [25] BOUVET Y, BOUISSOU F, COULAIS Y, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(9): 1299-1306.
- [26] PEA F, PORRECA L, BARALDO M, et al. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(3): 329-335.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503175)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: liruilian92@sohu.com

通信作者:副主任药师。研究方向:治疗药物监测、药物分析、药物临床试验、中药成药性。电话:010-84205563。E-mail: cui-gang0929@163.com

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-08-15)

(编辑:张元媛)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of blood concentration monitoring of cyclosporin A (CsA) in patients with nephrotic syndrome (NS) on efficacy and safety. **METHODS:** The medical records of 154 NS patients receiving CsA and blood concentration monitoring in nephrology department of China-Japan Friendship Hospital during Jan. 2014-Aug. 2017 were analyzed retrospectively. The results of blood concentration monitoring in 63 adult inpatients with refractory NS receiving CsA for the first time within 6 months of initial treatment were analyzed statistically. The relationship of blood concentration monitoring with efficacy and safety was analyzed. **RESULTS:** The blood concentration of CsA in 154 patients were monitored for 512 times with an average of 3.32 times/person, and average blood concentration was (125.98 ± 105.13) ng/mL. The patients with blood concentration of CsA < 100 ng/mL accounted for 44.14%. There was no statistical significance in average monitoring times or average blood concentration between male and female, average blood concentration of CsA among different age groups ($P > 0.05$). The blood concentration was monitored for 237 times in 63 adult inpatients with refractory NS receiving CsA for the first time within 6 months of initial treatment (induction period). Average blood concentration of effective group were significantly higher than ineffective group; the proportion of effective group with blood concentration < 100 ng/mL was significantly lower than that of ineffective group, with statistical significance ($P < 0.05$). Among 63 patients, 17 patients suffered from ADR (the incidence of ADR was 26.98%). The average blood concentrations of ADR patients were significantly higher than those without ADR; the monitoring times of ADR patients with blood concentration > 150 ng/mL was significantly higher than those without ADR, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between effective group and ineffective group ($P > 0.05$). Among effective group, there was no statistically significance in average blood concentration between ADR patients and patients without ADR ($P > 0.05$); the monitoring times of ADR patients with blood concentration > 150 ng/mL was significantly higher than patients without ADR, with statistical significance ($P < 0.05$). With the increase of monitoring times, the incidence of ADR decreased gradually. There was no statistical significance in the incidence of ADR among patients who were monitored for different times ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** The pharmacokinetics of CsA varies in different patients and many factors affect its blood concentration. The changes of blood concentration affect the efficacy and safety of CsA. It is difficult to determine the dosage of CsA based on experience in the treatment of NS with CsA. Great importance should be attached to blood concentration monitoring of CsA and the implementation of individualized dosage regimen based monitoring results so as to improve therapeutic efficacy and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Nephrotic syndrome; CyclosporineA; Blood concentration monitoring; Efficacy; Safety

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是临床常见的一组肾脏疾病综合征,以大量蛋白尿(>3.5 g/d)、低白蛋白血症(人血白蛋白 <30 g/L)以及不同程度的水肿、高脂血症为主要特征。既往对于该病的治疗以激素为主,但是许多患者由于对激素治疗出现依赖、抵抗,以致病情多次反复、进而发展为难治性NS,此时往往需要加用免疫抑制剂^[1]。环孢素A(CsA)是治疗NS的二线药物,主要用于难治性NS或糖皮质激素治疗有效但不良反应较大者。由于CsA在人体内代谢个体差异大且存在较多毒副反应,故在其治疗过程中需要进行血药浓度监测。为此,本研究回顾性分析了中日友好医院154例NS患者的CsA血药浓度监测结果,并对其中初次使用CsA治疗的难治性NS成年住院患者初始治疗6个月内的血药浓度监测结果进行分析,以探讨CsA血药浓度监测对患者疗效及安全性的影响,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)接受CsA治疗;(2)进行血药浓度监测。

排除标准:(1)接受CsA以外的其他免疫抑制剂治疗者;(2)接受CsA治疗但未进行血药浓度监测者。

1.2 资料来源

回顾性分析2014年1月—2017年8月中日友好医院肾内科154例接受CsA治疗并进行血药浓度监测的NS患者病历资料,其中,男性118例,女性36例;平均年

龄 (60.58 ± 42.51) 岁;有63例(男性43例,女性20例)为初次使用CsA治疗的难治性NS成年住院患者,平均年龄 (41.48 ± 16.37) 岁。血药浓度监测数据来源于医院检验之星系统(LIS),相关临床资料来源于医院信息系统(HIS)。

1.3 材料

Architect i1000SR型全自动免疫分析仪(美国Abbott Laboratories公司);R20型低温高速离心机(北京白洋医疗器械有限公司);LDZ5-2型低速离心机(北京医用离心机厂);VORTEX-GENIE 2型多功能旋涡混合器(美国Scientific Industries公司);CsA测定试剂盒、CsA校准品、蛋白沉淀剂、蛋白破碎剂(美国Abbott Laboratories公司);全血免疫抑制剂质控物(美国Bio-Rad Laboratories公司)。

1.4 给药方案

63例初次使用CsA的患者均为难治性NS,均采用CsA联合糖皮质激素治疗:环孢素软胶囊(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H10960122,规格:25 mg;诺华制药有限公司,批准文号:国药准字J20140116,规格:25 mg),剂量 $3.0 \sim 5.0$ mg/(kg·d),分2次(早、晚)空腹口服+醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,批准文号:国药准字H12020123,规格:5 mg) $0.4 \sim 0.5$ mg/(kg·d),每日早晨顿服,对于肝功能不全患者选用等效剂量的甲泼尼龙片(辉瑞制药有限公司,批

准文号:国药准字H20150245,规格:4 mg)。所有患者均配合低盐优质蛋白饮食,有高凝状态、高血压和高脂血症者分别给予抗凝、降压和调脂治疗(该63例患者为初次使用CsA,基线相对平整,结果可靠,具有代表性。而其他患者为非初次使用CsA,治疗方案有一定的调整,故治疗方案未描述)。

1.5 样本采集及血药浓度监测

所有患者于早晨服药前空腹采集肘静脉血2~4 mL,置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝采血管中,缓慢颠倒采血管数次混合后,精密吸取全血200 μL,置于1.5 mL离心管中,加入蛋白破碎剂100 μL、蛋白沉淀剂400 μL,立即涡旋5~10 s混匀;于4℃下以12 000 r/min离心5 min后,取上清液于预处理管中,避免产生气泡,置于全自动免疫分析仪中测定全血CsA浓度。

1.6 判定标准

1.6.1 CsA目标血药浓度 根据《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》^[2],成年NS患者初始治疗期CsA血药谷浓度目标为100~150 ng/mL。

1.6.2 疗效判定标准 根据《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》^[2]判定疗效,分为——完全缓解(CR):24 h尿蛋白定量<0.3 g,肾功能正常,人血白蛋白>35 g/L;部分缓解(PR):24 h尿蛋白定量>0.3~<3.5 g,或24 h尿蛋白定量比基线水平下降50%,且肾功能稳定(血肌酐较基线水平上升<20%);未缓解(NR):24 h尿蛋白定量>3.5 g,且下降幅度小于基线水平的50%。CR+PR合计为有效;NR计为无效。

1.7 不良反应

观察患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.8 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素ANOVA分析或 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者CsA血药浓度监测结果总体情况

154例患者共计进行CsA血药浓度监测512次,平均3.32次/人;平均血药浓度为(125.98 ± 105.13)ng/mL;血药浓度低于100 ng/mL的占44.14%。患者CsA血药浓度监测结果分布情况见表1。

表1 患者CsA血药浓度监测结果

Tab 1 Results of CsA blood concentration monitoring

血药浓度范围,ng/mL	<i>n</i>	构成比,%	平均血药浓度($\bar{x} \pm s$),ng/mL
<100	226	44.14	64.28 ± 24.22
100~150(目标值)	153	29.88	122.51 ± 14.72
>150	133	25.98	234.82 ± 149.41

2.2 不同性别患者CsA血药浓度监测结果

154例患者中,女性患者共计进行CsA血药浓度监测113次,平均3.14次/人,平均血药浓度为(117.04 ± 85.74)ng/mL;男性患者共计进行CsA血药浓度监测399次,平均3.38次/人,平均血药浓度为(128.51 ± 109.96)ng/mL。男性与女性患者平均监测次数、平均血药浓度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不同年龄段患者CsA血药浓度监测结果

154例患者中,年龄最小者12岁,最大者78岁;以18~44岁患者居多,占54.55%。不同年龄段患者CsA平均血药浓度比较,差异均无统计学意义($P = 0.498$),详见表2。

表2 不同年龄段患者CsA血药浓度监测结果

Tab 2 Results of CsA blood concentration monitoring in different age groups

年龄,岁	<i>n</i>	构成比,%	监测次数,次	平均监测次数,次/人	平均血药浓度($\bar{x} \pm s$),ng/mL
<18	5	3.25	11	2.20	90.46 ± 44.93
18~44	84	54.55	297	3.54	123.27 ± 94.26
45~65	55	35.71	168	3.05	132.56 ± 123.13
>65	10	6.49	36	3.60	128.52 ± 112.38

2.4 CsA血药浓度监测与疗效的关系

63例初次使用CsA的患者在初始治疗6个月(诱导期)内进行血药浓度监测共计237次。根据疗效判定标准将CR和PR患者纳入有效组(47例),NR患者纳入无效组(16例)。有效组患者平均血药浓度显著高于无效组,差异有统计学意义($P = 0.019$);血药浓度<100 ng/mL的患者比例显著低于无效组,差异有统计学意义($P = 0.001$),详见表3(注:因门诊患者难以追溯临床资料,且住院患者中非初次使用CsA者包括在院外使用CsA较长时间效果不佳或停药后复发来我院诊治等情况,上述患者均无法准确评价其临床疗效,故仅对在我院初次使用CsA治疗的63例难治性NS成年住院患者的数据进行分析)。

表3 CsA血药浓度监测与疗效的关系

Tab 3 Relationship of CsA blood concentration monitoring with efficacy

组别	疗效标准	<i>n</i>	监测次数,次	平均监测次数,次/人	平均血药浓度($\bar{x} \pm s$),ng/mL	血药浓度<100 ng/mL		血药浓度100~150 ng/mL		血药浓度>150 ng/mL	
						监测次数,次	比例,%	监测次数,次	比例,%	监测次数,次	比例,%
有效组	CR	14	73	5.21	141.53 ± 97.22	24	32.88	28	38.36	21	28.77
	PR	33	107	3.24	133.97 ± 108.77	41	38.31	38	35.51	28	26.16
	总计	47	180	3.83	137.04 ± 104.03*	65	36.11*	66	36.67	49	27.22
无效组	NR	16	57	3.56	102.44 ± 65.94	36	63.16	14	24.56	7	12.28

注:与无效组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. invalid group, * $P < 0.05$

2.5 不良反应发生情况

63例患者中有17例出现了不良反应,不良反应发生率为26.98%。其中,尿酸升高7例,肌酐升高6例,丙氨酸转氨酶升高5例,肺部感染3例,皮疹1例,胃肠不适1例,基础血压升高大于20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)1例。除严重肝肾损害或肺部感染导致患者停药外,其余发生不良反应的患者均经对症处理后继续治疗。

2.6 CsA血药浓度监测与不良反应的关系

发生不良反应的患者平均血药浓度为(150.90±102.31) ng/mL,显著高于未发生不良反应患者的

(121.39±95.02) ng/mL,差异有统计学意义($P=0.049$);发生不良反应的患者血药浓度>150 ng/mL的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者,差异有统计学意义($P=0.009$);有效组与无效组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.836$)。有效组中,发生与未发生不良反应的患者平均血药浓度比较,差异无统计学意义($P=0.120$),但发生不良反应的患者血药浓度>150 ng/mL的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者,差异有统计学意义($P=0.031$),详见表4。

表4 CsA血药浓度监测与不良反应的关系

Tab 4 Relationship of CsA blood concentration monitoring with ADR

组别	发生不良反应			未发生不良反应			不良反应发生率, %
	n	平均血药浓度($\bar{x}\pm s$), ng/mL	血药浓度>150 ng/mL的患者监测次数所占比例, %	n	平均血药浓度($\bar{x}\pm s$), ng/mL	血药浓度>150 ng/mL的患者监测次数所占比例, %	
有效组	13	159.94±100.99	42.50*	34	130.83±104.41	25.00	27.66
无效组	4	126.78±105.37	28.57	12	93.75±43.05	7.14	25.00
总计	17	150.90±102.31*	37.04*	46	121.39±95.02	19.67	26.98

注:与未发生不良反应者比较, * $P<0.05$

Note: vs. patients without ADR, * $P<0.05$

进一步对血药浓度监测次数与不良反应的关系进行统计分析,监测次数≤3次的患者不良反应发生率为35.48%,监测次数4~5次的患者不良反应发生率为23.53%,监测次数≥6次的患者不良反应发生率为13.33%。可见,随着监测次数增加,患者不良反应发生率呈逐渐下降趋势,但不同监测次数的患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P=0.265$),详见表5。

表5 血药浓度监测次数与不良反应的关系

Tab 5 Relationship of blood concentration monitoring frequency with ADR

监测次数,次	未发生不良反应,例	发生不良反应,例	不良反应发生率, %
≤3	20	11	35.48
4~5	13	4	23.53
≥6	13	2	13.33
总计	46	17	26.98

3 讨论

近年来, CsA被广泛用于治疗NS,与其他免疫抑制剂相比,其优点在于可选择性地作用于T淋巴细胞,而不影响骨髓中的粒细胞和红细胞;且其对部分使用传统免疫抑制剂治疗无效的NS患者仍然有效^[1]。

NS是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增高、大量血浆蛋白自尿中丢失而导致一系列病理生理改变的一种临床综合征。CsA治疗NS的作用机制分为免疫介导和非免疫介导两个方面:免疫介导作用机制为作用于T淋巴细胞,抑制白细胞介素2(IL-2)的生成及其受体表达,使细胞毒性T淋巴细胞聚集作用减弱,从而减少其他细胞因子的产生与聚集,使炎症反应减轻或消失;非免疫介导作用机制为减少肾血流量,降低肾小球滤过压^[1]。CsA对NS的治疗主要包括诱导、缓解、巩固、维持。《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》推荐初始诱导阶段应维持成年NS患者血药谷浓度目标为

100~150 ng/mL,蛋白尿缓解后逐渐减量至最低有效量并维持治疗1~2年^[9]。

本研究中,154例NS患者接受CsA血药浓度监测共计512次,男性与女性患者平均监测次数比较,差异无统计学意义。这表明,性别差异对接受血药浓度监测的依从性无显著影响。男性与女性患者平均血药浓度比较,差异也无统计学意义。这提示,性别差异对血药浓度监测结果无显著影响。

有文献指出, CsA用于不同年龄患儿的药动学存在差异,年龄越大者CsA的生物利用度越高^[3-4]。因此,为达到相同的血药浓度,年龄越小的患儿所需CsA的相对剂量越大^[4-5]。此外,由于儿童药动学的特殊性,其药物血浆蛋白结合率低、分布容积小,可致游离CsA浓度升高,故对其用药剂量掌控应格外谨慎。有指南提出,将激素耐药型患儿CsA血药谷浓度控制在100~200 ng/mL^[5]。另有指南建议,将激素敏感、复发或依赖型NS患儿CsA血药谷浓度控制在80~120 ng/mL^[6]。本研究纳入<18岁患儿5例,年龄最小者12岁,平均年龄14.4岁,平均血药浓度为(90.46±44.93) ng/mL,低于其他年龄段患者,但差异无统计学意义。这提示临床医师在对患儿进行治疗时,为避免CsA毒副反应的发生应低剂量给药,且应加强对患儿CsA血药浓度的监测,以便及时调整药物剂量至有效浓度范围。此外, CsA在儿童体内的半衰期为成人的一半,故对于患儿进行血药浓度监测时需要缩短监测周期^[7]。

影响CsA治疗NS疗效的因素颇多且较为复杂,包括患者既往对激素的敏感程度及患者的病理类型等。有文献报道, CsA对激素依赖型NS患者的疗效优于激素抵抗型患者,对病理类型表现为膜性肾病及微小病变性肾病的NS患者疗效较好^[8]。同时, CsA的体内药动学

具有较大的个体差异,胃肠排空速度、肝胆功能、食物、合并用药及代谢酶基因多态性均是影响 CsA 血药浓度的因素。本研究结果显示,有效组患者平均血药浓度显著高于无效组,血药浓度 < 100 ng/mL 的比例显著低于无效组,差异均有统计学意义。这提示,CsA 血药浓度可影响疗效,通过血药浓度监测并及时调整剂量以确保 CsA 血药浓度在目标浓度范围内对提高疗效具有重要意义。此外,在 CsA 治疗 NS 的过程中疗效亦会受患者血脂异常的影响^[9]。文献指出,在 CsA 血药浓度差异无统计学意义的情况下,血胆固醇 ≤ 9 mmol/L 的患者 CR 率高于血胆固醇 > 9 mmol/L 的患者^[10]。由于 CsA 具有高度亲脂性,在血浆中会与血胆固醇等脂质结合,而抑制其进入靶组织,进而导致 CsA 的疗效减弱。NS 治疗过程中患者血脂水平会发生变化,缓解期血脂水平相比诱导期有所下降,故临床治疗时应考虑患者血脂水平的变化,随着治疗的进展,在缓解期治疗时应较诱导期减少 CsA 的用量。

CsA 的不良反应较多,主要表现为对肝肾功能的影响及引起血压升高、感染、多毛症、胃肠道反应、牙龈增生,以及对血糖、血脂、尿酸代谢的影响等,经减量对症处理或停药后多可消失。CsA 最严重的不良反应为肾毒性,是临床上制约其长期使用的重要因素。本研究结果显示,发生不良反应的患者血药浓度 > 150 ng/mL 的监测次数所占比例显著高于未发生不良反应的患者,差异有统计学意义。这提示,当 CsA 血药浓度超过目标浓度的上限值时易增加不良反应的发生风险,因此在关注疗效的同时也应关注血药浓度的变化,以防血药浓度过高引起不良反应。本研究发生不良反应的患者中有较大比例出现高血药浓度(155.9~626.2 ng/mL),之后虽逐渐回落,但已导致了不良反应的发生。此外,有 1 例患者血药浓度低于目标浓度范围但仍发生了不良反应(肝肾损害和肺部感染),对其共进行了 3 次血药浓度监测,平均血药浓度仅为(30.03 ± 12.00)ng/mL,考虑到该患者为 78 岁高龄且存在特殊的个体差异,医师对其停止用药。这提示,高血药浓度及个体差异的特殊性均是导致 CsA 不良反应发生的重要因素。因此,临床应加强血药浓度监测工作,避免血药浓度超过目标浓度范围上限值的同时,还需加强对特殊患者的监测。

本研究结果还显示,不同监测次数的患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。这可能与纳入的样本量较小有关,但仍有一定的随监测次数增加而不良反应逐渐减少的趋势。这提示,增加监测次数可能有利于减少不良反应的发生。

综上所述,CsA 药动学个体差异大,影响其血药浓度的因素较多,且其血药浓度的变化可影响疗效和安全性。而在应用 CsA 治疗 NS 的过程中,很难根据经验确定 CsA 的用药剂量。临床应重视 CsA 血药浓度监测,并以监测结果为依据制订个体化给药方案,以提高疗效,减少不良反应的发生。但由于本研究纳入的样本量较小,且影响 CsA 治疗 NS 的疗效及安全性的因素颇多且较为复杂,不同疾病状态下血药浓度监测对 CsA 治疗 NS 疗效及安全性的影响仍需大样本、多中心研究进一步探讨。

参考文献

- [1] 《环孢素 A 在肾内科的应用》专家协作组. 环孢素 A 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.
- [2] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.
- [3] USHIJIMA K, UEMURA O, YAMADA T. Age effect on whole blood cyclosporine concentrations following oral administration in children with nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(4): 663-668.
- [4] YU LING, REN REN, YU ZI-HUA. Study progress of cyclosporine therapy on steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2012, 21(5): 371-374.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 激素耐药型肾病综合征诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805-809.
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [7] 贾暖, 张黎, 刘洋, 等. 难治性肾病综合征环孢素 A 血药浓度监测结果分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(3): 72-74.
- [8] 满利萍, 张承英, 张建荣. 环孢素 A 联合激素治疗难治性肾病综合征 31 例临床疗效观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(5): 281-285.
- [9] POZZETTO U, CITTERIO F, FIORAVANTI G, et al. Dyslipidemia can reduce the immunosuppressive effects of cyclosporine[J]. *Transpl Immunol*, 2008, 18(4): 349-351.
- [10] JIAN SHAN, HE YAN-YAN, SONG HONG-MEI, et al. The effects of cyclosporine A in children with refractory nephritic syndrome[J]. *J Clin Pediatr*, 2010, 28(4): 330-333.

(收稿日期: 2018-03-26 修回日期: 2018-08-27)

(编辑: 陈宏)