

环孢素 A 用于银屑病治疗的血药浓度监测追溯分析^Δ

江 丽^{1*}, 龚春燕^{1#}, 李新宇^{2#} (1. 中国医学科学院 & 北京协和医学院皮肤病医院药剂科, 江苏 南京 210042; 2. 中国医学科学院 & 北京协和医学院皮肤病研究所药物研究室, 江苏 南京 210042)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0366-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.025

摘要 目的:评价环孢素 A(cyclosporine A, CsA)血药浓度监测对临床银屑病治疗的有效监护作用。方法:收集 2018—2020 年中国医学科学院皮肤病医院 161 例采用 CsA 治疗的银屑病住院患者的资料,对性别、年龄、剂量、联合用药等与 CsA 血药浓度的相关影响进行比较分析。结果:161 例患者共监测 CsA 血药浓度 288 例次,平均 1.79 次/例,平均 CsA 血药浓度为 (123.23±49.72) ng/ml。女性患者的平均 CsA 日剂量明显高于男性患者,差异有统计学意义 ($P=0.013$);男女患者平均 CsA 血药浓度比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不同年龄段患者 CsA 血药浓度的差异有极显著统计学意义 ($P<0.001$),日剂量的差异也有统计学差异 ($P<0.05$)。不同类型银屑病患者 CsA 血药浓度的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。联合应用大环内酯类抗菌药物、钙通道阻滞剂、中药丹参等会影响 CsA 的血药浓度。结论:年龄、联合用药和食物都可能对 CsA 的血药浓度产生影响。临床应加强血药浓度监测,通过监测结果制订个体化给药方案,提高临床用药的安全性和有效性。

关键词 环孢素 A; 血药浓度; 银屑病; 联合用药

Retrospective Analysis of Blood Concentration Monitoring of Cyclosporine A in the Treatment of Psoriasis^Δ

JIANG Li¹, GONG Chunyan¹, LI Xinyu² (1. Dept. of Pharmacy, Hospital of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Jiangsu Nanjing 210042, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Research, Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Jiangsu Nanjing 210042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the significant effects of blood concentration monitoring of cyclosporine A (CsA) in the treatment of psoriasis. **METHODS:** Data of 161 patients with psoriasis treated with CsA were collected in the Hospital for Skin Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from 2018 to 2020. The effects of gender, age, dose, drug combination and blood concentration of CsA were compared and analyzed. **RESULTS:** The blood concentration of CsA was monitored for 288 case-times in 161 patients, with an average of 1.79 times/case. The average blood concentration of CsA was (123.23±49.72) ng/ml. The average daily dose of CsA in female patients was significantly higher than that in male patients, and the difference was statistically significant ($P=0.013$). There was no statistical significance in the average blood concentration of CsA between male and female patients ($P>0.05$). The difference of blood concentration of CsA in patients of different ages was extremely significant ($P<0.001$), and the difference in daily dose was also statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in blood concentration of CsA in patients with different types of psoriasis ($P>0.05$). The blood concentration of CsA was influenced by drug combination of macrolides, calcium antagonist and salviae miltiorrhizae. **CONCLUSIONS:** Age, drug combination and food may affect the blood concentration of CsA. Clinically, it is necessary to strengthen the blood concentration monitoring, and formulate individualized drug administration program based on the monitoring results to improve the safety and effectiveness of clinical administration.

KEYWORDS Cyclosporine A; Blood concentration; Psoriasis; Drug combination

Δ 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助 (No. 2017-I2M-1-011)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:305396659@qq.com

通信作者 1:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:13057687408@163.com

通信作者 2:研究员。研究方向:皮肤药理学。E-mail:xinyusli609@163.com

银屑病是皮肤科的常见疾病,是一种由环境和遗传共同引发的慢性免疫性疾病,临床表现为局部或全身的鳞屑性红斑或斑块,其病程长、反复发作,常罹患终身,使患者的身心健康受到严重的影响,还背负了沉重的经济负担。《中国银屑病诊疗指南(2018完整版)》^[1]推荐环孢素A(cyclosporine A, CsA)用于治疗银屑病。环孢素对各类型银屑病均有效,尤其是对中重度银屑病的治疗^[2-3]。由于CsA不良反应多、治疗窗窄且体内代谢差异大,故用药的同时需要进行血药浓度监测。本研究追溯分析中国医学科学院皮肤病医院161例银屑病住院患者的CsA血药浓度监测数据,探寻患者一般情况、联合用药等与CsA血药浓度之间的关系,为临床用药和预测不良反应的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源和方法

选取2018—2020年中国医学科学院皮肤病医院使用CsA治疗并进行血药浓度监测的住院银屑病患者161例。采用追溯性方法统计患者CsA血药浓度监测结果,观察CsA血药浓度与年龄、性别、日剂量及联合用药之间的关系。

1.2 血药浓度测定方法

CsA血样均取自患者规律口服CsA 7~8 d后下次服药前,即为谷浓度。采取超高效液相色谱法测定全血中CsA的谷浓度^[4]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行处理。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行单因素ANOVA分析或t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

161例患者接受CsA血药浓度监测288例次,平均1.79次/例;平均CsA血药浓度为(123.23±49.72) ng/ml,见表1。

表1 患者CsA血药浓度监测结果

Tab 1 Blood concentration monitoring of CsA

血药浓度范围/(ng/ml)	例次数	构成比/%	平均血药浓度/(\bar{x}±s, ng/ml)	平均日剂量/[mg/(kg·d)]
<50	18	6.25	31.68±39.11	2.61±32.40
50~100	101	35.07	78.37±18.27	3.06±20.04
>100~250	159	55.21	150.55±24.40	3.25±20.06
>250	10	3.47	306.87±19.18	3.76±25.17

2.2 不同性别患者CsA血药浓度监测结果

161例患者中,42例女性患者接受CsA血药浓度监测82例次,平均1.95次/例,平均CsA日剂量为(3.32±21.25) mg/kg,平均CsA血药浓度为(114.86±40.62) ng/ml;119例男性患者接受CsA血药浓度监测206例次,平均1.73次/例,平均CsA日剂量为(3.09±21.75) mg/kg,平均CsA血药浓度为(126.57±52.15) ng/ml。女性平均CsA日剂量显著高于男性患者,差异有统计学意义($P=0.013$);男女患者平均CsA血药浓度的差异无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 不同年龄患者CsA血药浓度监测结果

161例患者的年龄范围为5~76岁。<18岁患者的平均

CsA血药浓度显著低于其他年龄段患者,差异有统计学意义($P < 0.001$);>65岁患者的平均CsA血药浓度显著高于<18、18~<45岁患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);18~<45岁患者的平均CsA日剂量显著高于45~65、>65岁患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 不同年龄段患者CsA血药浓度监测结果

Tab 2 Blood concentration monitoring of CsA in patients with different ages

年龄段/岁	病例数	构成比/%	监测血药浓度		平均血药浓度/(\bar{x}±s, ng/ml)	平均日剂量/[mg/(kg·d)]
			总例次数	平均值/(次/例)		
<18	21	13.04	35	1.67	76.33±61.38	3.19±25.96
18~<45	74	45.96	136	1.84	119.61±42.93	3.31±20.19
45~65	52	32.30	95	1.83	137.02±45.28	3.03±19.84
>65	14	8.70	22	1.57	160.77±53.84	2.73±25.15

2.4 CsA日剂量对血药浓度的影响

对CsA的日剂量和血药浓度进行相关性分析,结果显示,两者有正相关性($P < 0.001$),相关系数 $r=0.282$,相关性弱。

2.5 不同类型银屑病患者CsA血药浓度监测结果

将161例患者按照银屑病类型分为关节病型银屑病、红皮型银屑病、脓疱型银屑病和寻常型银屑病四组(其中有6例因2次不同时间入院,分型诊断不同,故合计167例次)。不同类型银屑病患者CsA血药浓度的差异无统计学意义($P > 0.05$);寻常型银屑病患者患者的平均CsA日剂量显著低于红皮型银屑病和脓疱型银屑病患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 不同类型银屑病患者CsA血药浓度监测结果

Tab 3 Blood concentration monitoring of CsA in patients with different disease types

银屑病分型	例次数	构成比/%	平均血药浓度/(\bar{x}±s, ng/ml)	平均日剂量/[mg/(kg·d)]
关节病型	6	3.59	100.95±37.86	3.02±12.00
红皮型	38	22.75	108.47±40.53	3.25±17.44
脓疱型	45	26.95	121.35±47.77	3.37±23.95
寻常型	78	46.71	132.32±52.34	3.00±21.34

2.6 联合用药情况及其对CsA血药浓度的影响

本研究统计了每次监测CsA血药浓度时患者口服与静脉联合应用的药物品种和使用次数,共涉及85种药品;每次监测CsA血药浓度时联合使用其他药品1~12种,平均(4.02±50.02)种。与CsA联合应用的药物种类分布见表4。由表4可以看出:(1)与CsA联合应用最多的药物为调节免疫功能药物,主要为复方甘草酸苷注射液、雷公藤多苷片、白芍总苷胶囊和雷公藤片。复方甘草酸苷的主要成分为甘草酸苷,具有糖皮质激素样作用,还有免疫调节、抗炎、抗过敏和保肝作用,用于银屑病的辅助治疗^[5]。雷公藤制剂和白芍总苷具有较强的免疫调节和抗炎作用,对角质形成细胞增生具有显著的抑制作用,可有效提高银屑病的治疗效果^[6]。(2)其次为抗组胺药。使用例次数排序居前10位的药品中有3种抗组胺药,分别为盐酸左西替利嗪片、富马酸酮替芬片和盐酸奥洛他定片。抗组胺药的应用主要为缓解银屑病患者的瘙痒。(3)与CsA

联合应用的抗微生物药主要为注射用乳糖酸阿奇霉素。上呼吸道链球菌感染可诱发和加重急性点滴状银屑病、儿童银屑病等,可通过应用大环内酯类抗菌药物控制感染,发挥治疗作用^[7]。此外,阿奇霉素还具有抗炎作用,能抑制角质形成细胞的过度增殖,减少树突状细胞、中性粒细胞和 CD4、CD8 T 细胞在皮损中的聚集,减少白细胞介素(IL)17、IL-22 和 IL-23 等与银屑病发病机制相关的细胞因子的表达^[8]。(4)与 CsA 联合应用的维 A 酸类药物主要为阿维 A 胶囊。维 A 酸类药物联合 CsA 治疗银屑病,具有协同作用,可减少 2 种药物的剂量,以减少不良反应的发生,同时避免 CsA 减量时皮损复发加重。(5)盐酸多塞平属于三环类抗抑郁药,同时对 H₁ 和 H₂ 受体具有较强的拮抗作用,还是肾上腺素受体、胆碱能受体阻断剂,能抑制组胺的释放,也能缓解银屑病患者的焦虑^[9]。

表 4 与 CsA 联合应用的药物种类分布

Tab 4 Distribution of drugs used in combination with CsA

序号	药物类别	使用次数/次	平均使用次数/次	主要品种	使用例次数	占 CsA 血药浓度监测总例次的比例/%
1	调节免疫功能药物	319	1.11	复方甘草酸苷注射液	252	87.50
				雷公藤多苷片	19	6.60
				白芍总苷胶囊	17	5.90
				雷公藤片	10	3.47
2	抗组胺药	194	0.67	盐酸左西替利嗪片	85	29.51
				富马酸酮替芬片	47	16.32
				盐酸奥洛他定片	22	7.64
3	抗微生物药	150	0.52	注射用乳糖酸阿奇霉素	119	41.32
4	维 A 酸类药物	122	0.42	阿维 A 胶囊	118	40.97
5	补钙类药物	50	0.17	碳酸钙 D ₃ 片	33	11.46
6	三环类抗抑郁药	48	0.17	盐酸多塞平片	48	16.67
7	消化系统用药	42	0.14	多烯磷脂酰胆碱胶囊	27	9.38
8	抗高血压药	36	0.13	硝苯地平控释片	12	4.17
9	镇痛药	28	0.10	普瑞巴林胶囊	28	9.72
	调节电解质、酸碱平衡药	28	0.10	氯化钾缓释片	21	7.29
	抗糖尿病药	28	0.10	盐酸二甲双胍片	15	5.21
12	生物制剂	18	0.062	三磷酸腺苷二钠注射液	8	2.78
				辅酶 A 注射液	8	2.78

注:平均使用次数=药品使用总次数/CsA 血药浓度监测例次数

Note: average number of use = total number of drug use/monitoring times of CSA plasma concentration

对联合用药的品种数与 CsA 血药浓度进行相关性分析,结果显示,两者无显著相关性($P>0.05$)。男性患者平均联合用药(4.04±61.00)种,女性患者平均联合用药(3.95±57.48)种,两者的差异无统计学意义($P>0.05$)。寻常型银屑病患者联合用药品种数显著低于红皮型银屑病患者,差异有统计学意义($P=0.02$)。

2.7 局部用药的使用情况及其对 CsA 血药浓度的影响

银屑病患者治疗时需根据皮损的特点和患者的需求选择不同剂型的外用药物,可选择的药物有外用糖皮质激素、维 A 酸类药物、维生素 D₃ 衍生物、润肤剂、钙调磷酸酶抑制剂和角质促成剂等。住院患者多数使用我院自制制剂,包括复方维 A 酸软膏、复方咪康唑软膏、哈西奈德溶液、复方尿囊素洗剂、硼砂软膏和硫柳软膏等。不同作用机制的外用药物联合应用可以获得协同治疗效果。本研究统计了患者使用外用药物的

品种数,每次监测 CsA 血药浓度时联合使用其他外用药物 2~11 种,平均(6.73±36.41)种。对联合应用的外用药物品种数与 CsA 血药浓度进行相关性分析,结果显示,两者无显著相关性($P>0.05$)。男性患者平均联合应用外用药物(6.60±47.14)种,女性患者平均联合应用外用药物(6.88±35.20)种,两者的差异无统计学意义($P>0.05$)。寻常型银屑病患者使用外用药物品种数显著高于红皮型、脓疱型银屑病患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

3.1 CsA 血药浓度与剂量、疗效的关系

CsA 治疗再生障碍性贫血的成人口服剂量为 3~5 mg/(kg·d),目标血药浓度(谷浓度)为 100~200 ng/ml^[10];治疗肾病综合征初始治疗期的剂量为 3 mg/(kg·d),血药谷浓度为 100~150 ng/ml^[11]。在银屑病治疗中,CsA 初始剂量为 3~5 mg/(kg·d),没有明确的谷浓度范围。

本研究中,161 例患者进行 CsA 血药浓度监测 288 次,90% 患者的 CsA 血药浓度在 50~250 ng/ml 范围内。银屑病患者使用 CsA 的剂量与再生障碍性贫血、肾病综合征初始剂量一致,通过临床观察认为 CsA 血药浓度<50 ng/ml 属于浓度较低,除儿童、老年患者外,可增加 CsA 剂量以提高疗效,同时加强血药浓度监测,避免发生不良反应。

由于 CsA 药动学个体差异较大,且 CsA 血药浓度受联合用药、食物等影响,其剂量与血液浓度的相关性较弱。

3.2 性别对 CsA 血药浓度的影响

本研究中,男性和女性患者的平均 CsA 血药浓度相近,男性患者的平均 CsA 日剂量略低于女性患者。关于性别对 CsA 血药浓度的影响,文献报道不一,可能存在样本量差异的原因^[12-13]。

3.3 年龄对 CsA 血药浓度的影响

本研究结果显示,年龄对 CsA 血药浓度有显著影响。>65 岁患者的平均 CsA 血药浓度比 18~<45 岁患者高($P<0.05$),且>65 岁患者的平均 CsA 日剂量最小。这与老年患者分布容积小、药物清除率低的特点有关,且与老年患者的各项器官功能减退、体内脂蛋白水平偏高有关^[14]。

161 例患者中,<18 岁的患者有 21 例,其中年龄最小者 5 岁,平均年龄 14.31 岁,平均 CsA 血药浓度为(76.33±61.38)ng/ml,均低于其他年龄段患者,差异有统计学意义($P<0.001$)。同时,<18 岁患者的平均 CsA 日剂量与 18~<45 岁患者相近($P>0.05$)。由于银屑病患者使用 CsA 治疗时血药谷浓度无明确参考范围,且儿童身体、各器官均在发育生长期,临床可先以低剂量用药,并积极开展 CsA 血药浓度监测,在达到治疗目的的同时避免因不良反应导致的机体损伤。对银屑病患者进行治疗的同时,关注其心理健康也非常重要。因为银屑病的损容性和反复性会对患儿的生活质量产生负面影响,因此,及时与患儿和家长沟通,使其及时了解病情的发展、预后、用药以及平时生活护理的注意事项,对疾病的治疗有着积极的意义^[15]。

3.4 联合用药、食物对 CsA 血药浓度的影响

对多次进行血药浓度监测的患者,本研究分析了其联合用药情况,发现 14 例患者因联合用药影响了 CsA 血药浓度。其中 7 例患者联合应用阿奇霉素,其 CsA 血药浓度为联合用药前的 1.79~2.79 倍;2 例患者联合应用罗红霉素,其 CsA 血药浓度为联合用药前的 2.60 倍;1 例患者联合应用硝苯地平,其 CsA 血药浓度为联合用药前的 2.60 倍;1 例患者联合应用更昔洛韦,其 CsA 血药浓度为联合用药前的 2.42 倍;2 例患者联合应用塞来昔布,其 CsA 血药浓度为联合用药前的 2.05~2.35 倍。其中,大环内酯类抗菌药物和钙通道阻滞剂为 CYP3A 酶抑制剂,可增加 CsA 的吸收并抑制其代谢,使 CsA 血药浓度升高^[16-17]。而 CYP3A 酶诱导剂则会使 CsA 血药浓度降低。

同时,不可忽视中药的影响。本研究中,有 1 例患者因联合应用脉管复康片,CsA 血药浓度升高 1.4 倍。可能由于脉管复康片中含有丹参,其主要成分隐丹参酮、丹参酮 I、原儿茶醛和丹参素均可抑制 CYP3A 酶^[18]。其他中药大黄、五味子都可通过 CYP3A 酶影响 CsA 血药浓度。此外,食物对 CsA 血药浓度也有影响。曾有 1 例门诊患者服用 CsA 的同时食用大量柚子,导致 CsA 血药浓度升高。

临床用药中可通过评估联合用药之间的影响,利用药物相互作用使 CsA 血药浓度升高,在降低 CsA 剂量的同时获得满意的治疗效果,还能减少不良反应的发生,减少患者治疗支出。

患者的遗传因素如 CYP3A5 基因型的差异对 CsA 的代谢也有影响,进而可对 CsA 的血药浓度产生影响^[19-20]。本研究未反映银屑病患者遗传因素与 CsA 血药浓度的关系,需进一步开展银屑病患者遗传因素对 CsA 血药浓度影响的研究,为制定 CsA 的个体化给药方案提供参考依据。

综上所述,剂量、年龄、联合用药以及食物都可能影响 CsA 血药浓度。临床应用 CsA 治疗银屑病的过程中,应加强 CsA 血药浓度监测,并充分考虑上述影响因素,为银屑病患者的个体化给药提供参考依据,促进 CsA 使用的安全性和有效性。

参考文献

[1] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)[J]. 中华皮肤科杂志,2019,52(10):667-710.

[2] Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2017,31(5):774-790.

[3] 董良娇,叶瑞贤,张锡宝,等. 环孢素在银屑病治疗中的应用效能及副作用研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2020,27(3):207-210,213.

[4] 庞文哲,韩彬,王强,等. 超高效液相色谱-质谱法测定小鼠眼角膜中环孢素的含量[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(19):2342-2344.

[5] 韩素梅,陈文峰,张木仙. 阿维 A 胶囊联合复方甘草酸苷注射液治疗银屑病临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(4):27-28,31.

[6] 田国喜. 严重型银屑病运用雷公藤多苷治疗的效果分析[J]. 中国医药指南,2018,16(26):107.

[7] 韦立志,李发娟,何乃奥. 大环内酯类抗生素作用机制及耐药机制和应用的研究进展[J]. 临床合理用药,2019,12(5):175-178.

[8] Huang SW, Chen YJ, Wang ST, et al. Azithromycin impairs TLR7 signaling in dendritic cells and improves the severity of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice[J]. J Dermatol Sci,2016,84(1):59-70.

[9] 潘经媛,邱经生,严汉池,等. 盐酸多塞平乳膏的止痒和抗过敏作用[J]. 中国药理学通报,2005,21(12):1505-1508.

[10] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(1):1-5.

[11] 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.

[12] 王琳珊,刑晓清,刘洪涛,等. 环孢素 A 血药浓度影响因素的研究进展[J]. 临床合理用药,2019,12(10):180-181.

[13] 李瑞莲,陈文倩,张丹,等. 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[J]. 中国药房,2018,29(20):2827-2831.

[14] 陈国宁,祁峰. 676 例环孢素 A 血药浓度影响因素分析[J]. 黑龙江医药,2016,29(6):1080-1084.

[15] 卿敏,刘盼盼,朱武,等. 208 例儿童寻常型银屑病临床资料分析[J]. 中南大学学报(医学版),2020,45(7):804-811.

[16] Fukumura K, Kawaguchi N, Ishibashi T, et al. Clinical drug-drug interaction studies to evaluate the effects of a P-glycoprotein inhibitor, CYP3A inhibitors, and a CYP3A inducer on the pharmacokinetics of naldemedine in healthy subjects[J]. Clin Drug Investig,2020,40(6):529-540.

[17] 苏丹,陈露,张蕾,等. 环孢素与唑类抗真菌药物相互作用的研究进展[J]. 广西医学,2020,42(5):622-624.

[18] 刘松灿,张亮,裘福荣,等. 9 种常用含丹参中成药对人肝微粒体 CYP3A 的体外抑制作用[J]. 中成药,2013,35(8):1776-1779.

[19] 张艳霞,陈泉金,宋洪涛. 环孢素注射液在肾移植患者中的血药浓度与基因多态性的相关性研究[J]. 药学实践杂志,2020,38(4):334-339.

[20] 陈鑫,王晓雪,唐坤,等. 环孢素 A 代谢物的研究概况[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(3):372-376.

(收稿日期:2020-07-27)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

