

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)08-0721-03

他克莫司国内首例换脸术患者的个体化用药

贾艳艳¹, 文爱东¹, 毕琳琳², 郭树忠², 韩岩², 张旭东²(第四军医大学西京医院: ¹ 药剂科, ² 整形科, 陕西 西安 710033)

Individualized dosage adjustment of tacrolimus (FK506) in first face allograft recipient in China

JIA Yan-Yan¹, WEN Ai-Dong¹, BI Lin-Lin¹, GUO Shu-Zhong², HAN Yan², ZHANG Xun-Dong²¹Department of Pharmaceutics, ²Department of Plastic Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】 AIM: To investigate the clinical pharmacokinetic characteristics of tacrolimus (FK506) in face allograft recipient and to provide safe and effective scheme for clinical individual dosage. **METHODS:** Whole blood samples were drawn before (C_0), and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 and 12 h after oral administration of FK506. The concentrations of FK506 in whole blood were measured by micro-particle enzyme immunoassay (MEIA) and the pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0 pharmacokinetic program. The suitable and safe protocol of using FK506 was made based on the characteristics of pharmacokinetics, clinical therapeutic effect and all adverse events. **RESULTS:** The pharmacokinetic parameters of FK506 in the steady state were as follows: T_{max} , 1.5 h; C_{max} , 51.4 ng/mL; $T_{1/2}$, 13.4 h; AUC_{0-12} , 600.58 ng/(mL·h). A therapeutic time window for FK506 through levels was at the range of 15–20 ng/mL and no serious rejection and toxicity of immunosuppressant were observed based on the results of biopsy and laboratory tests. **CONCLUSION:** A safe and effective therapeutic time window for FK506 through levels is at the range of 15–20 ng/mL, which was ideal for the face allograft recipient with less rejection and toxic effects.

【Keywords】 face allograft; tacrolimus; individualized dosage; pharmacokinetics

【摘要】目的: 研究他克莫司(FK506)在换脸术患者体内药动学特征及规律, 并以此为依据制定个体化给药方案, 确保免疫抑制剂FK506用药的安全有效。方法: 口服FK506达稳态

收稿日期 2006-12-26; 接受日期 2006-01-16

通讯作者: 文爱东。Tel: (029) 84773636 Email: adwen@fmmu.edu.cn

作者简介: 贾艳艳, 硕士生(导师罗晓星)。Tel: (029) 84775475 Ext.

8404 Email: jiaayanyan-2004@hotmail.com

后, 给药前和给药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 和 12 h 抽取全血样品, 采用 MEIA 法进行全血药物浓度测定, 以 DAS 2.0 药动学软件程序拟合求算 FK506 在体内药动学参数。基于此临床药动学特征, 结合该患者临床疗效和不良反应制定合理安全的给药方案, 总结出适合该患者的治疗窗。结果: 口服 FK506 达稳态时, 其主要的药动学参数: 达峰时间 T_{max} 为 1.5 h, 最大全血浓度 C_{max} 为 51.4 ng/mL, 消除半衰期 $T_{1/2}$ 为 13.4 h, 曲线下面积 AUC_{0-12} 为 600.58 ng/(mL·h), 治疗窗谷浓度范围控制在 15~20 ng/mL, 活检检验和实验室检查结果显示 FK506 的剂量控制在安全的治疗窗内, 移植术后未出现严重的排异反应和明显的免疫抑制剂的毒副作用。结论: FK506 治疗窗谷浓度范围 15~20 ng/mL 具有良好的免疫抑制效果, 此浓度范围既可满足此患者免疫抑制作用, 又可减少 FK506 的毒副作用。

【关键词】 换脸术; 他克莫司; 个体化用药; 药代动力学

【中图分类号】 R969.1 **【文献标识码】** A

0 引言

2004 年全球首例换脸术^[1-2]在法国取得成功。我院于 2006-04 成功完成世界第二例换脸术, 移植了包括皮肤、表情肌、上唇全层和鼻的全组织, 并吻合了动脉、颈外静脉和面神经。免疫抑制剂术后个体化用药, 是保证被移植组织有功能性长期存活的关键因素之一[www.microsurg.org/ftGuidelines.pdf]。迄今国内外尚未见 FK506 在换脸术患者体内药动学研究报道, 我们将通过 FK506 在国内首例换脸术后患者体内吸收、分布、代谢、排泄特征的研究, 对患者实施个体化给药, 避免移植术后出现严重的排异反应或毒性反应。

1 材料和方法

1.1 材料 患者, 男性, 30 岁, 体质量 70 kg, 面部被熊抓毁损伤约 2/3, 面部组织包括: 右眼眼睑; 鼻的全组织; 左鼻孔被遮住约 1/2; 上唇右 2/3 完全缺损; 牙齿及牙龈外漏; 右额部可见 4 cm 萎缩性瘢痕, 右面至下颌可见长约 14 cm 的不规则线性萎缩性瘢痕, 色略红; 左额部至左上脸可见“工”字形线性萎缩性瘢痕, 总长约 20 cm, 严重影响其外观和功能, 需要换脸术再修复。患者自愿签署了同意颜面部复合组合异体

移植术的“知情同意书”(2005-10),并将上报西京医院伦理委员会审批^[3]。

1.2 方法

1.2.1 免疫抑制剂的治疗方案 本患者采用“四联”用药方案^[1-3],即他克莫司(FK506)+霉酚酸酯(MMF)+皮质激素+塞尼哌。术中给予FK506针剂10 mg和甲基强的松龙(MP)500 mg冲击。术后第1日给予MP 250 mg,每日递减40 mg至130 mg,第5日改服强的松80 mg,每日逐渐递减15 mg,维持在25 mg/d;术后3 d FK506开始剂量为13 mg/d,分2次口服(早晚6:00避免饮食影响),以后依据FK506血药浓度和临床诊断结果调整剂量;霉酚酸酯(MMF)开始剂量为1000 mg/d,分2次口服,逐渐增加剂量到1500 mg/d,分两次口服;塞尼哌为术后辅助用药。结果进行有效性^[4]和安全性^[5-9]的评价。

1.2.2 全血样品采集与预处理 FK506达稳态后,在早6:00服药前及服药后0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,12 h分别抽取患者静脉血2 mL,置于肝素抗凝试管中,-20℃冰箱保存待测。所有采集标本均在24 h内用微粒子免疫分析仪(EMIA: Abbott Laboratories, Diagnostics Division, USA)及FK506单克隆抗体试剂盒,Abbott Park, IL 60064 USA(NO. 38236M100)进行FK506全血测定。样品预处理 精取混悬均匀的全血稀释样品150 μL,精密加入150 μL蛋白沉淀剂(硫酸锌的甲醇、已丙醇溶液)该方法标准曲线的范围为0~60 μg/L,标准曲线方程 $y = 33.583 - 0.0922 A$ (y 为浓度, A 为实测比率,相关系数 $r = 0.93$)。测得值的批间和批内变异系数小于5%。测定采用Mode 1方式,同时加入高、中、低不同浓度的标准FK506全血质控品。

2 结果

2.1 药动学 以DAS2.0药动学统计软件对FK506全血浓度-时间数据进行统计,以梯形法求得FK506全血药时曲线下面积AUC,以FK506消除项的全血浓度对时间数据回归求得FK506的消除半衰期 $T_{1/2}$, T_{max} , C_{max} 值采用实测值,所得的药代动力学参数为:达峰时间 T_{max} 为1.5 h,最大全血浓度 C_{max} 为51.4 ng/mL,消除半衰期 $T_{1/2}$ 为13.4 h,曲线下面积 AUC_{0-12} 为600.58 ng/(mL·h)(图1)。

2.2 FK506的个体化用药方案 该患者术后4 mo共测定FK506浓度44次,15~20 ng/mL为颜面部异体移植后1~2 wk的合适浓度,既满足免疫抑制作用,又减少其肾毒性。以浓度(ng/mL)/剂量(mg/kg)表示FK506口服剂量与浓度的关系(图2,3)。将不

同时间点给药剂量和浓度谷值进行统计,探索出合适的给药剂量,合适的治疗窗范围,为个体化用药提供依据(图4)。

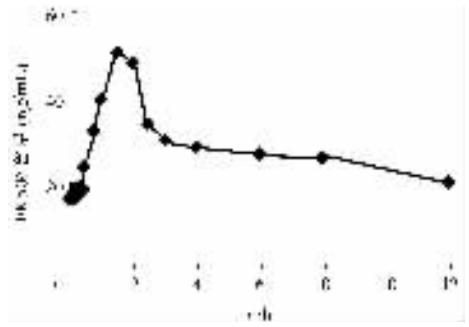


图1 FK506全血浓度-时间曲线

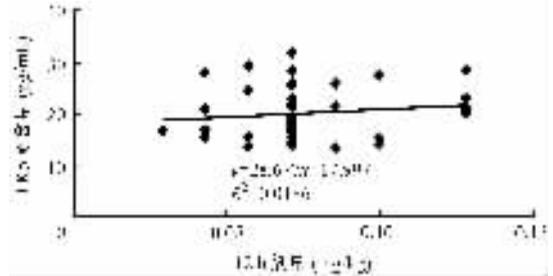


图2 术后4 mo FK506用量与谷浓度的关系

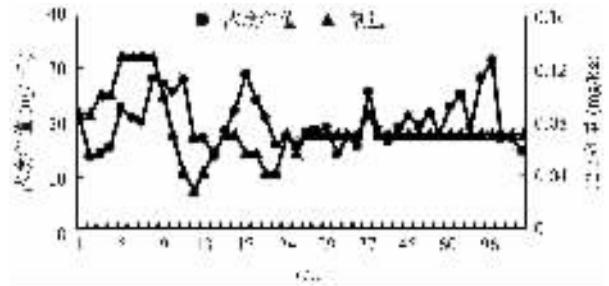


图3 术后4 mo FK506的用量及相应谷浓度值

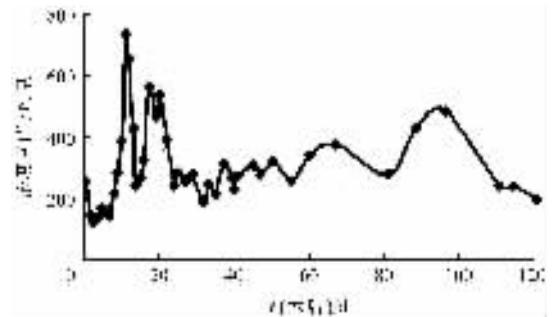


图4 术后4 mo FK506谷浓度/剂量比值的变化趋势

2.3 有效性和安全性评价 术后12 d血清细菌培养出现阳性,经专家组反复论证后给予左氧氟沙星和万古霉素及时控制感染的发生;术后1 mo被移植面部组织病理活检:真皮内血管周围有较多以淋巴细胞为主的炎细胞浸润,皮脂腺和汗腺周围有少许单核细

胞浸润;免疫组化染色进行淋巴细胞分群(CD3, CD45RO, CD20 和 CD79a)^[4]辅助诊断,经有关专家会诊得出可能有轻度的排斥反应,对FK506的剂量进行调整。术后2 3 4 mo,患者无明显排斥反应。用药期间未见严重不良反应。

3 讨论

3.1 免疫排斥 颜面部组织均来源于中胚叶和外胚叶,免疫排斥机制远较实质性同类组织内脏复杂的多。因此颜面部复合组织异体移植必须采用高剂量水平上的联合用药,而高剂量水平的免疫抑制剂联合应用给异体颜面部患者可能带来巨大的风险,故对颜面部复合组织实施个体化用药,探索出合适的治疗窗是决定手术后患者被移植的颜面部复合组织能否长期存活和功能及时恢复的关键。

3.2 药动力学模型的确定 本试验采用 DAS2.0 软件进行数学模型拟合,建立和确认药动力学模型,意在揭示FK506在体内吸收、分布、代谢、排泄各个环节的变化速率,进而揭示该药物在患者体内的特定规律。根据此规律,调整和修饰该患者的给药剂量和给药间隔,指导该患者临床用药。我们体会是:①与其他心脏移植^[10-11],小肠移植^[12]后1 wk的FK506治疗窗为10~15 ng/mL,换脸术后要在术后1~2 wkFK506的谷浓度达到15~20 ng/mL,谷浓度提高了5 ng/mL左右,其主要原因为被移植的复合组织抗原性要比一般的器官移植高,发生免疫排斥反应的程度和频率也相应提高。其次FK506的剂量与效应和毒性密切相关,其治疗窗为15~20 ng/mL。②药动力学的研究显示FK506在该患者体内消除半衰期 $T_{1/2}$ 为13.4 h与文献报道的数据^[10-11]相比较,此患者属于FK506正常代谢类型。

3.3 剂量与浓度的相关性 FK506在该患者体内用药剂量和谷浓度成正相关,但是相关性系数与文献报道的心脏移植^[10-11],肝脏移植患者^[13],小肠移植^[12]相比低3倍左右。针对此情况,我们进行了浓度与剂量比值的变化趋势的研究,发现自术后10~25 d FK506谷浓度/用药剂量的变化趋势较大,给与低剂量的FK506,而其体内血药浓度却出现上升趋势。我们对患者用药情况和相关情况的病程记录进行回顾性分析,发现患者在这阶段有腹泻症状,服用了奥美拉唑、法莫替丁、环丙沙星等药物,血清细菌培养呈阳性,经专家组会诊,停环丙沙星,改用了万古霉素、左氧氟沙星,症状得到了有效的控制。据文献报道^[14-17],所用上述药物可使FK506在体内代谢速度减慢,要进行血药浓度监测,及时调整给药剂量和间隔。

3.4 有效性和安全性 换脸术后患者情况良好,实验室各项检查指标均在正常范围内,病理检查报告结果显示未出现严重的排异反应和免疫抑制剂用量过多引起的不良反应。免疫抑制剂用量控制在安全有效范围内。

【参考文献】

- [1] Devauchelle B, Badet L, Lengele B, et al. First human face allograft: early report [J]. *The Lancet*, 2006, 36(9531): 203-209.
- [2] Morris PJ, Bradley JA, Doyal L, et al. Facial transplantation: a working party report from the Royal College of Surgeons of England [J]. *Transplantation*, 2004, 77(3): 330-338.
- [3] Agich GJ, Siemionow M. Until they have faces: the ethics of facial allograft transplantation [J]. *J Med Ethics*, 2005, 31(12): 707-709.
- [4] Monaco AP, Maki T, Hale D, et al. The enigma of tolerance and chimerism: variable role of T cells and chimerism in induction of tolerance with bone marrow [J]. *Transplant Proc*. 2001, 33(7-8): 3837-3839.
- [5] Penforis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2006, 32(5 Pt 2): 539-546.
- [6] Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, et al. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6): 1383-1391.
- [7] Boger CA, Rummele P, Mihatsch MJ, et al. Reverse diastolic intrarenal flow due to calcineurin inhibitor (CNI) toxicity [J]. *Am J Transpl*, 2006, 6(8): 1963-1967.
- [8] Sklar EM. Post-transplant neurotoxicity: What role do calcineurin inhibitors actually play [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(8): 1602-1603.
- [9] Miao L, Sun J, Yuan H, et al. Combined therapy of low-dose tacrolimus and prednisone in nephrotic syndrome with slight mesangial proliferation [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(5): 449-454.
- [10] Aidong W, Zhenjie C, Tong L, et al. Therapeutic Drug monitoring of tacrolimus in early stage after heart transplantation [J]. *Transpl Proc*, 2004, 36(8): 2388-2389.
- [11] 文爱东, 赵磊, 蔡振杰, 等. 心脏移植受者FK506治疗窗的临床初探 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2002, 18: 223-225.
- [12] 文爱东, 王为忠, 赵磊, 等. 他克莫司在活体小肠移植患者体内的药代动力学 [J]. *中华器官移植杂志*, 2001, 22: 189.
- [13] 修典荣, 张同琳, 袁炯, 等. 肝移植后他克莫司的用量及血药浓度的变化规律 [J]. *中华器官移植杂志*, 2004, 25: 135-137.
- [14] Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, et al. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea [J]. *Am J Transpl*, 2005, 5(6): 1383-1391.
- [15] Moreau C, Taburet AM, Furlan V, et al. Interaction between tacrolimus and omeprazole in a pediatric liver transplant recipient [J]. *Transplantation*, 2006, 81(3): 487-488.
- [16] Itagaki F, Homma M, Yuzawa K, et al. Drug interaction of tacrolimus and proton pump inhibitors in renal transplant recipients with CYP2C19 gene mutation [J]. *Transpl Proc*, 2002, 34(7): 2777-2778.
- [17] Federico S, Carrano R, Capone D, et al. Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and ciclosporin or tacrolimus in kidney transplant recipients: ciclosporin, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45: 169-175.