

“环孢素 A 在肾移植中的应用”专题研讨会专家共识

中华医学会器官移植学分会 中华医学会泌尿外科学分会肾移植学组

中华医学会器官移植学分会和泌尿外科学分会肾移植学组召集全国部分肾移植中心的 20 位专家,对环孢素 A (CsA) 临床应用的大量循证医学证据进行分析,并结合国内的应用经验和实际情况,就目前在中国人群的肾移植免疫抑制中如何合理使用 CsA 达成了以下共识。

一、CsA 在肾移植中的使用方法和血药目标浓度

1. 使用方法:为有效预防急性排斥反应和减少药物毒副作用,推荐 CsA 与其它辅助药物联合应用,常用的联合用药方案有:(1)CsA + 霉酚酸酯 (MMF) + 泼尼松 (Pred); (2)CsA + 硫唑嘌呤 (Aza) + Pred; (3)CsA + 咪唑立宾 + Pred; (4)CsA + 西罗莫司 (SRL) + Pred。CsA 的初始剂量为 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次给药,此后,CsA 剂量应根据血药浓度及患者的情况进行调整。

2. 肾移植术后 CsA 血药目标浓度及调整:在中国的肾移植中心,肾移植术后 CsA 常用的血药目标浓度见表 1^[1]。CsA 血药目标浓度应依据患者的不同情况进行个体化调整,并根据术后时间的推移而逐渐降低。下列情况下可适当提高 CsA 血药目标浓度:(1)二联方案中,CsA 血药目标浓度应高于三联方案^[2];(2)免疫高危患者如 HLA 错配率高、群体反应抗体 (PRA) 水平高或再移植等^[3]。下列情况可适当降低 CsA 血药目标浓度:(1)CsA 与 SRL 合用^[4];(2)出现 CsA 相关性药物毒副作用;(3)老年受者。

表 1 肾移植术后常用免疫抑制方案及血药目标浓度

免疫抑制方案	用药时间 (月)	CsA 目标谷浓度 (μmol/L)	CsA 目标峰浓度 (μmol/L)
CsA + MMF + Pred	1	0.166~0.291	0.832~1.248
	2~3	0.125~0.250	0.666~0.998
	4~12	0.083~0.208	0.499~0.832
	>12	>0.042	>0.333

二、CsA 血药浓度检测

1. CsA 血药浓度检测指标:CsA 血药浓度检测时间点通常使用谷值浓度 (C₀) 和服药后 2 h 峰值浓度 (C₂),当使用微乳化制剂时,C₂ 与 CsA 暴露的曲线下面积 (AUC) 具有较好的相关性^[5, 6]。

2. CsA 血药浓度检测方法^[5, 6]:推荐使用的 CsA 血药浓度检测方法有荧光偏振免疫法、高压液相色谱法。C₂ 监测的采血时间是用药后 2 h ± 15 min,误差少于 10 %。

3. 术后早期的 C₂ 监测:推荐对术后早期受者进行 C₂ 监测,可采取以下策略:(1)移植后第 1 个月每周测 C₂ 1~2 次,

以后酌情减少检测频率。(2)CsA 吸收异常者可增加检测时间点(如 C₀、C₄、C₆ 或者简化 AUC),以帮助区分低吸收或延迟吸收。

4. 维持期患者的 C₂ 监测:移植后第 1 年建议每月测 C₂ 1 次,2~5 年每年测 4~6 次。药物治疗、药物配伍变动及机体状态等多种情况均可能影响 CsA 代谢,从而改变 C₂ 与 AUC 关系,此时应增加监测 C₂ 次数^[3]。

三、药物剂量的调整及处理方法

1. CsA 低吸收和延迟吸收患者的处理:移植早期 10 %~20 % 的肾移植受者可能出现 CsA 低吸收或延迟吸收。糖尿病、肝功能损害、需要血液透析治疗的急性肾小管坏死、影响肠道运动的全身疾病和某些药物等可能是肾移植受者 CsA 低吸收和延迟吸收的危险因素。低吸收患者吸收的过程正常,但是 C₂ 和 AUC 均较低。延迟吸收的达峰时间推迟,但其 AUC 可能在正常范围内。多数患者在移植后 1 个月可恢复正常吸收模式^[3]。为减少低吸收和延迟吸收对患者带来的不利影响,临床上应注意以下几点^[3]:(1)早期识别可能导致 CsA 低吸收和延迟吸收的危险因素,及时予以纠正;(2)如怀疑发生低吸收和延迟吸收,即增加监测时间点或简化 AUC 测定进行区分;(3)低吸收者可考虑增加 CsA 剂量和/或其它免疫抑制剂的剂量或调整免疫抑制方案;(4)延迟吸收者可能获得足够 AUC 暴露,不需特殊处理,如暴露不足,参考低吸收者的处理方法。

2. 儿童使用 CsA 时的剂量调整:儿童的体表面积与体重的比值要高于成年人,有研究证实,儿童的给药剂量按体表面积计算比按体重给药更有利,如按体重给药,单位体重剂量要略高于成人^[7]。

3. 老年人使用 CsA 时的剂量调整:老年人的肝脏代谢功能和免疫状态下降,故老年人的 CsA 剂量应略低。

4. 移植肾功能延迟恢复 (DGF) 患者的 CsA 应用:CsA 的肾毒性限制了其在 DGF 发生时的足量应用。目前提倡的策略是诱导治疗联合采用小剂量 CsA 或延迟使用 CsA 的三联免疫抑制方案,同时增加其它免疫抑制剂用量,如完全不用 CsA,可能增加急性排斥反应发生率^[8]。

四、肾移植中钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) 的选择

目前,CsA 是肾移植术后的基础免疫抑制剂之一,在下面情况下应优先选用 CsA。

1. 糖尿病及糖尿病高危人群:移植后糖尿病 (PTDM) 是移植受者重要的并发症。糖尿病患者移植肾功能丧失和受者死亡的危险性显著增加^[9]。在现有的 CNI 药物中,CsA 对血糖的影响相对较小^[10]。推荐移植后皮质类固醇快速减

通讯作者: 陈实, 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所, 石炳毅, 100091 北京, 解放军总医院第二附属医院器官移植中心

量或尽早撤除。

2. 丙型肝炎病毒感染(HCV 阳性)的肾移植受者:有试验证明,CsA 可抑制丙型肝炎病毒 RNA 的复制,提高干扰素对丙型肝炎的治疗效果^[11];此外,HCV 阳性患者的 PT-DM 发病率高于 HCV 阴性的患者。因此,在上述情况下,可考虑首选 CsA 作为基础免疫抑制剂。

3. 无法耐受 FK506 不良反应的患者和使用 FK506 出现吸收不良的患者。

五、CsA 的不良反应

许多与 CsA 有关的副作用呈剂量依赖性。常见的副作用包括肾功能障碍、高血压、神经系统症状(震颤、头痛)、消化道症状(厌食、恶心、呕吐、腹痛和腹泻)、牙龈增生、肝功能障碍和高脂血症等。对肾移植受者更应注意肾脏毒性,对增加肾毒性危险因素,如高龄、CsA 血药浓度过高、合用肾毒性药物和既往肾损伤的移植受者,使用 CsA 时必须谨慎。

六、CsA 与药物的相互作用

已知多种药物通过抑制或诱导涉及 CsA 代谢的酶,特别是细胞色素 P450 来增加或降低血浆或全血中 CsA 水平。

1. 降低 CsA 水平的药物:包括巴比妥酸盐、卡马西平、奥卡西平、苯妥英、蔡夫西林、磺胺二甲噻啶静脉注射剂、利福平、奥曲肽、普罗布考、奥利司他、贯叶连翘、噻氯匹定、磺吡酮、特比萘芬和波生坦等。

2. 增加 CsA 水平的药物:包括大环内酯类抗生素(如:红霉素、阿奇霉素和克拉霉素)、酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、地尔硫卓、尼卡地平、维拉帕米、甲氧氯普胺、口服避孕药、达那唑、甲泼尼龙(高剂量)、别嘌醇、胺碘酮、胆酸和衍生物、蛋白酶抑制剂、伊马替尼和秋水仙碱等。

当 CsA 与具有肾毒性协同作用的其它药物一起使用时应谨慎,如:氨基糖苷类抗生素(包括庆大霉素、妥布霉素)、两性霉素 B、环丙沙星、万古霉素、甲氧苄啶、非甾体抗炎药(包括双氯芬酸、萘普生、舒林酸)、美法仑、组胺 H₂ 受体拮抗剂(如西咪替丁、雷尼替丁)和甲氨喋呤等。

出席本次专题研讨会议的专家有(以汉语拼音为序):

- 蔡明 解放军总医院第二附属医院
- 陈立中 中山大学附属第一医院
- 陈实 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所
- 傅耀文 吉林大学附属第一医院
- 高居忠 北京职工医院
- 刘龙 沈阳军区总医院
- 卢一平 四川大学华西医院
- 马麟麟 首都医科大学附属北京朝阳医院
- 明长生 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所

石炳毅 解放军总医院第二附属医院

谭建明 南京军区福州总医院

- 田野 首都医科大学附属北京友谊医院
- 肖序仁 解放军总医院
- 徐达 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 薛武军 西安交通大学医学院第一附属医院
- 于立新 南方医科大学南方医院
- 曾凡军 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所
- 张炜 南京医科大学附属第一医院 江苏省人民医院
- 朱同玉 复旦大学附属中山医院
- 朱有华 第二军医大学附属长征医院

参 考 文 献

- [1] 朱同玉,主编. 排斥反应的预防、诊断和治疗. 第 1 版. 香港: Lippincot Williams & Wilkins, 2004; 161-77.
- [2] Montagnino G, Tarantino A, Banfi G, et al. A randomized trial comparing triple-drug and double-drug therapy in renal transplantation. Analysis at 7 years. Transplantation, 1994, 58(2):149-154.
- [3] Nashan B, Bock A, Bosmans JL, et al. Use of Neoral C monitoring: a European consensus. Transpl Int, 2005, 18(7):768-778.
- [4] Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, et al. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. Transplantation, 1999, 68(10):1526-1532.
- [5] 石炳毅. 环孢素 A 的药代动力学特性与 C₂ 监测的优越性. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(3):210-212.
- [6] Johnston A, Chusney G, Schutz E, et al. Monitoring cyclosporin in blood: between-assay differences at trough and 2 hours post-dose (C₂). Ther Drug Monit, 2003, 25(2): 167-173.
- [7] Pape L, Ehrlich JH, Offner G. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. Transplant Proc, 2004, 36 Suppl 2;S203-207.
- [8] Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. Transplantation, 2001, 71(9):1282-1287.
- [9] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant, 2003, 3(2):178-185.
- [10] Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant, 2005, 19(3):291-298.
- [11] Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, et al. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. Liver Transpl, 2006, 12(1):51-57.

(收稿日期:2008-07-24)

“环孢素A在肾移植中的应用”专题研讨会专家共识

作者: [中华医学会器官移植学分会 中华医学会泌尿外科学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华器官移植杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF ORGAN TRANSPLANTATION](#)
年, 卷(期): 2008, 29(12)

参考文献(11条)

1. [Kasiske BL;Snyder J J;Gilbertson D Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States](#)[外文期刊] 2003(02)
2. [Vincenti F;Ramos E;Brattstrom C Muhi-center trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation](#)[外文期刊] 2001(09)
3. [Pape L;Ehrich JH;Offner G Cyclosporine in pediatric kidney transplantation](#)[外文期刊] 2004(Suppl 2)
4. [Firpi RJ;Zhu H;Morelli G Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation](#)[外文期刊] 2006(01)
5. [Wilkinson' A;Davidson J;Dotta F Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation](#)[外文期刊] 2005(03)
6. [Johnston A;Chusney G;Schutz E Monitoring cyclosporin in blood:between-assay differences at trough and 2 hours post-dose \(C2\)](#)[外文期刊] 2003(02)
7. 石炳毅 [环孢素A的药代动力学特性与C2监测的优越性](#)[期刊论文]-[中华泌尿外科杂志](#) 2003(03)
8. [Kahan BD;Julian BA;Pescovitz MD Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts:a phase II trial.Rapamune Study Group](#)[外文期刊] 1999(10)
9. [Nashan B;Bock A;Bosmans JL Use of Neoral C monitoring:a European consensus](#)[外文期刊] 2005(07)
10. [Montagnino G;Tarantino A;Banff G A randomized trial comparing triple-drug and double-drug therapy in renal transplantation.Analysis at 7 years](#) 1994(02)
11. [朱同玉 排异反应的预防、诊断和治疗](#) 2004

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhqgyz98200812013.aspx