

# 肾移植患者环孢素 A 血药浓度与胱抑素 C 的相关性分析<sup>Δ</sup>

蒋艳<sup>1\*</sup>, 邹素兰<sup>1</sup>, 王明丽<sup>1</sup>, 许贤林<sup>2</sup>, 姜庆波<sup>3</sup>, 吴萍<sup>1</sup>, 陈荣<sup>1</sup>(1. 苏州大学附属第三医院/常州市第一人民医院药剂科, 江苏常州 213003; 2. 苏州大学附属第三医院/常州市第一人民医院泌尿外科, 江苏常州 213003; 3. 苏州大学附属第三医院/常州市第一人民医院检验科, 江苏常州 213003)

中图分类号 R969.3; R979.5; R699.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0522-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.15

**摘要** 目的: 研究肾移植患者术后不同时期的环孢素 A(CsA) 血药浓度与血清胱抑素 C(CysC) 和血清肌酐(Scr) 的相关性。方法: 118 例肾移植患者术后肾功能稳定(肌酐清除率 > 40 ml/min), 其中男性 60 例, 女性 58 例, 共监测 307 例次。术后同时监测 CsA 血药浓度、CysC 值和 Scr。结果: 随着术后时间的延长, CsA 血药浓度呈逐渐下降趋势, CysC 的均值高于正常参考范围, 而 Scr 值均在正常参考范围内。术后不同时间段组、不同药物浓度组的 CsA 血药浓度与 CysC 和 Scr 均无显著相关性。结论: 肾移植术后 CsA 血药浓度的高低, 不影响 CysC、Scr 对移植肾功能的评价。

**关键词** 肾移植; 环孢素 A; 血药浓度; 胱抑素 C; 血清肌酐

## Analysis of the Correlation between Blood Concentration of Cyclosporine A and Cystatin C in Patients with Renal Transplantation

JIANG Yan<sup>1</sup>, ZOU Su-lan<sup>1</sup>, WANG Ming-li<sup>1</sup>, XU Xian-lin<sup>2</sup>, JIANG Qing-bo<sup>3</sup>, WU Ping<sup>1</sup>, CHEN Rong<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Changzhou Municipal First People's Hospital/The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China; 2. Dept. of Urinary Surgery, Changzhou Municipal First People's Hospital/The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China; 3. Dept. of Laboratory, Changzhou Municipal First People's Hospital/The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the correlation of blood concentration of cyclosporine A (CsA) with cystatin C (CysC) and serum creatinine (Scr) in patients with renal transplantation. METHODS: The postoperative renal function of 118 patients with renal transplantation was stable (Scr clearance > 40 ml/min, 60 male/58 female, a total of 307 cases). The blood concentration of CsA, CysC and Scr were monitored after operation. RESULTS: As the extension of time, blood concentration of CsA showed a gradual declining trend, and average value of CysC was higher than normal reference range while Scr values were within the normal reference range. The blood concentrations of CsA were not significantly associated with CysC value and Scr in different positive time groups and different drug concentration groups. CONCLUSIONS: After renal transplantation, blood concentration of CsA has no effect on the evaluation of graft function by the biochemical indicators such as CysC, Scr.

**KEYWORDS** Renal transplantation; Cyclosporine A; Blood concentration; Cystatin C; Serum creatinine

环孢素 A(CsA) 作为强效免疫抑制剂, 广泛用于肾移植术后的抗排斥反应, 术后定期监测 CsA 血药浓度能有效防止排斥反应的发生。胱抑素 C(CysC) 是近年来用于评估肾小球滤过率(GFR) 的新型内源性生物学标志, 其敏感性和准确性优于血清肌酐(Scr)<sup>[1-3]</sup>, 是一种理想的反映 GFR 的内源性标志物<sup>[4]</sup>。本文探讨肾移植患者术后不同时期的 CsA 血药浓度与 CysC 和 Scr 的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

来自我院肾移植手术后监测 CsA 血药浓度的 118 例随访患者, 其中男性 60 例, 女性 58 例, 平均年龄为 (42.39 ± 11.84) 岁, 体质量为 (61.28 ± 9.37) kg。共监测 307 例次。术后采用常规三联免疫抑制剂方案, 即: CsA+吗替麦考酚酯(MMF)+强的

松。术后未发生移植肾功能延迟恢复(DGF), 临床情况稳定, 包括: 无急性排斥反应, 无发热感染症状, 无 CsA 相关肾毒性。近期末使用大剂量糖皮质激素。

### 1.2 仪器与试剂

西门子的 Viva-E 药物浓度分析仪, 相配套的 Emit 2000 环孢霉素特异性检测试剂(批号: 6R079UL-D2)、特异性定标液(批号: 6R119UL-D3)、样本前处理试剂(批号: 6R719UL-D3)、全血质控(Los Osos, CA.93412, USA); 美国强生干化学全自动生化分析仪; 日立 7600-110E 全自动生化分析仪, CysC 试剂盒购自上海景源医疗器械有限公司。

### 1.3 标本的采集与测定

晨起空腹抽取肘正中静脉血, 置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>) 抗凝管中, 取全血测定 CsA 血药浓度; 取血浆测定 CysC 和 Scr, 正常参考值范围分别是 0~1.02 mg/L (CysC)、44~144 μmol/L (Scr)。采用 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率(Ccr), 以此作为 GFR 的估计值。男性: Ccr = (140 - 年龄

Δ 基金项目: 常州市第三十五批科技计划项目(No. CY20119021)

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0519-68870870。E-mail: czjiangy@163.com

龄)×体重(kg)/0.815×Scr;女性:Ccr=[(140-年龄)×体重(kg)/0.815×Scr]×0.85。结果Ccr>40 ml/min。采集标本前3天内进行低蛋白饮食,避免剧烈运动。采用均相酶免疫分析法测定患者的CsA血药浓度,采用微粒子增强比浊法测定患者的CysC值,采用酶法测定Scr。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件分析结果。所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用ANOVA方差分析,相关性比较采用Pearson分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后不同时期CsA血药浓度与肾功能变化的对比和相关性分析

随着术后时间的延长,CsA血药浓度呈逐渐下降趋势,3

表1 不同时间段CsA血药浓度与肾功能指标的比较及相关性分析( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison and analysis of the correlation between blood concentration of CsA and renal function indexes among different periods( $\bar{x} \pm s$ )

组别	术后时间	例次	CsA浓度,ng/ml	CysC,mg/L	Scr, $\mu$ mol/L	$P_1$ (CsA浓度-CysC)	$P_2$ (CsA浓度-Scr)
1	≤1月	17	166.82±73.10	1.60±0.24	102.55±18.89	0.54	0.39
2	>1~3月	19	158.82±49.78	1.41±0.44	87.03±13.28	0.13	0.16
3	>3~6月	22	137.68±37.12	1.56±0.26	82.37±13.61	0.55	0.22
4	>6~12月	46	126.94±33.15	1.57±0.34	89.05±12.64	0.21	0.50
5	>12~24月	46	117.01±33.22	1.36±0.40	88.80±15.29	0.33	0.95
6	>24~48月	38	110.28±30.96	1.51±0.41	94.99±24.91	0.51	0.94
7	>48月	119	97.32±40.88	1.60±0.49	97.98±28.05	0.14	0.63

表2 不同浓度组CsA血药浓度与肾功能指标的比较及相关性分析( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison and analysis of the correlation between blood concentration of CsA and renal function indexes among different concentration groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CsA浓度,ng/ml	例次	CysC,mg/L	Scr, $\mu$ mol/L	$P_1$ (CsA浓度-CysC)	$P_2$ (CsA浓度-Scr)
1	≤100	122	1.50±0.45	94.11±25.65	0.54	0.38
2	>100~150	130	1.54±0.43	92.63±20.13	0.30	0.13
3	>150~200	40	1.51±0.31	91.37±20.00	0.88	0.30
4	>200	15	1.77±0.30	98.75±22.82	0.82	0.21

## 3 讨论

肾移植是肾病终末期患者最佳的治疗方法之一,科学、规律地术后随访,有助于及时发现移植肾的早期病变及危险因素,有利于提高移植肾的长期存活率。术后随访包括针对移植肾功能的评估、免疫抑制剂的监测以及对受者免疫状态的监测<sup>[5]</sup>。

肾功能的评估包括对肾小球滤过功能和肾小管分泌与重吸收功能的评估,其中对肾小球滤过功能的评估更为重要。GFR是反映肾脏滤过功能的一项重要指标,临床上常采用Scr、尿素氮(BUN)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)等来反映GFR,但影响他们的肾外因素很多,准确性较差。自1985年血清CysC被首次报道可作为评价肾小球滤过功能的指标以来,已有很多研究表明,在健康人或多种肾脏疾病患者中,血清CysC作为一种准确反映GFR的指标,其效能优于Scr<sup>[6-7]</sup>,能很好地替代Scr而成为一种新的理想的反映GFR的内源性标志物<sup>[1,8-10]</sup>。CysC是由122个氨基酸组成的低分子量非糖基碱性蛋白质,所有的有核细胞均可产生,生成速度和血浓度稳定,能自由通过肾小球滤过膜,几乎完全被肾小管重吸收且不被分泌,不受炎症、胆红素、溶血、甘油三酯的影响,并与性别、年龄、肌肉量无关<sup>[11]</sup>,且个体间变异较小<sup>[12]</sup>。

CsA是一种从真菌中得到的环状十一氨基酸多肽,它是一

个月内差异无统计学意义;第5组的CysC值与第1、4、7组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );第1组和第7组的Scr显著高于第2、3、4、5组。CysC值均高于正常参考值范围,而Scr均在正常范围内。各时间段,CsA浓度分别与CysC值、Scr的相关性比较, $P$ 值均大于0.05,差异无统计学意义,见表1。

### 2.2 不同药物浓度水平组血药浓度与肾功能指标的比较和相关性分析

根据现有数据,按CysC血药浓度水平分成1(≤100 ng/ml)、2(>100~150 ng/ml)、3(>150~200 ng/ml)和4(>200 ng/ml)组,其中第4组的CysC与第1、2、3组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各组之间的Scr差异无统计学意义。各血药浓度水平组,CsA浓度分别与CysC值、Scr的相关性比较, $P$ 值均大于0.05,差异无统计学意义,见表2。

种强效免疫抑制剂,广泛应用于器官移植术后,尤其是肾移植术后的抗排斥反应<sup>[13]</sup>。在肾移植术后早期,其剂量不足会引起器官排斥,而剂量过大又会导致中毒反应,而两者很难从症状上区分。因此临床使用CsA时需对其血药浓度进行动态监测,及时调整用药剂量,以避免药物中毒和疗效不佳。文献<sup>[14-15]</sup>报道,肾移植患者使用抗排斥免疫抑制剂CsA,可使血清CysC的浓度增加,故使用CysC作为评价移植肾功能的参考指标时,应考虑免疫抑制剂的影响。Bökenkamp A等<sup>[16]</sup>报道提示免疫抑制剂是影响CysC的一个重要因素,因为所有肾移植患者术后均服用了CsA。另有一些研究表明,CsA对CysC的影响不大。由此可见,免疫抑制剂与CysC的相关性如何,国内外文献尚未有明确的结论<sup>[14]</sup>。

本试验首次考察了肾移植术后肾功能恢复稳定患者的免疫抑制剂CsA与肾功能指标CysC和Scr的相关性,在术后不同时间段,没有发现药物浓度的高低对CysC和Scr有显著性影响,与Risch L等<sup>[14]</sup>的研究结果是一致的。虽然在不同药物浓度水平组,浓度大于200 ng/ml组的CysC值与低浓度组差异有统计学意义,但这组病例数较其他组偏少,术后时间大多在1个月之内,Scr也略高于术后时间较长的病例,结合Pearson相关分析的结果,并不足以证明药物浓度与CysC存在正相关关系。

从现有的试验数据可以看出,随着术后时间的延长,CsA浓度会有显著性差异,而CysC和Scr在恢复正常后即保持在比较稳定的状态,差异较小。肾移植术后在移植肾功能恢复正常功能后,按健康人的评价标准,肾移植患者的Scr均在正常范围内,而CysC大多数高于正常范围上限。笔者认为对于肾移植患者,可设立特定的参考值范围,正常范围的上限可适当较普通健康人的宽。具体数值有待更多的试验数据和进一步的临床观察。

本文的缺憾是采集数据的时间有限,采集人群样本量不够大,可能导致结果与有些文献不一致,故免疫抑制剂的血药浓度对肾功能指标的影响程度还有待更深入的观察研究。

## 参考文献

- [1] Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, *et al.* Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(2):348.
- [2] 李玉艳,杨振坤,李强.胱抑素C在临床中的应用进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(9):812.
- [3] 刘雪梅,于华凤,张洪霞.儿童肾功能损害不同时期血清胱抑素C的变化及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(28):76.
- [4] Gökkusu CA, Ozden TA, Gül H, *et al.* Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37(2):94.
- [5] 叶俊生,付绍杰,邓文锋,等.肾移植术后随访中检测受者血清胱抑素C的临床价值[J]. *中华器官移植杂志*, 2010, 31(11):648.
- [6] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(10):2 024.
- [7] 罗长青,王玉梅,邓安国,等.测定血清Cystatin C浓度判

断肾小球滤过率的临床意义[J]. *临床内科杂志*, 2003, 20(3):154.

- [8] Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, *et al.* Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(2):193.
- [9] 陈菁,朱东芳. Cystatin C的检测及临床应用[J]. *绍兴文理学院学报:自然科学版*, 2004, 24(7):106.
- [10] Hari P, Bagga A, Mahajan P, *et al.* Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(10):1 757.
- [11] Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, *et al.* Structure and expression of the human cystatin C gene[J]. *Biochem J*, 1990, 268(2):287.
- [12] Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, *et al.* Biological variation of cystatin C: implication for the assessment of glomerular filtration rate[J]. *Clin Chem*, 1998, 44(7):1 535.
- [13] 刘伟.肾移植术后环孢素A血药浓度监测及临床意义[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(15):90.
- [14] Risch L, Herklotz R, Blumberg A, *et al.* Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(11):2 055.
- [15] Wasén E, Isoaho R, Mattila K, *et al.* Serum cystatin C in the aged: relationships with health status[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1):36.
- [16] Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, *et al.* Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(10):1 866.

(收稿日期:2013-07-16 修回日期:2013-09-25)

## 世界卫生组织向叙利亚阿勒颇运送逾125吨医疗用品

**本刊讯** 世界卫生组织(WHO)向叙利亚阿勒颇(政府控制地区和反对派控制地区)的卫生提供者运送了两批共超过125吨的医疗设备和药物。所有运送物品包括手术材料、治疗慢性病和传染病的药物、婴儿保育箱、呼吸器和重症监护(ICU)病床。

第一批运送物品为26吨医疗用品,可治疗超过5.5万名患者,于2013年12月24日运往阿勒颇教学医院。第二批物品为80吨医疗用品,可治疗超过21.3万名患者,于2014年1月3日运往非政府组织、地方卫生当局以及阿勒颇有争议地区的叙利亚红新月会(SRCS)。此外,另有一批20吨重的医疗用品已运往阿勒颇的叙利亚卫生部,可治疗估计11.8万名患者。

自叙利亚危机开始以来,当地的医疗卫生状况持续恶化,药品和卫生工作者出现短缺,卫生设施遭到毁坏,卫生保健获取面临困难。由于制药厂遭到严重破坏,当地的药品产量下降了65%~70%。黑市上的药品价格急剧上涨,而且大多数

人尤其是农村地区无法获得药品。

这些运送物品维持了冲突各方药品和医疗用品的稳定供应。2013年,WHO及其合作伙伴为460万人分发了医疗用品,通过36个当地的非政府组织和其他卫生合作伙伴为流动卫生诊所和其他服务提供了支持,为将近2 500名当地的卫生工作者提供了传染病和疫情应对、化学危害、监测、营养不良和精神卫生方面的培训。

WHO还建立了早期预警、警报和应对系统(EWARS),作为尽早发现疫情暴发迹象的前沿。尽早发现疫情是防止疾病传播的关键。目前已有超过400个站点正从叙利亚全国各地的卫生设施向这一系统作出报告。

WHO继续对针对卫生设施和卫生工作者的袭击表示关切,并敦促冲突各方尊重卫生设施的完整性和中立性。日内瓦公约下的国际人道主义法规定应对卫生工作者、患者和设施实施保护,冲突各方必须遵守这些协议。