

重型地中海贫血患儿移植术后环孢素 A 血药浓度分析^Δ

张涛*,余晓霞,区杰彬,朱桦,邱凯锋[#](中山大学孙逸仙纪念医院,广州 510000)

中图分类号 R979.5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1490-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.17

摘要 目的:探讨术后时间、性别及移植抗宿主病(GVHD)与重型地中海贫血患儿环孢素A(CsA)血药浓度的关系。方法:对35例在我院行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的重型地中海贫血患儿881例/次CsA谷浓度监测结果进行回顾性分析。结果:CsA血药浓度随术后时间的延长而逐渐降低,术后6个月内CsA血药浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。手术1个月后,女性患儿的CsA平均血药浓度略低于男性患儿,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。GVHD发生率随CsA血药浓度增加而降低,CsA血药浓度 $<50\mu\text{g/L}$ 组发生GVHD比例显著高于其他组($P<0.05$)。结论:重型地中海贫血患儿allo-HSCT术后CsA血药浓度 $>550\mu\text{g/L}$ 能有效减少GVHD发生率。术后患儿CsA血药浓度个体差异大,监测血药浓度对CsA的安全使用具有重要意义。

关键词 地中海贫血;患儿;环孢素A;血药浓度监测;移植抗宿主病

Analysis of Blood Concentration of Cyclosporine A in Children with Thalassemia Major after Transplantation

ZHANG Tao, YU Xiao-xia, QU Jie-bin, ZHU Hua, QIU Kai-feng (Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the correlation of post-transplantation time, gender and graft-versus-host disease (GVHD) with blood concentration of cyclosporine A (CsA) in children with thalassemia major. METHODS: 881 cases of CsA trough concentration monitoring in 35 children with thalassemia major underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) were analyzed retrospectively. RESULTS: The blood concentration of CsA decreased gradually with time after transplantation, but no significant difference was found within 6 months after transplantation ($P>0.05$). The average blood concentration of CsA in female group was slightly lower than in male group, but there was no significant difference ($P>0.05$). The incidence of GVHD increased as the blood concentration of CsA decreased; the proportion of GVHD in CsA $<50\mu\text{g/L}$ group was significantly higher than in other groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The incidence of GVHD can be reduced significantly when CsA blood concentration is greater than $50\mu\text{g/L}$ in children with thalassemia major after allo-HSCT. Significant individual difference exists in blood concentration of CsA after allo-HSCT. It is important for the safety of drug use to monitor the blood concentration of CsA.

KEYWORDS Thalassemia; Children; Cyclosporine A; Blood concentration monitoring; Graft-versus-host disease

参考文献

- [1] 林益强,姚艺辉,宋秀宇,等.嗜麦芽窄食单胞菌对8种氟喹诺酮类抗生素的交叉耐药性及耐药现状的探讨[J].中国实验诊断学,2007,11(1):90
- [2] 许阳,骆丹,朱正华,等.体外诱导解脲脲原体对喹诺酮类药物交叉耐药的研究[J].中华皮肤科杂志,2007,40(2):71.
- [3] Umubyeyi AN, Rigouts L, Shamputa IC, et al. Limited fluoroquinolone resistance among Mycobacterium tuberculosis isolates from Rwanda: results of a national survey [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(5): 1 031.
- [4] Sulochana S, Narayanan S, Paramasivan CN, et al. Analysis of fluoroquinolone resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis from India[J]. *J Chemother*, 2007, 19(2): 166.
- [5] Wang JY, Lee LN, Lai HC, et al. Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(5): 860.
- [6] 中华医学会.临床技术操作规范:结核病分册[M].北京:人民军医出版社,2004:29-35.
- [7] 叶应妩,李健斋,王玉琛.临床实验诊断学:下[M].北京:人民卫生出版社,1991:1 871.
- [8] Aziz MA, Wright AI, Aszlo A, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance: the Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance: an updated analysis[J]. *Lancet*, 2006, 368(9553): 2 142.
- [9] 赵兰,乐军,王明贵.结核分枝杆菌对喹诺酮类药物耐药及机制研究进展[J].中国临床感染病杂志,2008,1(5): 307.
- [10] 初乃惠,黄学锐.氟喹诺酮类药物在结核病治疗中的应用[J].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(7):905.
- [11] 赵伟杰,李菟,陆宇.莫西沙星与左氧沙星对结核分枝杆菌的交叉耐药性研究[J].结核病与胸部肿瘤,2008,12(4):246.

^Δ 基金项目:广东省药学会科学研究基金(No.2014A005)
* 药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:020-81332427。E-mail:1203105341@qq.com

[#] 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:020-81332451。E-mail:feng.qk@163.com

(收稿日期:2014-07-08 修回日期:2014-08-04)
(编辑:李劲)

地中海贫血又称海洋性贫血,其发病机制是珠蛋白基因缺陷导致珠蛋白链合成障碍,使形成血红蛋白四聚体的 α -链/非 α -链比例失衡,引起红细胞破坏而溶血。重型地中海贫血严重影响儿童的生存质量,给家庭、社会带来沉重负担。异基因造血干细胞移植(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗重型地中海贫血的有效方法。移植抗宿主病(Graft versus host disease, GVHD)是allo-HSCT术后的主要并发症。环孢素A(Cyclosporine A, CsA)作为强效免疫抑制剂,已广泛用于GVHD的防治。由于CsA口服吸收不规律,药动学个体差异大,其治疗作用和毒性与血药浓度相关,故监测CsA血药浓度对指导临床合理用药具有重要意义。我院地方病科(儿科血液专科)为国家临床重点专科,也是省内最早成立的同类学科。该科在治疗地中海贫血方面技术先进,有丰富的临床经验。笔者通过对35例重型地中海贫血患儿allo-HSCT术后不同时期的881例/次CsA血药浓度数据进行回顾性分析,探讨其术后时间、性别及GVHD与CsA的血药浓度的关系,为临床安全合理使用CsA提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集2009年1月—2014年5月在我院接受allo-HSCT的重型地中海贫血患儿35例,初诊时均经血红蛋白电泳和地中海贫血基因监测确诊。其中男性25例(71.4%),女性10例(28.6%),年龄2.5~12岁,平均年龄(5.3±1.4)岁,共监测CsA浓度881例/次。所有患儿于移植前1天开始,以3 mg/(kg·d)持续24 h静脉滴注CsA注射液,待消化道症状消失后患者能口服时,按6 mg/(kg·d)口服CsA软胶囊。再在此基础上于移植后1、3、6、11 d加“短疗程”甲氨蝶呤10 mg/m²静脉滴注,预防GVHD。

1.2 仪器与试剂

Viva-E临床化学分析系统(德国西门子公司);Emit 2000环孢霉素特异性检测试剂、特异性定标液、全血质控和样本前处理试剂(德国Dade Behring公司);XW-80A型涡旋混合器(原上海海医科大学仪器厂);Centrifuge5424R高速离心机(德国Eppendorf公司,本试验离心半径6.5 cm)。

1.3 标本的采集与测定

CsA使用满3 d后每周监测1次,但调整剂量后满3 d需要复测。患儿晨起空腹于服药前抽取静脉血2 ml,置于乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)抗凝管,混匀后精密吸取全血100 μ l,置1.5 ml具塞离心管中,加入300 μ l样本预处理液,涡旋振荡1 min,静置2 min,放入高速离心机中,以转速为14 000 r/min离心5 min,取上清液至样品管,以酶放大免疫法测定CsA血药浓度。分别根据术后时间、患儿性别进行分组,分析其与CsA血药浓度的关系。

1.4 GVHD判定标准

GVHD的诊断参照美国西雅图Fred Hutchinson癌症研究中心提供的GVHD的分级诊断方法,根据临床表现和实验室结果进行临床诊断^[1-2]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计学处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。术后时间、患儿性别与CsA血药浓度的关系采用方差分析;GVHD与CsA血药浓度的关系采用卡方检验。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后时间与CsA血药浓度的关系

患儿进行allo-HSCT术后,CsA血药浓度随术后时间的延长而逐渐降低,且个体差异大。术后6个月内差异无统计学意义($P > 0.05$),7~12个月后差异有统计学意义。术后时间与CsA血药浓度的关系见表1。

表1 患儿术后时间与CsA血药浓度的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Relationship of post-transplantation time with blood concentration of CsA in children with thalassemia major ($\bar{x} \pm s$)

术后时间,月	例/次	CsA血药浓度范围, μ g/L	CsA血药浓度, μ g/L	<i>P</i>
<1	277	33.1~500.0	143.44±107.86	
2~3	286	22.4~636.8	149.24±444.62	0.794
4~6	176	9.5~425.4	103.56±60.56	0.117
7~12	115	6.6~392.1	90.09±65.82	0.048*
>12	27	10.9~210.8	85.36±51.59	0.274

注:与术后时间<1个月组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. post-transplantation time <1 month group, * $P < 0.05$

2.2 性别与CsA血药浓度的关系

将术后6个月内CsA血药浓度监测结果按男性患儿和女性患儿分为两组进行比较,女性患儿在术后早期CsA血药浓度稍高于男性患儿,随着术后时间的延长,女性患儿的CsA平均血药浓度略低于男性患儿,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。患儿性别与CsA血药浓度的关系见表2。

表2 患儿性别与CsA血药浓度的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Relationship of gender with blood concentration of CsA in children with thalassemia major ($\bar{x} \pm s$)

术后时间,月	男性患儿		女性患儿		<i>P</i>
	例/次	CsA血药浓度, μ g/L	例/次	CsA血药浓度, μ g/L	
<1	172	140.42±101.97	105	148.38±117.20	0.126
2~3	197	159.59±533.92	89	126.62±67.47	0.225
4~6	100	104.70±63.96	76	103.49±56.68	0.303

2.3 术后不同浓度范围发生GVHD的情况

重型地中海贫血患儿中发生GVHD的有25例/次,按CsA血药浓度范围分为5组:<50 μ g/L组、50~100 μ g/L组、100~150 μ g/L组、150~300 μ g/L组、>400 μ g/L组。GVHD的发生率随CsA血药浓度增加而降低。CsA血药浓度<50 μ g/L组GVHD发生率为36%,显著高于其他组($P < 0.05$)。CsA血药浓度50~100 μ g/L组与100~150 μ g/L组、150~300 μ g/L组与>400 μ g/L组GVHD发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。GVHD发生率与CsA血药浓度关系见表3。

表3 患儿术后GVHD发生率与CsA血药浓度的关系

Tab 3 Relationship of GVHD with blood concentration of CsA in children with thalassemia major after allo-HSCT

CsA血药浓度范围, μ g/L	例/次	GVHD		<i>P</i>
		发生例次(I、II、III、IV)	比例,%	
<50	127	9	36	
50~100	325	8	32	0.028*
100~150	230	5	20	0.022*
150~300	154	2	8	0.013*
>400	45	1	2	0.000*

注:与CsA血药浓度<50 μ g/L组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. CsA blood concentration <50 μ g/L group, * $P < 0.05$

3 讨论

CsA 作为一个有效的 T 淋巴细胞功能调节药物,被广泛应用于预防人体器官移植术后排斥反应。由于 CsA 个体差异大,血药浓度影响因素多,对 CsA 进行血药浓度监测非常必要。随着 CsA 的应用领域越来越广阔,研究发现不同病种所需 CsA 的血药浓度不同。因此,临床评价 CsA 的有效治疗浓度不仅需根据血药浓度监测数据和患者的具体情况,还要结合患者的病种而决定。目前,CsA 血药浓度监测在肝、肾移植术后预防排斥反应中的应用已有大量的文献报道,但对于地中海贫血患儿 allo-HSCT 术后 CsA 的有效血药浓度,目前探讨较少。本研究就重型地中海贫血患儿行 allo-HSCT 术后 CsA 血药浓度与患儿性别、术后时间及 GVHD 发生率的相关性进行探讨,为临床用药提供依据。

3.1 术后时间和性别与重型地中海贫血患儿 CsA 血药浓度的关系

由本文的资料分析可看出,患儿随着术后时间的延长,CsA 血药浓度逐渐降低,这可能与 CsA 用量随术后时间延长逐渐减量有关。同一时间段内,患者的血药浓度个体差异很大,这与 CsA 药动学特征和患者生理基础、联合用药等有很大关系,这提示只有定期监测 CsA 血药浓度,并对诸多影响因素加以综合全面的考虑,才能确定适合患者个体的最佳给药剂量,保证 CsA 合理用药。

有研究报道,在相同 CsA 剂量的情况下,男性血药浓度要高于女性,这可能系因 CsA 主要是由细胞色素 P₄₅₀ 酶代谢,而女性的酶活性较男性高,导致其 CsA 代谢快,血药浓度较男性低^[3-4]。本研究监测结果发现,女性患儿在术后早期 CsA 血药浓度稍高于男性患儿,随着术后时间的延长,女性患儿的 CsA 平均血药浓度略低于男性患儿,但两者差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2 GVHD 发生率与重型地中海贫血患儿 CsA 血药浓度的关系

allo-HSCT 是目前治疗多种血液系统恶性肿瘤的抑制较为有效的方法,而 GVHD 是 allo-HSCT 术后的主要并发症及主要死亡原因。严重的 GVHD 治疗难度大,复发率高,严重影响患者的生存质量。虽然近年来已有一些新型的免疫抑制剂被用于防治 GVHD,但 CsA 仍是目前临床上防治 GVHD 的主要药物。Martin P 等^[5]研究发现,儿童 allo-HSCT 术后 GVHD 的严重性与 CsA 血药浓度密切相关。94 例患儿行 allo-HSCT 术后,不同严重程度级别的 GVHD 组 CsA 血药浓度差异有统计

学意义 ($P<0.05$)。有研究认为,为减少 GVHD 的发生及药品不良反应,allo-HSCT 术后患者 CsA 谷浓度需维持在 200~250 $\mu\text{g/L}$ ^[6] 范围内。本研究结果显示,CsA 血药浓度 $<50 \mu\text{g/L}$ 时, GVHD 发生率明显增加。提示重型地中海贫血患儿行 allo-HSCT 术后 CsA 血药浓度范围下限可低至 50 $\mu\text{g/L}$,这与文献报道有差异。可能由于本研究的病例年龄较小,儿童肝药酶活性较高,代谢较快所致血药浓度较低,这也反映了 CsA 的影响因素多,医师应根据患者的具体情况调整用药方案。

CsA 的药动学和药效学个体差异大,临床应及时监测 CsA 血药浓度,通过血药浓度调整用药方案,同时结合患儿肝肾功能、病种等诸多因素加以综合全面考虑,确定适合患儿个体的最佳给药剂量。笔者通过对 35 例行 allo-HSCT 术的重型地中海贫血患儿 CsA 血药浓度监测结果进行分析总结,对 CsA 在重型地中海贫血患儿移植后不同时期的血药浓度和免疫抑制疗效作出客观的评价,为预防 GVHD 的发生,提高抑制疗效提供参考。

参考文献

- [1] Flowers ME, Lee S, Vogelsang G.Re: chronic graft-versus-host disease[J].*Biol Blood Marrow Transplant*,2003,9(8):540.
- [2] Rowlings PA, Przepiora D, Klein JP, et al.IBMTR Severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade[J].*Br J Haematol*,1997,97(4):855.
- [3] 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.
- [4] 余爱荣,吴笑春,李馨,等.肾移植受者口服环孢素 A 药代动力学的性别差异[J].*中国临床药理学与治疗学*,2004,9(2):220.
- [5] Martin P, Bleyzac N, Souillet G, et al.Relationship between CsA trough blood concentration and severity of acute graft-versus-host disease after paediatric stem cell transplantation from matched-sibling or unrelated donors [J].*Bone Marrow Transplant*,2003,32(8):777.
- [6] 兰顺.异基因造血干细胞移植术后环孢素 A 全血谷浓度的有效范围研究[J].*中国药房*,2012,23(34):3 216.

(收稿日期:2014-07-28 修回日期:2015-01-07)

(编辑:李 劲)

国家食品药品监督管理总局药品审评中心发布《2014 年度药品审评报告》

本刊讯 2015 年 3 月 13 日,国家食品药品监督管理总局药品审评中心发布了《2014 年度药品审评报告》。

2014 年,国家食品药品监督管理总局药品审评中心继续秉持质量、公平、效率的原则,坚持依法依规、科学规范审评,完成了 5 261 个药品注册申请的技术审评,比 2013 年的审评完成量增加了 12.9%。

2014 年,首次批准了甲磺酸阿帕替尼片、西达本胺片、

sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗 (sIPV) 等重要治疗领域的药品,为患者获得最新治疗手段提供了可能性,为患者用药可及性与可支付性提供了重要保障。

《2014 年度药品审评报告》对全年的药品注册受理、审评和审批的总体情况进行了阐述,分别对化学药品、中药和生物制品的受理、审评数据及审评时限进行了分析。