

稳定期肾移植受者微乳化环孢素峰浓度监测☆

张勇, 张小东, 王勇, 胡小鹏, 李晓北, 王玮, 尹航, 刘航

Monitoring of Cyclosporin peak concentration in recipients during the stable stage following renal transplantation

Zhang Yong, Zhang Xiao-dong, Wang Yong, Hu Xiao-peng, Li Xiao-bei, Wang Wei, Yin Hang, Liu Hang

Department of
Urinary Surgery,
Chaoyang Hospital of
Capital Medical
University, Beijing
100020, China

Zhang Yong☆,
Doctor, Associate
chief physician,
Associate professor,
Master's supervisor,
Department of
Urinary Surgery,
Chaoyang Hospital of
Capital Medical
University, Beijing
100020, China
doctorzhy@126.com

Received:2009-07-09
Accepted:2009-10-11

Abstract

BACKGROUND: Documents recorded that the correlation between micro emulsion Cyclosporin peak concentration (C_2) and area under curve was best with maximum individual difference. According to C_2 , dose of Cyclosporin can be adjusted individually to decrease acute rejection and Cyclosporin toxicity, which has widely used in perioperative stage of renal transplanted recipients. However, some transplantation center still used tough concentration (C_0) to adjust the dose of Cyclosporin in stable stage of renal transplanted recipients.

OBJECTIVE: To analyze the efficacy and safety of changing from monitoring C_0 to C_2 in stable stage recipients following renal transplantation.

METHODS: Totally 65 patients with renal transplantation were enrolled in this study, including 31 males and 34 females, aged 20-57 (39.4±15.3) years. Within 3 months prior to this study, all patients did not suffered from rejection, and their serum creatinine and urea nitrogen were stable (creatinine $\leq 180 \mu\text{mol/L}$). They were in stable stage after renal transplantation. Their period of transplantation and function of allograft were recorded. Their C_0 and C_2 of Cyclosporin were assayed. According to the target C_2 value 500-600 $\mu\text{g/L}$, the patients were prospectively and randomly divided into 3 groups. In the high C_2 group ($n=17$), the dose of Cyclosporin was decreased. In the target C_2 group ($n=23$), the dose of Cyclosporin was remained. In the low C_2 group ($n=25$), the dose of Cyclosporin was increased. All of the patients were followed-up for 12 months. The grafts function and the complications of heart, lung and brain were compared.

RESULTS AND CONCLUSION: According to the target concentration of Cyclosporin C_2 , the dose of Cyclosporin in the high C_2 group was decreased by 575.0 mg. The Creatinine and urea nitrogen of 88% patients were stable, while blood pressure, blood fat and blood uric acid decreased in parts of patients. In the target C_2 group, the levels of creatinine, urea nitrogen, C_0 and C_2 of patients were stable, no complications of heart, lung and brain occurred. According to the target concentration of Cyclosporin C_2 , the dose of Cyclosporin in low C_2 group was increased by 755.0 mg. The creatinine and urea nitrogen of 84% patients were stable. All of the patients were no complications of heart, lung and brain. It is safe and effective to adjust Cyclosporin dose under C_2 monitoring according to the target peak concentration (500-600 $\mu\text{g/L}$) in most stable stage recipients following renal transplantation.

Zhang Y, Zhang XD, Wang Y, Hu XP, Li XB, Wang W, Yin H, Liu H. Monitoring of Cyclosporin peak concentration in recipients during the stable stage following renal transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(5):794-798. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 文献报道微乳化环孢素峰浓度(C_2)与药物曲线下面积的相关性最好, 个体差异最大, 根据 C_2 调整环孢素用量, 可最大程度地达到用药个体化, 明显降低急性排斥和药物中毒发生率, 已经被广泛用于肾移植受者的围手术期治疗。但是对于稳定期肾移植受者环孢素用量的监测, 仍有部分中心沿用环孢素谷浓度(C_0)。

目的: 探讨稳定期肾移植受者由监测微乳化环孢素 C_0 改为监测 C_2 的可行性及其安全性。

方法: 肾移植受者 65 例, 男 31 例, 女 34 例, 年龄 21~57(39.4±15.3)岁。纳入试验前 3 个月内, 无临床排斥反应, 血肌酐、尿素氮稳定, 血肌酐 $\leq 180 \mu\text{mol/L}$, 临床判断为肾移植后稳定期。记录本组患者移植时间、移植肾功能等病例资料, 测定微乳化环孢素 C_2 和 C_0 。按照 C_2 目标值为 500~600 $\mu\text{g/L}$ 的水平, 前瞻性地将受者随机分为 3 组, 高 C_2 组($n=17$): 减少微乳化环孢素用量, 使 C_2 降至 500~600 $\mu\text{g/L}$ 的目标值; 目标 C_2 组($n=23$): 微乳化环孢素用量不变; 低 C_2 组($n=25$): 增加微乳化环孢素用量, 使 C_2 升至 500~600 $\mu\text{g/L}$ 的目标值。随访 3 组患者 12 个月, 比较移植肾功能和重要脏器并发症。

结果与结论: 高 C_2 组按 C_2 目标值减少微乳化环孢素 575.0 mg, 88% 的患者血肌酐、尿素氮稳定, 部分患者血压、血脂、血尿酸下降。目标 C_2 组随访 12 个月, 无心、肺、脑等脏器并发症, 血肌酐、尿素氮、微乳化环孢素 C_0 和 C_2 稳定。低 C_2 组按 C_2 目标值增加微乳化环孢素 755.0 mg, 84% 的患者血肌酐、尿素氮稳定。无心、肺、脑等重要脏器并发症。提示按照 C_2 为 500~600 $\mu\text{g/L}$ 的目标值, 稳定期肾移植受者由监测微乳化环孢素 C_0 改为监测 C_2 调整微乳化环孢素的用量是可行和安全的。

关键词: 微乳化环孢素; 峰浓度; 谷浓度; 安全性; 肾移植

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.009

张勇, 张小东, 王勇, 胡小鹏, 李晓北, 王玮, 尹航, 刘航. 稳定期肾移植受者微乳化环孢素峰浓度监测[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(5):794-798. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

首都医科大学附
属北京朝阳医院
泌尿外科, 北京市
100020

张勇☆, 男,
1972 年生, 河北
省南宮县人, 汉
族, 2008 年首都
医科大学毕业, 博
士, 副主任医师,
副教授, 硕士生导
师, 主要从事肾移
植和泌尿外科的
研究。
doctorzhy@126.
com

中图分类号:R617
文献标识码:A
文章编号:1673-8225
(2010)05-00794-05

收稿日期:2009-07-09
修回日期:2009-10-11
(20090709004/WL-Z)

0 引言

微乳化环孢素应用于临床后, 不少学者致 力于研究监测微乳化环孢素谷浓度(C_0)和峰浓度(C_2), 充分发挥其免疫抑制作用, 减少药物毒性。监测 C_0 或监测 C_2 调整微乳化环孢素的用量各有各的优点。由于 C_2 与环孢素药物曲线下面积的相关性最好, 监测 C_2 调整微 乳化的环孢素的用量, 可最大程度地达到用药个体化, 明

显降低急性排斥和药物中毒发生率, 已经被广泛用于肾移植受者的围手术期治疗^[1-3]。然而, 由于监测C₀调整微乳化环孢素用量的方法比较简便, 对取血时间点的要求相对较宽松, 所以有部分移植中心仍然沿用监测C₀调整微乳化环孢素用量, 特别是对于稳定期肾移植受者环孢素用量的监测^[4-6]。近来, 有学者报告用C₀监测的稳定期患者, 改用C₂监测后, 环孢素的用量得到了调整, 这种调整改善了患者的移植肾功能和心功能。课题组也在部分患者中发现了同样的现象。这些发现使稳定期患者C₂监测受到重视。为合理使用微乳化环孢素、最大限度地减少不良反应, 能否将稳定期受者由监测C₀改为监测C₂, 这种监测方法的改变是否必要、是否可行, 都有待进一步研究。本试验旨在探讨稳定期肾移植受者由监测C₀改为监测C₂的可行性及安全性。

1 对象和方法

设计: 观察性试验。

时间及地点: 试验于 2006-01/2008-01 在首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科完成。

对象: 肾移植受者 65 例, 男 31 例, 女 34 例, 年龄 21~57(39.4±15.3)岁。原发病: 32 例不确定, 15 例慢性肾炎, 12 例糖尿病肾病, 4 例高血压肾病, 2 例多囊肾。5 例移植前未透析; 60 例移植前采用血液透析, 47 例透析 9~12 h/周, 13 例透析 6~8 h/周, 透析疗程 3~37(21.2±13.5)个月。供肾热缺血 2.5~4.5 min, 冷缺血 1.2~18.0 h。术前血清法主要组织相容性抗原分型: A、B、DR 6 位点错配平均值为 3.52, 群体反应性抗体均阴性。

本组受者肾移植后 587~1 213(962.57±162.87)d。纳入试验前 3 个月内, 无临床排异反应, 血肌酐、尿素氮稳定, 血肌酐≤180 μmol/L, 临床判断为肾移植后稳定期。所有受者正在以稳定剂量服用微乳化环孢素每日 2 次至少 3 个月以上, 同时联用硫唑嘌呤或霉酚酸酯和泼尼松。无癫痫发作史、无乙型、丙型肝炎史和 HIV 阳性史, 不合并临床控制不满意的严重疾病。试验经伦理委员会讨论通过, 所有参加者知情同意。

干预过程:

试验方法: 记录患者姓名、年龄、移植时间、移植肾功能、用药情况等一般资料。用雅培TDX快速偏振荧光免疫分析仪测定患者服微乳化环孢素前半小时药物浓度作为C₀, 测定本次服药后 2 h (±15 min)药物浓度作为C₂, 反复 3 次, 取均值。

按文献记录: 移植后 12 个月以上C₂维持在 500~600 μg/L^[7-8]。前瞻地将受者随机分为低C₂组(n=25)、目标C₂组(n=23)和高C₂组(n=17)。高C₂组: 减少微乳化环

孢素用量, 使C₂降至 500~600 μg/L的目标值; 目标C₂组: 微乳化环孢素用量不变; 低C₂组: 增加微乳化环孢素用量, 使C₂升至 500~600 μg/L的目标值; 3 组其他免疫抑制剂用量、用法不变。记录血肌酐、尿素氮, 了解患者心、肺、脑等脏器并发症。如出现血肌酐进行性升高, 则进行移植肾穿刺活检, 调整用药方案。随访 3 组患者 12 个月, 用自身配对法, 比较患者血肌酐水平、心、肺、脑等脏器功能和震颤、齿龈增生等并发症。

主要观察指标: 3 组患者移植肾功能和重要脏器并发症的发生。

设计、实施、评估者: 试验设计为第一、二作者, 干预实施为全部作者, 评估为第一、二、三作者, 均经过 GCP 正规培训, 未采用盲法评估。

统计学分析: 由第一、二、三作者采用SPSS 10.0 软件完成统计处理, 使用单因素方差分析和配对 t 检验, 试验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 资料分析 按实际处理分析。

2.2 各组一般情况和微乳化环孢素血药浓度基线值 见表 1。

表 1 各组受者血肌酐、尿素氮、微乳化环孢素C₀和C₂等基线值

Table 1 Baseline of serum creatinine, urea nitrogen, tough concentration (C₀) and peak concentration (C₂) in different groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	High C ₂ group (n=17)	Target C ₂ group (n=23)	Low C ₂ group (n=25)	P
Postoperative time (d)	930.70±165.50	979.96±175.72	968.24±152.06	0.631
Creatinine (μmol/L)	120.90±23.90	115.10±23.90	124.84±26.14	0.403
Urea nitrogen (mmol/L)	10.71±1.34	10.49±1.43	11.09±1.47	0.337
C ₀ (μg/L)	142.86±9.92	138.06±14.10	137.58±8.85	0.286
C ₂ (μg/L)	708.55±31.31	560.53±24.07	416.30±20.59	< 0.001
GFR (mL/min)	53.69±4.19	56.64±4.69	55.67±5.09	0.153

GFR: glomerular filtration rate

各组术后时间、血肌酐、尿素氮、移植肾肾小球滤过率和微乳化环孢素C₀值间差异无显著性意义($P > 0.05$); 微乳化环孢素C₂值各组差异有显著性意义($P < 0.01$)。

2.3 高C₂组减药和随访 高C₂组减少微乳化环孢素 575.0 mg(平均 33.8 mg/人)后, C₂均降至 500~600 μg/L。15 例患者C₀亦下降, 减药前C₀与减药后和随访 12 个月时C₀差异有显著性意义($P < 0.01$), 而减药后和随访 12 个月时C₀差异无显著性意义($P > 0.05$); 随访期间, 血肌酐、尿素氮和移植肾肾小球滤过率稳定, 见表 2。

表 2 高C₂组减药和随访后血肌酐、尿素氮、微乳化环孢素C₀和C₂变化

Table 2 Change of serum creatinine, urea nitrogen, tough concentration (C₀) and peak concentration (C₂) after decreasing medicine and following-up in the high C₂ group ($\bar{x}\pm s$, n=15)

Item	Prior to decrease medicine	After decrease medicine	12 months after follow-up	P
C ₀ (μg/L)	140.74±8.41	120.61±10.67	121.07±8.69	< 0.001
C ₂ (μg/L)	710.28±32.56	565.93±20.73	564.29±17.17	< 0.001
Creatinine (μmol/L)	120.20±25.39	116.87±24.88	127.67±22.93	0.470
Urea nitrogen (mmol/L)	10.71±1.42	10.01±1.41	11.09±1.62	0.147
GFR (mL/min)	53.25±4.21	53.52±3.58	55.80±4.77	0.203

GFR: glomerular filtration rate

2例退出研究: 1例减少微乳化环孢素 35 mg 5周后, 血肌酐和尿素氮进行性升高, 移植肾穿刺病理证实为急性排斥 Banff II A, 甲基强的松龙冲击 3 d(1.0, 0.5, 0.5 g), 血肌酐和尿素氮下降, 将微乳化环孢素用量加回后, 血肌酐和尿素氮逐渐降至减药前水平; 1例减少微乳化环孢素 45 mg 3周后, 血肌酐和尿素氮进行性升高, 患者拒绝移植肾穿刺检查, 临床诊断为急性排斥, 甲基强的松龙冲击 3 d(1.0, 0.5, 0.5 g), 血肌酐和尿素氮下降, 将微乳化环孢素用量加回后, 血肌酐和尿素氮逐渐降至减药前水平。

所有患者随访期间无心、肺、脑等脏器并发症, 6例震颤好转, 2例齿龈增生好转。3例患者各减少降压药 1种, 2例患者减少了降压药的用量, 3例患者血胆固醇、三酰甘油降至正常, 4例患者血尿酸降至正常。本组患者减少微乳化环孢素前后和随访 12个月时血压、血脂、血糖和尿酸差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 高C₂组减药和随访后血压、血脂、血糖和尿酸的变化
Table 3 The change of blood pressure, blood fat, blood sugar and uric acid in the high peak concentration (C₂) group ($\bar{x} \pm s, n=15$)

Item	Prior to decrease medicine	After decrease medicine	12 months after follow-up	P
Systolic pressure (mm Hg)	132.53±9.90	130.00±8.65	128.93±8.48	0.538
Diastolic pressure (mm Hg)	87.87±3.34	86.53±3.74	84.80±5.60	0.164
Total cholesterol (mmol/L)	5.30±0.50	5.13±0.63	5.09±0.59	0.569
Triglyceroles (mmol/L)	2.21±0.43	2.15±0.49	2.03±0.52	0.590
Blood sugar (mmol/L)	5.42±0.17	5.40±0.22	5.42±0.19	0.887
Uric acid (μmol/L)	434.17±33.11	435.04±32.49	429.81±33.30	0.897

1 mm Hg=0.133 kPa

2.4 目标C₂组的随访 目标C₂组随访 12个月, 无心、肺、脑等脏器并发症, 血肌酐、尿素氮、微乳化环孢素 C₀和C₂稳定, 见表 4。

表 4 目标C₂组随访前后血肌酐、尿素氮、微乳化环孢素 C₀和C₂变化
Table 4 The change of serum creatinine, urea nitrogen, tough concentration (C₀) and peak concentration (C₂) in the target C₂ group ($\bar{x} \pm s, n=23$)

Item	Prior to decrease medicine	12 months after follow-up	P
C ₀ (μg/L)	138.06±14.10	134.91±15.63	0.162
C ₂ (μg/L)	560.53±24.07	536.49±90.27	0.169
Creatinine (μmol/L)	115.13±23.95	113.96±22.39	0.147
Urea nitrogen (mmol/L)	10.48±1.43	10.43±1.24	0.626
GFR (mL/min)	56.66±4.64	56.14±4.65	0.570

GFR: glomerular filtration rate

2.5 低C₂组加药和随访 低C₂组增加微乳化环孢素 755.0 mg(平均 30.2 mg/人)后, C₂升至 500~600 μg/L。21例患者C₀亦增加, 加药前C₀与加药后和随访 12个月时C₀差异有显著性意义($P < 0.01$), 而加药后和随访 12个月时C₀差异无显著性意义($P > 0.05$); 随访期间血肌酐、尿素氮和移植肾小球滤过率稳定, 见表 5。所有患者无心、肺、脑等脏器并发症, 血压、血脂、血糖和血尿酸无明显变化。

表 5 低C₂组加药和随访后血肌酐、尿素氮、微乳化环孢素 C₀和C₂变化
Table 5 Change of serum creatinine, urea nitrogen, tough concentration (C₀) and peak concentration (C₂) in the low C₂ group ($\bar{x} \pm s, n=21$)

Item	Prior to decrease medicine	After decrease medicine	12 months after follow-up	P
C ₀ (μg/L)	127.20±9.68	139.76±8.59	142.46±7.32	< 0.001
C ₂ (μg/L)	414.90±19.63	525.85±9.57	527.91±10.42	< 0.001
Creatinine (μmol/L)	125.29±27.18	123.24±24.69	124.14±20.88	0.964
Urea nitrogen (mmol/L)	11.12±1.55	11.03±1.45	11.33±1.41	0.789
GFR (mL/min)	60.99±5.63	59.72±4.44	58.67±6.80	0.421

GFR: glomerular filtration rate

4例退出研究: 1例患者增加微乳化环孢素 35 mg 4周后, 血肌酐升至 220 μmol/L, 尿素氮升至 18.15 mmol/L, 将增加的微乳化环孢素用量减除后, 血肌酐和尿素氮逐渐降至加药前水平。3例女性患者增加微乳化环孢素 25~50 mg后, 出现心悸、纳差、乏力, 血肌酐和尿素氮无明显变化, 将增加的微乳化环孢素减除后, 症状消失, 此 4例患者微乳化环孢素 C₂在 356.75~395.23 μg/L。

3 讨论

微乳化环孢素应用于临床后, 使肾移植近期存活率显著提高^[9-15], 如何监测其血药浓度, 充分发挥免疫抑制作用, 最大限度地减少药物毒性, 提高肾移植受者长期存活和生活质量, 一直是器官移植界的研究热点。

3.1 微乳化环孢素药物浓度监测 微乳化环孢素口服吸收好, 生物利用度高, 有良好的稳定性和可监测性^[16-17], 应用于临床后, 主要依靠监测C₀调整用量。然而, C₀与浓度-时间曲线下面积(AUC)相关性差, 不能有效地代表

微乳环孢素生物利用度, 不能使微乳环孢素应用达到最优化; C_2 与AUC的相关性最好, 个体差异最大^[1], 根据 C_2 调整用量, 可明显降低急性排斥和药物中毒发生率^[2-3]。随着临床使用微乳环孢素的经验不断丰富, 越来越多的学者提倡免疫抑制方案、用量的个体化, 从而使每个肾移植受者可以得到免疫抑制最优化、药物不良反应最小化的个性化治疗方案。因此, 使用个体差异最大的 C_2 监测调整环孢素用量也越来越受到重视。

目前, 国际上各移植中心对术后0~12个月患者监测 C_2 的有效性、安全性和 C_2 理想值已有了丰富经验^[18-19]。然而, 由于监测 C_0 调整微乳环孢素用量的方法比较简便, 对取血时间点的要求相对较宽松, 所以有部分移植中心仍然沿用监测 C_0 调整微乳环孢素用量, 特别是对于稳定期肾移植受者环孢素用量的监测^[20-21]。稳定期受者由监测 C_0 改为监测 C_2 的可行性有待进一步研究。2003年, Cole等^[22]报告了一组用 C_0 监测的稳定期患者, 改用 C_2 监测后, 49%的患者环孢素超量, 减药后大部分患者移植肾功能、心功能等有所改善。这个研究使稳定期患者 C_2 监测受到广大学者重视, 为合理使用微乳环孢素、最大限度地减少不良反应开辟了新思路。

3.2 稳定期肾移植受者由监测 C_0 改为监测 C_2 的可行性和安全性 研究结果显示: 虽然所有稳定期受者 C_0 均稳定在100~150 $\mu\text{g/L}$, 不必调整微乳环孢素用量, 但改用 C_2 为500~600 $\mu\text{g/L}$ 的目标值监测, 则高 C_2 组减少微乳环孢素575.0 mg; 低 C_2 组增加微乳环孢素755.0 mg。高 C_2 组88%(15/17)的患者减少微乳环孢素后, 血肌酐稳定, 部分患者与环孢素相关的高血压、高血脂、高尿酸血症等不良反应有所改善。

有学者认为: 肾移植6个月后, 患者进入了适应后期, 免疫反应减弱, 治疗原则是减少免疫抑制剂肾毒性、控制高血压、高血糖和高血脂, 提高移植肾长期存活^[23-25]。通过监测稳定期受者微乳环孢素 C_2 , 发现部分受者免疫抑制过度。这种过度的免疫抑制, 可引起肾脏中毒、高血压、高血糖和高血脂。虽然本组患者病程长、服用免疫抑制剂时间长、受心血管、肝功能等多种因素影响, 高 C_2 组患者减药前后血压、血糖、血脂和尿酸差异无显著性意义, 但已有部分病例的上述指标有所改善。因此, 监测稳定期受者微乳环孢素 C_2 , 可以更加合理地使用微乳环孢素, 有利于移植肾功能长期保持, 有利于预防心、脑血管并发症, 减少带功能肾死亡发生率。

同样, 有学者发现: 长时间处于相对免疫抑制不足状态的受者, 在一些免疫或非免疫因素作用下, 可以诱发慢性移植物肾病, 最终导致移植物失功^[26-28]。监测微乳环孢素 C_2 , 可以找到免疫抑制不足的受者, 增加低 C_2 组微乳环孢素用量, 对于提高移植肾长期存活同样具有重大意义。当然, 在调整微乳环孢素用量时, 必须监测移植肾功能, 避免或是早期治疗因改变免疫抑制

剂用量造成的急性排斥和药物中毒。

因此, 虽然 C_0 监测方便, 对于稳定期受者调整环孢素用量的意义仍然存在, 但是使用 C_2 监测, 较好地达到微乳环孢素用药方案的个体化, 尤其对于高危患者和移植肾功能不稳定的患者, 意义更大。

3.3 中国稳定期受者 C_2 理想值 国外文献记录: 移植后12个月以上的稳定期受者 C_2 目标是500~600 $\mu\text{g/L}$ ^[1]。本试验结果显示: 这一目标值适合于中国部分受者, 但也有部分受者更加适合于较低的 C_2 目标值(350~400 $\mu\text{g/L}$), 尤其是一些女性肾移植受者。这可能与受者多药耐药基因不同相关^[29-31], 值得注意。当然本组病例数尚少, 不能得出国人稳定期受者 C_2 的准确目标值。

结论: 本试验可以看出: 监测 C_0 改为监测 C_2 , 调整稳定期肾移植受者微乳环孢素用量可行、安全, 可以进一步实现免疫抑制剂用药个体化, 提高肾移植患者生活质量和移植肾长期存活率。但是本试验的病例数尚少, 欲进一步证实上述结论有待于更多病例的长期随访研究。

4 参考文献

- [1] Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation*. 2007;83(12):1525-1535.
- [2] Treckmann J, Paul A, Ozcelik A, et al. Efficacy of C0 and C2 monitoring in adult liver transplant recipients treated with neoral, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3234-3236.
- [3] Hangler HB, Ruttman E, Geltner C, et al. Single time point measurement by C2 or C3 is highly predictive in cyclosporine area under the curve estimation immediately after lung transplantation. *Clin Transplant*. 2008;22(1):35-40.
- [4] Bemelman FJ, de Maar EF, Press RR, et al. Minimization of maintenance immunosuppression early after renal transplantation: an interim analysis. *Transplantation*. 2009;88(3):421-428.
- [5] Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG, et al. Cyclosporine and sirolimus pharmacokinetics and drug-to-drug interactions in kidney transplant recipients. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009; 23(5):625-631.
- [6] Golshayan D, Pascual M. Minimization of calcineurin inhibitors to improve long-term outcomes in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2008;20(1-2):21-28.
- [7] Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):374-384.
- [8] Pretagostini R, Cinti P, Lai Q, et al. Minimization of immunosuppressive therapy and immunological monitoring of kidney transplant recipients with long-term allograft survival. *Transpl Immunol*. 2008;20(1-2):3-5.
- [9] Nashan B, Bock A, Bosmans JL, et al. Use of Neoral C monitoring: a European consensus. *Transpl Int*. 2005;18(7):768-778.
- [10] Heinze G, Oberbauer R, Kainz A, et al. Calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy, donor age, and long-term outcome after kidney transplantation. *Transplantation*. 2009;87(12): 1821-1829.
- [11] Marchewka Z, Kuźniar J, Zynek-Litwin M, et al. Kidney graft function in long-term cyclosporine and tacrolimus treatment: comparative study with nephrotoxicity markers. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1660-1665.
- [12] Magnasco A, Rossi A, Catarsi P, et al. Cyclosporin and organ specific toxicity: clinical aspects, pharmacogenetics and perspectives. *Curr Clin Pharmacol*. 2008;3(3):166-173.
- [13] Bardi R, Cherif M, Goucha R, et al. Kidney transplantation: Charles Nicolle Hospital experience. *Transplant Proc*. 2009;41(2): 651-653.
- [14] Ekberg H. Calcineurin inhibitor sparing in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;86(6):761-767.

- [15] Wang SM, Lai MK, Chueh SC, et al. Optimal C2 concentration of cyclosporin corrected with good efficacy and safety in Asian kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(7): 2243-2244.
- [16] Shi BY. Zhonghua Miniao Waiké Zazhi. 2003;24(3):210-212. 石炳毅. 环孢素A的药代动力学特性与C2监测的优越性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(3): 210-212.
- [17] Barama A, Perner F, West K, et al. Absorption profiling of cyclosporine therapy for de novo Kidney transplantation. *Transplantation.* 2000;69(suppl):s162-163.
- [18] Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):378S-391S.
- [19] El-Agroudy AE, Ismail AM, Nassar M, et al. Cyclosporine therapeutic monitoring with Cmax in kidney transplant recipients: does it fit for all populations? *Exp Clin Transplant.* 2008;6(4): 282-286.
- [20] Abendroth D. Experience with therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):426S-429S.
- [21] Billaud EM. C2 versus C0 cyclosporine monitoring: still not the end. *Transplantation.* 2005;80(4):542.
- [22] Cole E, Maham N, Cardella C, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75(12):2086-2090.
- [23] Stallone G, Di Paolo S, Schena A, et al. Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation.* 2003;75(7): 998-1003.
- [24] Koenen HJ, Michielsen EC, Verstappen J, et al. Superior T-cell suppression by rapamycin and FK506 over rapamycin and cyclosporine A because of abrogated cytotoxic T-lymphocyte induction, impaired memory responses, and persistent apoptosis. *Transplantation.* 2003;75(9):1581-1590.
- [25] Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs.* 2008;68(Suppl 1):3-10.
- [26] Angelescu M, Kraus T, Wiesel M, et al. Assessment of renal graft function by perioperative monitoring of cortical microcirculation in kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;75(8):1190-1196.
- [27] Morales JM. Immunosuppressive treatment and progression of histologic lesions in kidney allografts. *Kidney Int Suppl.* 2005;(99): S124-130.
- [28] Schiff J, Cole EH. Renal transplantation with early steroid withdrawal. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):243-251.
- [29] Fredericks S, Jorga A, MacPhee IA, et al. Multi-drug resistance gene-1 (MDR-1) haplotypes and the CYP3A5*1 genotype have no influence on cyclosporin dose requirements as assessed by C0 or C2 measurements. *Clin Transplant.* 2007;21(2):252-257.
- [30] Azarpira N, Aghdaie MH, Behzad-Behbahanie A, et al. Association between cyclosporine concentration and genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 during the early stage after renal transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2006;4(1):416-419.
- [31] Mendes J, Martinho A, Simoes O, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A5 and MDR1 genes and their correlations with plasma levels of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(3):840-842.

来自本文课题的更多信息——

课题的创新点: 临床中, 监测谷浓度(C₀)或监测峰浓度(C₂)调整微乳化环孢素用量均可。监测C₂调整环孢素用量, 可最大程度地达到用药个体化, 降低急性排斥和药物中毒发生率。监测C₀调整环孢素用量方法简便, 对取血时间的要求宽松。但是部分用C₀监测的稳定期患者, 改用C₂监测后, 可能通过调整环孢素用量, 改善移植肾功能。课题为合理使用微乳化环孢素、最大限度地减少不良反应, 尝试将稳定期受者由监测C₀改为监测C₂, 了解这种改变的可行性及安全性。

课题评价的“金标准”: 课题主要评估指标为患者移植肾功能和重要脏器并发症的发生。患者移植肾功能的评估使用了血肌酐、血尿素氮和移植肾小球滤过率, 是评估移植肾功能的“金标准”。环孢素对患者的毒副作用和重要脏器并发症的评估指标使用了收缩压、舒张压、三酰甘油、总胆固醇、血糖和尿酸, 并观察、记录了患者心、脑、肺等并发症, 也是评估重要脏器并发症的“金标准”。

设计或课题的缺陷与不足: 课题研究由监测C₀改为监测C₂的可行性及安全性, 使用了前瞻的队列研究方法, 出于伦理学原则的考虑和队列研究的特点, 未能使用盲法设计, 因此可能有一定偏倚。试验的病例数尚少、研究和随访的期限也尚短, 是课题的不足之处, 欲进一步证实监测