

[文章编号] 1007-7669(2024)10-0772-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.10.08

环孢素血药浓度监测在异基因造血干细胞移植患者中的应用

孙文利¹, 王红春², 李梦², 刘瑞¹, 赵颖¹, 郭进艳¹, 卢光泽¹, 刘红星^{1,2,3},
王磊¹

(1. 河北燕达陆道培医院 检验医学科, 河北 廊坊 065201; 2. 北京陆道培医院 检验医学科, 北京 100176; 3. 北京陆道培血液病研究院, 北京 100176)

[关键词] 环孢素; 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 肝损伤; 肾损伤

[摘要] 目的 探索环孢素血药浓度对于移植仓内异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 患者环孢素疗效和安全性的影响。方法 收集 94 例 allo-HSCT 患者临床资料, 以输注干细胞第一日为 +1 d, 将移植时间分为 4 段: A (-9 d~-1 d)、B (+1 d~+7 d)、C (+8 d~+14 d) 和 D (+15 d~+21 d)。观察各时段内环孢素血药浓度及其影响因素、细胞植活情况、肝肾功能指标、急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 和环孢素相关不良反应发生情况及其与环孢素血药浓度的关系。采用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析各时段环孢素血药浓度预测其安全性的价值。结果 allo-HSCT 患者在移植仓内环孢素中位血药浓度为 128 (99, 160) ng·mL⁻¹, 各时段环孢素血药浓度有非常显著差异 ($P<0.001$)。患者 +21 d 内白细胞、血小板、中性粒细胞植活率分别为 94%、64%、51%; 肝损伤发生率为 47% (44/94), 肾损伤发生率为 71% (67/94), aGVHD 发生率为 16% (15/94)。ROC 曲线分析显示, A 时段环孢素血药浓度对肝损伤、肾损伤预警值分别为 128.5 ng·mL⁻¹、113.5 ng·mL⁻¹, 曲线下面积分别为 0.712 (95%CI: 0.578~0.847, $P=0.002$)、0.752 (95%CI: 0.637~0.868, $P<0.001$)。结论 环孢素血药浓度影响因素较多, 其血药浓度可影响临床疗效和安全性, 及时、准确进行环孢素血药浓度监测可指导移植仓内 allo-HSCT 患者的临床治疗。

[中图分类号] R979

[文献标志码] A

Application of cyclosporin blood concentration monitoring in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

SUN Wen-li¹, WANG Hong-chun², LI Meng², LIU Rui¹, ZHAO Ying¹, GUO Jin-yan¹, LU Guang-ze¹, LIU Hong-xing^{1,2,3}, WANG Lei¹

(1. Medical Lab, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang HEBEI 065201, China; 2. Medical Lab, Beijing Lu Daopei Hospital, BEIJING 100176, China; 3. Beijing Lu Daopei Institute of Hematology, BEIJING 100176, China)

[KEY WORDS] cyclosporin; hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease; liver injury; kidney injury

[ABSTRACT] AIM To explore the effect of cyclosporin blood drug concentration on the efficacy and safety of cyclosporin on patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the transplant bin.

[收稿日期] 2023-04-28 [接受日期] 2024-06-03

[基金项目] 河北省医学研究课题 (20210319)

[作者简介] 孙文利, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: 995812257@qq.com。王磊, 男, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: 13930651273@163.com

[责任作者] 王磊

METHODS Clinical medical records of 94 allo-HSCT patients were collected. The first day of stem cell infusion was +1 day (d), and the transplantation time was divided into four groups: group A (-9 d to -1 d), group B (+1 d to +7 d), group C (+8 d to +14 d) and group D (+15 d to +21 d). The plasma concentration of cyclosporin and its influencing factors, cell implantation, liver and kidney function indexes, acute graft-versus-host disease (aGVHD), and the occurrence of cyclosporin-related adverse reactions were observed in different periods and their relationships with the plasma concentration of cyclosporin were analysed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum concentration of cyclosporin at different time periods in predicting safety. **RESULTS** The concentration of cyclosporin in allo-HSCT patients was $128 (99,160) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, with statistically significant differences between different time periods ($P < 0.001$). In allo-HSCT patients, the implantation rate of leukocyte, platelet, and neutrophil in +21 d was 94%, 64%, and 51%, respectively. The incidence of liver injury, kidney injury, and aGVHD was 47% (44/94), 71% (67/94), and 16% (15/94), respectively. ROC analysis showed that the warning value of cyclosporin blood concentration in the group A for liver injury and kidney injury was $128.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $113.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively, while the area under the curve was 0.712 (95%CI: 0.578 to 0.847, $P = 0.002$) and 0.752 (95%CI: 0.637 to 0.868, $P < 0.001$), respectively. **CONCLUSION** There are many factors affecting the blood concentration of cyclosporin which can affect the clinical efficacy and safety. Timely and accurate monitoring of cyclosporin blood concentration can better guide the clinical treatment of allo-HSCT patients in the transplant bin.

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是治疗恶性血液病的有效方法, 而急性移植物抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 是 allo-HSCT 患者主要的并发症和死亡原因, 显著影响着移植成功率^[1]。在 allo-HSCT 患者中, aGVHD 发生率为 30%~50%, 其中中重度 aGVHD 发生率为 13%~47%。环孢素是 allo-HSCT 中预防 aGVHD 及同种异体移植排斥反应的主要药物^[2], 其血药浓度监测有益于移植物植活及降低药物毒性、减轻排异反应^[3]。目前关于环孢素血药浓度对 allo-HSCT 患者长期疗效及安全性影响的研究较多^[4,5], 而对短期疗效的影响关注较少; 相关指南推荐的环孢素血药浓度临床参考范围较宽, 移植预处理期间及移植后近期的环孢素浓度尚无确切参考范围。故本研究拟探讨血药浓度监测对移植仓内 allo-HSCT 患者环孢素疗效和安全性的影响及推荐的剂量范围, 以期对移植仓内 allo-HSCT 患者环孢素的应用提供参考。

资料与方法

一般资料 回顾性收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月在河北燕达陆道培医院移植仓内行 allo-HSCT 患者的临床资料, 均符合 2016 版世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类标准^[6,7], 并结合骨髓形态学、免疫分型、细胞遗传学和基因检测结果进行综合诊断, 患者均符合移植指征且为 allo-HSCT。以输注干细胞第 1 日为 +1 d, 均从 -9 d 开始给予环孢素 (Novartis Pharma

Schweiz AG, 规格为 5 mL: 250 mg, 进口药品注册证号为 H20150095) 静脉滴注 (静滴), 初始剂量为 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每 12 h 给药 1 次, 根据谷浓度调整剂量, 待胃肠道反应消失后, 改为环孢素胶囊口服。排除标准: 二次移植和移植仓内死亡, 病历资料或信息不完整, 抽血错误导致的环孢素血药浓度检测结果明显异常, 移植仓内使用他克莫司, 治疗开始为环孢素口服, 环孢素使用前肝肾功能明显异常。本研究经河北燕达陆道培医院医学伦理委员会审查并通过, 伦理批件号为 [2020-13] 号。共纳入患者 94 例, 疾病类型、移植物来源等临床特征见表 1。

血药浓度监测 移植仓内 allo-HSCT 患者静滴环孢素防治 aGVHD, 待环孢素血药浓度达稳态后, 经给药对侧手臂采集患者晨起空腹静脉血, 根据王磊等^[8,9]建立的高效液相色谱串联质谱 (HPLC-MS/MS) 法进行环孢素血药浓度测定。比较 -9 d~-1 d (A)、+1 d~+7 d (B)、+8 d~+14 d (C) 和 +15 d~+21 d (D) 各时段^[10,11]的环孢素血药浓度, 并观察性别、年龄等对血药浓度的影响。

造血干细胞植活评价^[12,13] 连续 3 d 白细胞计数 $\geq 1.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 为白细胞植活, 连续 3 d 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 为粒细胞植活, 连续 7 d 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 为血小板植活。

aGVHD 分析 依照中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (III): 急性移植物抗宿主病 (2020 年版)^[1] 中 aGVHD 的诊断标准, 分析患者移植后 +21 d 内 aGVHD 的发生情况。

表 1 患者的基本临床特征 n=94

指标	数值
性别 (男/女) / 例	53/41
年龄 / 岁	26 (1~59)
移植预处理方案 / 例 (%)	
以全身照射为基础	40 (43)
以白消安为基础	54 (57)
疾病类型 / 例 (%)	
急性髓系白血病	39 (42)
急性淋系白血病	31 (33)
骨髓异常综合征	8 (9)
急性混合型白血病	3 (3)
噬血细胞综合征	4 (4)
T 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤	6 (6)
急性单核细胞白血病	1 (1)
慢性粒单核细胞白血病	2 (2)
移植前状态 / 例 (%)	
完全缓解	71 (76)
部分缓解	2 (2)
未缓解	21 (22)
移植类型 / 例 (%)	
同胞全相合	11 (11)
亲缘单倍体	75 (80)
非血缘	8 (9)
供患血型 / 例 (%)	
血型相同	52 (55)
血型不同	42 (45)
供者性别 / 例 (%)	
同性	46 (49)
女供男	18 (19)
男供女	30 (32)
供者年龄 / 岁	32 (9~59)
干细胞来源 / 例 (%)	
外周血	8 (9)
外周血 + 脐血	4 (4)
骨髓	1 (1)
骨髓 + 外周血	9 (9)
骨髓 + 外周血 + 脐血	72 (77)

相关不良反应评价

1 肝肾功能异常 收集患者肝肾功能各指标数据, 并根据美国国立癌症常规毒性判断标准 (NCI-CTCAE 4.0) 评价。肝功能评价指标: 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、总胆红素 (TBI)、直接胆红素 (DBI), 其中任意一项指标升高大于正常上限两倍计入肝损伤。肾功能评价指标: 血肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、尿蛋白, 其中任意一项指标升高均计入肾损伤。肝肾功能采用美国贝克曼库尔特公司 AU5800 系列全自动生化分析仪及配套试剂盒检测。

2 其他 统计应用环孢素后出现的其他非血液学不

良反应, 包括感染及胃肠道反应等。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件和 Graphpad prism 8.3.0 版软件对数据进行分析。计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis H 检验, 进一步两两比较采用 Bonferroni 法。计数资料以例 (%) 表示。采用多元线性回归对影响环孢素血药浓度各因素进行相关分析, 采用 Log-rank 分析和 Kaplan-Meier 生存曲线分析 allo-HSCT 患者 aGVHD 累积发生率。建立受试者操作特征 (ROC) 曲线并计算曲线下面积 (AUC), 分析环孢素血药浓度预警肝肾损伤的效能。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

环孢素血药浓度

1 血药浓度分布 94 例患者共进行了 1 365 次环孢素血药浓度检测, 中位数为 128 (99, 160) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。对不同时段环孢素血药浓度进行 Kruskal-Wallis H 检验, 结果显示不同时段的环孢素血药浓度存在非常显著差异 ($H=141.702, P < 0.001$)。进一步采用 Bonferroni 法进行分析显示, A 时段环孢素血药浓度显著低于其他时段 ($P < 0.001$), 见图 1。

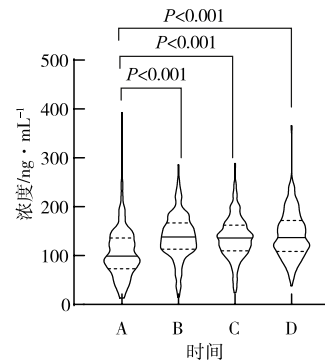


图 1 各时段环孢素血药浓度比较 A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d。组间比较经 Bonferroni 法

2 不同性别患者环孢素血药浓度 各时段男女患者环孢素血药浓度比较, 无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 各时段不同性别患者环孢素血药浓度比较

时段	$M (P_{25}, P_{75}), \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$			Z	P
	男性 (n=53)	女性 (n=41)			
A	106.0 (90.0,131.0)	105.0 (81.0,124.0)	-1.319	0.187	
B	142.0 (120.5,163.5)	135.0 (115.5,167.5)	-0.949	0.342	
C	135.0 (113.0,156.0)	136.0 (113.5,161.0)	-0.133	0.894	
D	144.0 (113.5,179.0)	135.0 (116.5,169.0)	-0.839	0.402	

A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d。比较经非参数 Mann-Whitney U 检验

3 不同年龄患者环孢素血药浓度 对成人和儿童患者环孢素血药浓度进行分析, A、B、D 时段 >14 岁患者环孢素血药浓度高于儿童患者 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 各时段不同年龄患者环孢素血药浓度比较

时段	$M (P_{25}, P_{75}), \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$		Z	P
	年龄 ≤ 14 岁 ($n=34$)	年龄 >14 岁 ($n=60$)		
A	116.0 (87.0,143.0)	136.0 (117.0,171.0)	-3.146	0.002
B	117.5 (88.5,147.0)	135.5 (113.3,162.8)	-2.231	0.026
C	123.5 (103.0,153.0)	131.0 (112.3,163.8)	-1.243	0.214
D	116.0 (91.5,140.3)	135.0 (113.0,164.0)	-2.298	0.022

A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d。比较经非参数 Mann-Whitney U 检验

4 影响因素 采用多元线性回归模型分析环孢素血药浓度与患者年龄、性别、疾病类型、移植前疾病状态、移植时间和类型、预处理方案、干细胞来源等是否存在相关性, 结果显示环孢素血药浓度与疾病类型、疾病状态、移植时间具有相关性, 见表 4。

表 4 环孢素血药浓度影响因素

变量	系数	标准误	标准化系数	P
年龄	0.167	0.118	0.071	0.159
性别	-6.109	4.082	-0.075	0.135
疾病类型	-4.398	1.262	-0.182	0.001
疾病状态	2.707	1.242	0.109	0.030
移植时间	10.910	1.749	0.300	0.000
移植类型	-1.534	4.646	-0.017	0.742
预处理方案	4.186	4.187	0.051	0.318
干细胞类型	2.249	1.623	0.069	0.167
供患血型	2.099	4.023	0.026	0.602

造血干细胞植活情况 94 例患者白细胞、血小板、中性粒细胞植活时间分别为 14(12,16)d、11(9,15)d、13(11,15)d, 白细胞、血小板、中性粒细胞植活率分别为 94%、64% 和 51%。C 时段中性粒细胞植活患者环孢素血药浓度显著低于未植活者 ($P<0.01$); D 时段白细胞植活患者环孢素血药浓度显著低于未植活者 ($P<0.01$), 血小板植活患者环孢素血药浓度显著高于未植活者 ($P<0.05$), 见表 5。

aGVHD 累积发生率 94 例患者 aGVHD 发生率为 16%

表 5 造血干细胞植活与未植活患者各时段环孢素血药浓度比较

指标	时段	植活 / 例 (%)	$M (P_{25}, P_{75}), \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$		Z	P
			未植活	植活		
白细胞 ($n=89$)	C	54 (57)	139.0 (110.0, 164.0)	125.0 (108.5, 152.5)	-1.431	0.152
	D	35 (37)	156.0 (123.0, 192.0)	132.0 (107.0, 167.3)	-2.912	0.004
血小板 ($n=60$)	B	4 (4)	139.5 (117.4, 163.3)	158.0 (69.3, 189.8)	-0.543	0.606
	C	40 (43)	133.5 (116.0, 155.0)	136.0 (100.5, 163.0)	-0.236	0.814
中性粒细胞 ($n=48$)	D	16 (17)	132.5 (111.0, 169.5)	167.0 (135.3, 186.8)	-2.495	0.013
	C	32 (34)	147.0 (121.0, 163.3)	118.2 (95.3, 142.8)	-3.312	0.001
	D	16 (17)	137.5 (115.8, 172.1)	133.0 (108.8, 172.0)	-0.201	0.841

B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d。比较经非参数 Mann-Whitney U 检验

(15/94), 发生时间为 12(2~19)d。发生 aGVHD 患者与未发生者环孢素血药浓度比较, 无显著差异 ($Z=-1.213, P=0.225$)。根据 MARTIN 等^[14]的研究, 以干细胞输注后 1 周内 (B 时段) 环孢素血药浓度 138 (113, 167) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为截点分析 aGVHD 发生率, 结果显示环孢素血药浓度 $<113 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、113~167 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $>167 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时的 aGVHD 发生率分别为 27% (6/22)、12% (8/67) 和 20% (1/5); 经 Kaplan-Meier 法估计, 随着移植后时间的延长, 环孢素血药浓度降低, aGVHD 累积发生率增加, 且经 Log-rank 分析显示以上不同环孢素血药浓度组 aGVHD 发生率无显著差异 ($P=0.208$), 见图 2。

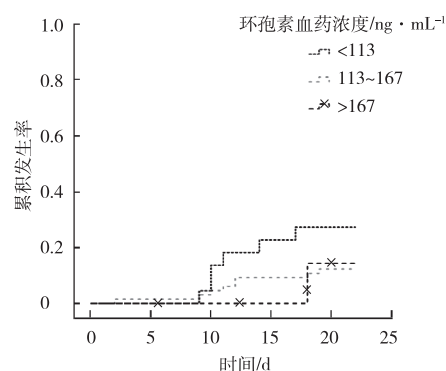


图 2 急性移植物抗宿主病累积发生率

环孢素血药浓度与不良反应

1 肝损伤 肝损伤发生率为 47% (44/94), A、D 时段患者发生肝损伤时的环孢素血药浓度显著高于肝功能正常时 ($P<0.05$), 见图 3。

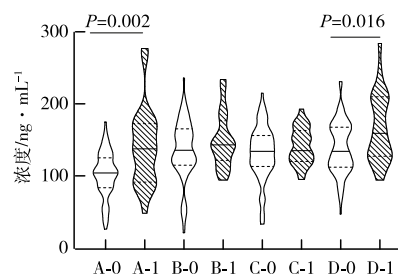


图 3 各时段是否发生肝损伤与环孢素血药浓度的关系 A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d, 0: 肝功能正常, 1: 肝功能损伤。比较经非参数 Mann-Whitney U 检验

2 肾损伤 肾功能损伤发生率为 71% (67/94), A 时段患者发生肾损伤时的环孢素血药浓度显著高于肾功能正常时 ($P<0.001$), 见图 4。

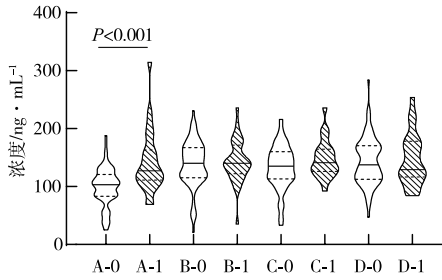


图4 各时段是否发生肾损伤与环孢素血药浓度的关系 A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d, 0: 肾功能正常; 1: 肾损伤。比较经非参数 Mann-Whitney U 检验

预警作用

1 环孢素血药浓度对肝损伤的预警作用 A 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.712 (95%CI: 0.578~0.847, $P=0.002$), 对应的截断值为 128.5 ng·mL⁻¹, 灵敏度和特异性分别为 62.5% 和 81.2%。B 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.564 (95%CI: 0.447~0.680, $P=0.291$), 对应的截断值为 138 ng·mL⁻¹; C 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.565 (95%CI: 0.448~0.682, $P=0.315$), 对应的截断值为 113.5 ng·mL⁻¹; D 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.664 (95%CI: 0.535~0.793, $P=0.016$), 对应的截断值为 197 ng·mL⁻¹。见图 5。

2 环孢素浓度对肾功能损伤的预警作用 A 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.752 (95%CI: 0.637~0.868, $P<0.001$), 对应的截断值为 113.5 ng·mL⁻¹, 灵敏度和特异性分别为 73.9% 和 67.9%。B 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.525 (95%CI: 0.405~0.644, $P=0.693$), 对应的截断值为 131.5 ng·mL⁻¹; C 时段 ROC 曲线的 AUC 为 0.597 (95%CI: 0.472~0.722, $P=0.162$), 对应的截断值为 119 ng·mL⁻¹; D 时段 ROC 曲线 AUC 为 0.513 (95%CI: 0.368~0.659, $P=0.851$), 对应的截断值为 130 ng·mL⁻¹。见图 6。

其他非血液学不良反应 移植仓内患者使用环孢素出现了一系列非血液学不良反应, 主要有感染、感染性发热、药物性肝肾损伤和胃肠道反应, 见表 6。巨细胞病毒 (CMV) 阳性的 3 例患者和 EB 病毒阳性的 1 例患者均在移植后短期内发生。

讨论

目前, 环孢素在临床上广泛用于造血干细胞移植前后 aGVHD 的预防和治疗, 大大降低了 aGVHD 发生率, 提高了移植的成功率。本研究中环孢素血药浓度呈现个体差异, 移植后环孢素血药浓度明显高于移

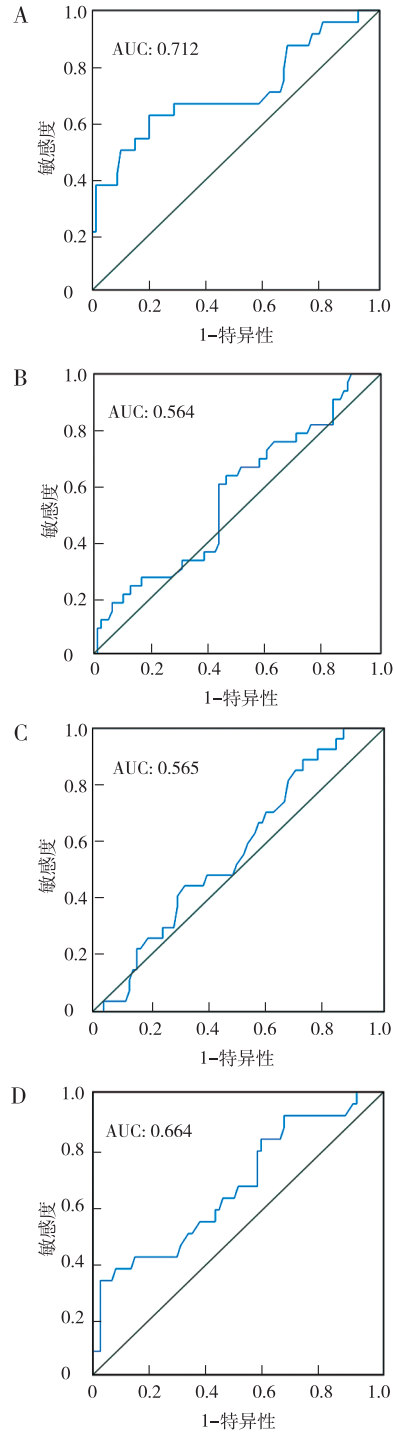


图5 环孢素血药浓度预测肝损伤发生的受试者操作特征 (ROC) 曲线 A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d

植前预处理, 移植后 1 个月内保持较高的环孢素血药浓度对于降低 aGVHD 的发生至关重要^[3]。男性与女性患者环孢素血药浓度比较无显著差异, 提示性别对血药浓度无显著影响。本研究还发现 ≤ 14 岁患者使用环孢素后多个时段内环孢素血药浓度显著低于 >14 岁患者, 与说明书中提到儿童对环孢素的清除较快相符, 且与王亚妮等^[4]的环孢素血药浓度与年龄关系

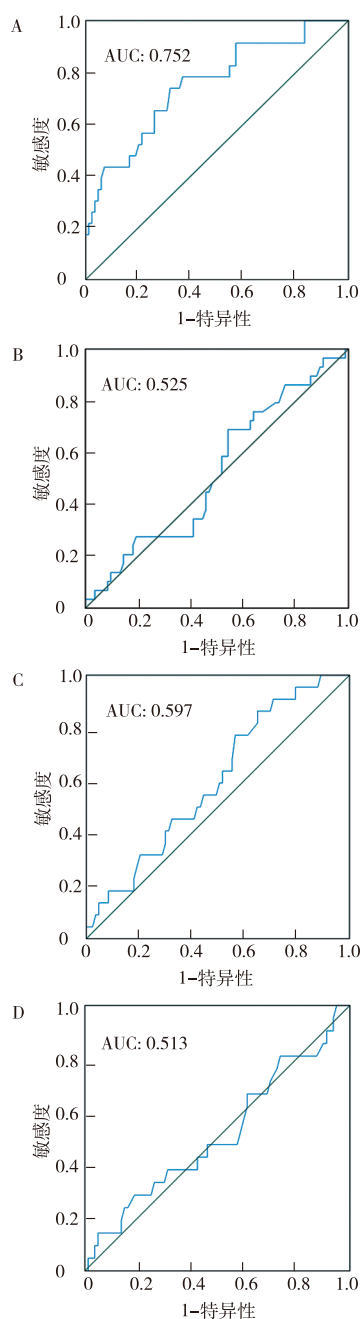


图 6 环孢素血药浓度预测肾损伤发生的受试者操作特征 (ROC) 曲线 A: -9 d~-1 d, B: +1 d~+7 d, C: +8 d~+14 d, D: +15 d~+21 d

表 6 非血液学不良反应 $n=94$, 例 (%)

不良反应	数值
感染	26 (28)
感染性发热	36 (38)
出血性膀胱炎	16 (17)
药物性肝损伤	36 (38)
胃肠道反应	23 (24)
药物性肾损伤	7 (7)
口腔溃疡、黏膜损害	26 (28)
巨细胞病毒阳性	3 (3)
EB 病毒阳性	1 (1)
继发性高血压	6 (6)

结果一致。本研究结果显示, 环孢素血药浓度受移植时间、疾病类型和疾病状态的影响, 与专家共识^[1]中不同移植时间、疾病类型及疾病严重程度的环孢素用药方案不同相符。另外, 患者的免疫状态直接影响植活成功的时间, 随着移植时间的延长植活率升高。本研究中 aGVHD 发生率为 16%, 较专家共识中的 aGVHD 发生率 13%~47%^[1] 偏低, 可能与观察时间较短有关, 并且环孢素血药浓度较低时 aGVHD 的累积发生率较高, 与既往研究结果^[15] 相符。由于环孢素主要经肝脏代谢, 其血药浓度与肝损伤的发生密切相关, 本研究中 A 和 D 时段肝损伤发生与环孢素血药浓度有关, 肝损伤时的环孢素血药浓度显著高于肝功能正常时, 说明环孢素血药浓度过高时肝毒性大, 与裴云萍等^[15] 的研究结果一致。肾损伤的一个普遍标准是血肌酐水平大于等于 2 倍基线水平^[5], 鉴于本研究中的患者大部分存在营养不良, 会导致肌酐水平偏低, 故评价肾损伤主要依据尿素氮、尿酸、尿蛋白指标, 结果显示, A 时段肾损伤时的环孢素血药浓度高于肾功能正常时, 且未见其他时段中肾损伤与环孢素血药浓度的关联, 可能与急性肾毒性通常不会引起永久性肾损伤, 环孢素减量或停用后肾功能恢复有关^[16]。此外, 本研究还通过 ROC 曲线分析了各时段环孢素血药浓度对肝肾损伤的预警作用, 发现 A 时段 ROC 曲线的 AUC 较大, 提示此时段环孢素血药浓度预测肝肾损伤的意义较大, 且环孢素血药浓度大于 $128.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时肝损伤发生概率较高, 血药浓度大于 $113.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时肾损伤发生概率较高; 而 B、C 和 D 时段 ROC 曲线的 AUC 偏小, 提示这些时段环孢素血药浓度预测患者肝肾损伤的准确性不高, 可作为辅助指标。本研究有 23 例 (24%) 患者出现胃肠道反应, 其中有 1 例发生 aGVHD 患者出现消化道出血, 可能与肠道 aGVHD、感染、重度血小板减少等并发症有关^[17]。另外有 16 例 (17%) 患者发生出血性膀胱炎, 由于环磷酰胺的主要不良反应是出血性膀胱炎, 而在本研究纳入的 allo-HSCT 患者预处理方案中环磷酰胺的使用率为 88%, 因此该不良反应可能与环磷酰胺有关。其他主要非血液学不良反应发生情况与环孢素药品说明书及既往研究报道^[16, 18] 一致。

综上所述, 环孢素血药浓度影响因素较多, 建议临床密切监测血药浓度并结合临床症状及时调整用药剂量, 从而提高治疗效果。在临床上 allo-HSCT 患者普遍采用三唑类抗真菌药物进行抗感染治疗, 而环孢素血药浓度易受三唑类抗真菌药物的影响, 建议同时监测环孢素及三唑类抗真菌药物浓度并及时调整给药

剂量, 但本研究未讨论联合用药对环孢素血药浓度的影响, 且本研究为单中心回顾性研究, 移植仓内 allo-HSCT 患者环孢素血药浓度的确切影响及其意义有待多中心、大样本临床试验进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (III): 急性移植抗宿主病 (2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (7): 529-536. Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese consensus of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological disease (III): acute graft-versus-host disease [J]. Chin J Hematol, 2020, 41 (7): 529-536.
- [2] 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之三: 环孢素在中国儿童免疫相关疾病中的应用建议 [J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35 (6): 417-423.
- [3] 韩睿, 游一中, 蒋军. 异基因造血干细胞移植患者体内环孢素血药浓度与 aGVHD 的关系 [J]. 海峡药学, 2022, 34 (12): 68-72. HAN R, YOU YZ, JIANG J. Relationship between CsA blood concentrations and acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Strait Pharm J, 2022, 34 (12): 68-72.
- [4] 王亚妮, 李茂星, 蒯瑞, 等. 异基因造血干细胞移植患者环孢素 A 血药浓度监测结果回顾性分析 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2019, 28 (10): 1-7. WANG YN, LI MX, XI R, *et al.* Retrospective analysis of monitoring results of plasma cyclosporine A concentration in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Logis Univ PAP (Med Sci), 2019, 28 (10): 1-7.
- [5] da SILVA JB, de MELO LIMA MH, SECOLI SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2014, 36 (5): 363-368.
- [6] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405.
- [7] SWERDLOW S, CAMPO E, PILERI SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2375-2390.
- [8] 王磊, 王红春, 刘红星. HPLC-MS/MS 法同时测定白血病患者全血环孢素 A、他克莫司和西罗莫司水平 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (21): 3103-3106. WANG L, WANG HC, LIU HX. Simultaneous determination of whole blood cyclosporin A tacrolimus and sirolimus levels by HPLC-MS/MS [J]. Lab Med Clin, 2019, 16 (21): 3103-3106.
- [9] 王磊, 孙文利, 刘瑞, 等. HPLC-MS/MS 法检测骨髓移植患者全血环孢素 A (CsA) 浓度及与 AM1 和 AM4N 代谢产物的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (2): 52-55. WANG L, SUN WL, LIU R, *et al.* Correlation of the concentration of whole blood cyclosporine A (CsA) detected by HPLC-MS/MS method and metabolites of AM1 and AM4N in bone marrow transplant patients [J]. J Mod Lab Med, 2019, 34 (2): 52-55.
- [10] WU X, XIE Y, WANG C, *et al.* Prediction of acute GVHD and relapse by metabolic biomarkers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. JCI Insight, 2018, 3 (9): e99672.
- [11] PACZESNY S, KRIJANOVSKI OI, BRAUN TM, *et al.* A biomarker panel for acute graft-versus-host disease [J]. Blood, 2009, 113 (2): 273-278.
- [12] 周晋, 黄河. 血液内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 20-39.
- [13] 曹星玉, 马薇, 张薇, 等. 酪氨酸激酶抑制剂时代完全缓解状态下 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (7): 564-569. CAO XY, MA W, ZHANG W, *et al.* Prognostic analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete remission in the era of tyrosine kinase inhibitors [J]. Chin J Hematol, 2020, 41 (7): 564-569.
- [14] 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): 777-784.
- [15] 裴云萍, 方芸, 计成, 等. 造血干细胞移植受者环孢素稳态药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43 (12): 927-929. PEI YP, FANG Y, JI C, *et al.* Study on steady-state pharmacokinetics of ciclosporin in hematopoietic stem cell transplantation recipients [J]. Chin Pharm J, 2008, 43 (12): 927-929.
- [16] 环孢素 A 在肾内科应用专家协作组. 环孢素 A 治疗肾小球疾病的应用共识 [J]. 中国医药导刊, 2008, 10 (6): 926-927.
- [17] 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识 (2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42 (4): 276-280. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the management of hemorrhagic complications after hematopoietic stem cell transplantation (2021) [J]. Chin J Hematol, 2021, 42 (4): 276-280.
- [18] 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. LI RL, CHEN WQ, ZHANG D, *et al.* Analysis of Cyclosporine A blood concentration monitoring in 154 cases of nephrotic syndrome patients and its effects on efficacy and safety [J]. China Pharm, 2018, 29 (20): 2827-2831.