

- pressure and heart rate during cardiac surgery in children [J]. *Anesthesiol Res Pract*, 2010, 19(8): 311-316.
- [20] JOHN L, ARD J R, ALEX Y. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note [J]. *Surg Neurol*, 2005, 63(2): 114-117.
- [21] GOTTSCHALK A, FREITAG M, BURMEISTER M A, et al.

Patient controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2002, 27(4): 367-373.

收稿日期: 2012-11-23

他克莫司血药浓度与肾病综合征的临床疗效相关性研究

兰顺, 叶冬梅, 莫广艳(广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021)

摘要: 目的 研究他克莫司治疗肾病综合征(NS)的临床疗效与其血药浓度的相关性。方法 34例 NS患者服用他克莫司达稳态血药浓度后, 用酶增强免疫分析法(EMIT)测定他克莫司全血谷浓度, 对患者进行随访, 观察药物的治疗效果及不良反应, 并应用统计学软件 SPSS 13.0 分析他克莫司血药浓度与临床疗效的相关性。结果 完全缓解(CR)组的血药浓度为 $(8.11 \pm 3.23) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 部分缓解(PR)组的血药浓度为 $(6.08 \pm 1.15) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 无反应(NR)组为 $(3.25 \pm 0.96) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 缓解率82.4%。他克莫司血药浓度与临床疗效进行 Spearman 等级相关系数分析, $r_s = 0.611 > 0.5 > 0$, $P < 0.01$, $t(\alpha/2) = 0.01$, 呈正相关, 相关性密切。结论 他克莫司治疗肾病综合征的临床疗效与血药浓度密切相关, 他克莫司全血谷浓度在 $4.88 \sim 11.34 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内, 可达到满意的治疗效果。

关键词: 他克莫司; 肾病综合征; 血药浓度; 临床疗效

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)08-0896-05

Investigation on the Relationship between Tacrolimus Blood Concentration and Clinical Efficacy in Treatment of Nephrotic Syndrome Patients

LAN Shun, YE Dongmei, MO Guangyan(*People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the relationship between tacrolimus blood concentration and clinical efficacy in treatment of nephrotic syndrome patients. **METHODS** The blood valley concentration of tacrolimus in 34 cases of nephrotic syndrome patients was detected by enzyme multiplied immunoassay technique after tacrolimus plasma-drug concentration reached to steady state, then the therapeutic efficacy and adverse reactions were observed. The relationship between tacrolimus blood concentration and clinical efficacy was evaluated by SPSS 13.0. **RESULTS** The tacrolimus blood concentration was $(8.11 \pm 3.23) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in group of CR, $(6.08 \pm 1.15) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in group of PR, and $(3.25 \pm 0.96) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in group of NR respectively. Remission rate was 82.4%. The relationship between clinical efficacy and tacrolimus blood concentration was analyzed by Spearman correlation coefficients showed that it was positively correlated, and the correlation was closely [$r_s = 0.611 > 0.5 > 0$, $P < 0.01$, $t(\alpha/2) = 0.01$]. **CONCLUSION** The clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome is correlate to the blood concentrateion intimately, and in the range of $4.88 \sim 11.34 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ of tacrolimus blood concentrateion, it can achieve satisfactory therapeutic efficacy to nephrotic syndrome patients.

KEY WORDS: tacrolimus; nephritic syndrome; blood concentration; clinical efficacy

肾病综合征(nephritic syndrome, NS)多发病于40岁以上患者, 男女比例约为2:1。对于激素抵抗的NS患者, 单用糖皮质激素无效, 专家建议予激素联合免疫抑制剂或单用免疫抑制剂治疗^[1]。他

克莫司(tacrolimus, TAC, 又名FK506)是从筑波链霉菌属中分离出的发酵产物, 其化学结构属23元大环内酯类抗菌药物, 为一种强力的新型免疫抑制剂, 主要通过与其FKBP12结合形成KF506-

项目基金: 广西医疗卫生重点科研课题(桂卫重2012105)

作者简介: 兰顺, 男, 副主任药师 Tel: (0771)2186350

E-mail: lanshun889@sohu.com

FKBP12 复合物, 干扰钙离子依赖性信息传导途径, 抑制钙调磷酸酶活性, 阻断 T 细胞核因子去磷酸化, 并使白细胞介素 2(IL-2)及 IL-2 受体和干扰素(IFN- γ)等多种基因转录受到阻遏, 从而抑制 IL-2 等多种细胞因子的产生和 T 细胞的活化, 达到抑制抗宿主反应和迟发性变态反应, 即免疫抑制作用^[2]。目前尚未见关于 FK506 治疗 NS 的血药浓度与临床疗效相关性研究报道。本研究对 FK506 血药浓度与 NS 临床疗效的相关性进行分析, 为治疗 NS 合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 1 月—12 月在广西壮族自治区人民医院住院, 按中华医学会肾病综合症分类及诊断标准^[1]诊断为 NS (病理分型: 膜性肾病)、口服 FK506 治疗的患者共 34 例, 其中男 18 例, 女 16 例, 年龄在(47.13 \pm 18.24)岁内, 男女组年龄无显著性差异。所有入组患者在 FK506 治疗前都曾接受糖皮质激素治疗 \geq 3 月, 治疗无效或出现激素抵抗。

1.2 仪器与试剂

SYVA Viva.E 生化仪(德国西门子公司); FK506 定标液、FK506 样本前处理液、Tac/Csa 多水平全血质控品、FK506 检测试剂及甲醇(美国化学学会试剂, HPLC 级)均由西门子医学诊断产品(上海)有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 给药方案 所有患者给予由 FK506、糖皮质激素(强的松)、双嘧达莫、降脂类药物组成的四联免疫抑制方案治疗。FK506 初始剂量为 0.06 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 分 2 次于餐前 1 h 服用, 根据血药浓度及尿蛋白调整给药剂量, 1 周后若血药浓度 <4.5 ng \cdot mL⁻¹, FK506 剂量增加 0.01 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹; 若 >10 ng \cdot mL⁻¹, 减少 0.01 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹。第 2, 3 周, 血药浓度 <4.5 ng \cdot mL⁻¹, 若尿蛋白明显下降, 维持原给药剂量, 若尿蛋白无明显下降, 增加 FK506 剂量 0.01 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹; 血药浓度 >10 ng \cdot mL⁻¹, 减少 FK506 剂量 0.01 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹。治疗过程中 FK506 给药剂量: 完全缓解(CR)组为(0.06 \pm 0.01)mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 部分缓解(PR)组患者为(0.07 \pm 0.02)mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, 无反应(NR)组患者为(0.07 \pm 0.02)mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹。连续治疗 3 个月。

1.3.2 FK506 血药浓度测定 取 FK506 质控品和患者服药前 30 min 加 EDTA-2k 抗凝剂的全血

200 μ L, 按顺序先后加 200 μ L 甲醇及 50 μ L 样品预处理液(红细胞溶解剂), 涡旋混合器振荡 40 s, 混匀后静置 5 min, 以 14 000 r \cdot min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液测定 FK506 血药浓度, 仪器自动操作根据存储的标准曲线换算出血药浓度并打印结果。

1.3.3 血药浓度测定的标准曲线 取浓度分别是 0, 2.5, 5, 10, 20, 30 ng \cdot mL⁻¹ 的 FK506 定标液, 以浓度(C)为横坐标, 以 ΔA ($\Delta A=A-A_0$, A 为各浓度吸光值, A_0 为 0 点吸光值)为纵坐标, 在半对数坐标系做标准曲线^[3], 得标准曲线方程 $\Delta A=0.053 1C-0.018 7$, $r=9 941$, 表明 FK506 在 2.5~30 ng \cdot mL⁻¹ 内线性关系良好, 最低定量限为 2.5 ng \cdot mL⁻¹。

1.3.4 血药浓度测定的精密度和回收率 取 FK506 浓度分别为 4.3, 9.0, 18.0 ng \cdot mL⁻¹ 质控品, 每个浓度 5 份, 以当天定标曲线计算得血药浓度, 计算方法回收率($n=5$)和日内精密度的($n=5$), 连续测定 3 天质控品, 得日间精密度($n=3$), 结果见表 1。

1.3.5 血药浓度测定的稳定性 FK506 质控品按每次用量(约 250 μ L)分装, 置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存, 分别于 0, 1, 7, 15, 30, 90 d 取低、中、高 3 种浓度(4.3, 9.0, 18.0 ng \cdot mL⁻¹)的质控品, 测定血药浓度, 计算测定值与加入值之比, 结果在 88.52%~110.08% 之间, RSD($n=3$)均 <15%, 表明 FK506 全血含药样品在 -20 $^{\circ}$ C 冷藏至少可以保持 90 d 稳定。

表 1 FK506 回收率及精密度

Tab 1 Recovery rate and precision of FK506 ($\bar{x} \pm s$)

浓度/ ng \cdot mL ⁻¹	日内		日间		方法回 收率/%
	测定值/ ng \cdot mL ⁻¹	精密度/ %	测定值/ ng \cdot mL ⁻¹	精密度/ %	
4.3	4.20 \pm 0.46	10.85	4.10 \pm 0.51	12.44	97.67 \pm 10.61
9.0	8.82 \pm 0.70	7.85	8.67 \pm 0.80	9.29	98.00 \pm 7.81
18.0	17.68 \pm 1.45	8.18	17.63 \pm 1.51	8.57	98.23 \pm 8.03

1.3.6 临床疗效观察 给药治疗后第 1 个月每周测定 FK506 全血谷浓度, 此后每月测定 1 次, 同时检查血常规、尿蛋白、白蛋白、水肿程度、肝肾功能及凝血五项, 进行临床疗效评价。临床评价标准^[1]: ①CR: 尿蛋白 <0.3 g \cdot d⁻¹, 血浆白蛋白 >35 g \cdot L⁻¹, 水肿消失, 肾功能稳定。②PR: 尿蛋白 0.3~3.5 g \cdot d⁻¹ 或者下降 >50%, 血浆白蛋白 >30 g \cdot L⁻¹, 水肿消失, 肾功能稳定。③NR: 尿蛋白 >3.5 g \cdot d⁻¹, 血浆白蛋白 <30 g \cdot L⁻¹, 伴水肿或肾功能

恶化。④复发：尿蛋白达 CR 或 PR 后，再次出现尿蛋白 $>3.5 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，血浆白蛋白 $<30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，伴水肿或肾功能恶化。随访 3 个月。

1.3.7 数据处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，血药浓度与疗效相关性采用 Spearman 等级相关系数分析， $r_s > 0$ 表示正相关， $r_s < 0$ 表示负相关， $P < 0.05$ 时具有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效

经 FK506 治疗后第 1 个月每周、第 2 个月开始每月按时复查相关指标，完成治疗的 34 例患者中，28 例患者于治疗 3 个月后尿蛋白转阴或减少。CR 组：用药后第 1 周 24 h 尿蛋白较治疗前显著下降($P=0.01$)，白蛋白明显升高($P=0.035$)；第 2 周与第 1 周比较，24 h 尿蛋白无显著性差异($P=0.13$)，白蛋白明显升高，有显著性差异($P=0.002$)；第 3 周与第 2 周比较，24 h 尿蛋白、白蛋白均有显著

性改善($P=0.04$, $P=0.001$)；第 4 周与第 3 周、第 8 周与第 4 周、第 12 周与第 8 周比较，24 h 尿蛋白均无显著性改善($P=0.18$, $P=0.45$, $P=0.91$)，白蛋白明显升高($P=0.039$)，提示该疗效组治疗效应在第 3 周达到最大增幅，第 8 周达到 CR。PR 组：在用药后第 1 周 24 h 蛋白尿开始出现显著下降($P=0.003$)，白蛋白有明显升高($P=0.024$)；第 2 周与第 1 周比较，24 h 尿蛋白有显著性差异($P=0.02$)，白蛋白无明显升高($P=0.10$)；第 3 周与第 2 周，第 4 周与第 3 周、第 8 周与第 4 周、第 12 周与第 8 周比较，24 h 尿蛋白、白蛋白均无显著性差异($P=0.84$, $P=0.38$, $P=0.09$, $P=0.06$, $P=0.21$, $P=1.00$, $P=0.19$, $P=0.48$)，提示该疗效组治疗效应在第 2 周达到最大增幅。NR 组：在治疗后 3 个月尿蛋白未出现缓解，与治疗前比较无显著性差异($P > 0.05$)，白蛋白在治疗第 3 周出现缓解($0.01 < P < 0.05$)。3 组患者的肌酐值在治疗前后无显著差异($P > 0.05$)。结果见表 2。

表 2 FK506 治疗前后实验室检查参数($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

Tab 2 Parameter of laboratory examination during FK506 administration ($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

组别	检查时间	实验室检查参数			
		血药浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 d 尿蛋白/ g	白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	肌酐/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
CR 组	治疗前	0.00±0.00	3.53±1.29	20.16±5.96	80.50±15.74
	第 1 周	8.85±4.12	1.36±0.96 ¹⁾	23.40±5.25 ¹⁾	78.00±12.67
	第 2 周	9.33±4.76	0.97±0.76 ¹⁾	27.59±4.84 ¹⁾	79.50±9.44
	第 3 周	8.00±2.00	0.43±0.34 ¹⁾	31.25±2.82 ¹⁾	78.71±13.22
	第 4 周	7.46±2.10	0.29±0.24 ¹⁾	33.70±3.60 ¹⁾	79.21±17.17
	第 8 周	7.71±2.85	0.18±0.09 ¹⁾	37.51±4.77 ¹⁾	76.93±12.35
	第 12 周	7.34±2.66	0.18±0.06 ¹⁾	40.46±3.75 ¹⁾	83.00±17.36
PR 组	治疗前	0.00±0.00	5.67±2.68	23.10±4.23	70.29±14.59
	第 1 周	5.57±0.77	2.95±1.10 ¹⁾	26.93±4.73 ²⁾	75.29±14.59
	第 2 周	5.99±1.11	2.03±0.95 ¹⁾	29.31±6.61 ¹⁾	76.57±9.23
	第 3 周	5.92±1.06	1.85±0.80 ¹⁾	30.59±6.82 ¹⁾	76.86±12.13
	第 4 周	6.11±1.24	1.85±0.84 ¹⁾	30.89±6.09 ¹⁾	74.57±17.57
	第 8 周	6.42±1.37	1.35±0.47 ¹⁾	33.01±6.48 ¹⁾	72.93±13.80
	第 12 周	6.46±1.24	1.05±0.46 ¹⁾	35.46±4.67 ¹⁾	69.29±12.78
NR 组	治疗前	0.00±0.00	3.84±1.38	19.18±4.49	58.67±9.52
	第一周	2.68±0.93	3.67±0.95	21.28±2.86	58.67±7.63
	第二周	3.05±1.25	3.20±0.81	22.95±2.16	58.00±10.39
	第三周	3.07±0.80	3.53±0.85	24.12±2.18 ²⁾	56.83±8.98
	第四周	3.18±0.69	3.17±0.70	27.27±3.00 ²⁾	53.00±8.44
	第八周	3.88±0.96	3.38±0.74	28.42±5.24 ²⁾	57.33±11.55
	第十二周	3.67±0.87	3.19±0.45	27.52±4.83 ²⁾	61.00±10.94

注：与治疗前比较，¹⁾ $P < 0.01$ ，²⁾ $P < 0.05$

Note: Compared with those before treatment, ¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$

2.2 血药浓度与临床疗效相关性

按照尿蛋白 $<0.3 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, 血浆白蛋白 $>35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 CR, 尿蛋白 $0.3\sim 3.5 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 或者下降 $>50\%$, 血浆白蛋白 $>30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为 PR 的判效标准, 完成 3 个月治疗的 34 例患者中, 14 例(41.2%)CR, 持续显效时间为 $(62\pm 26)\text{d}$, 14 例(41.2%)PR, 其中有 2 例在治疗过程中复发, 增加剂量提高体内血药浓度处理后尿蛋白得到缓解, 6 例(17.6%)治疗无效, 缓解率 82.4%。CR 组的 FK506 最低血药浓度为 $4.88 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 最高血药浓度为 $11.34 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, PR 组的最低血药浓度为 $4.93 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 故推断本组患者缓解的血药浓度范围为 $4.88\sim 11.34 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 结果见表 3。

表 3 不同疗效组的 FK506 剂量及血药浓度($n=34, \bar{x}\pm s$)
Tab 3 Dosage and concentrations of FK506 in groups of different efficacy($n=34, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	给药剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	血药浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$
CR 组	14	0.06 ± 0.01	8.11 ± 3.23
PR 组	14	0.07 ± 0.02	6.08 ± 1.15
NR 组	6	0.07 ± 0.02	3.25 ± 0.96

对不同临床疗效患者的血药浓度进行比较, NR 组平均血药浓度明显偏低。将 3 组进行两两比较, NR 组与 CR 组、PR 组比较均有显著性差异($P<0.05$), PR 组与 CR 组比较亦有显著性差异($P<0.05$), 说明临床疗效与 FK506 血药浓度具有相关性。将 34 例患者 FK506 血药浓度按临床疗效等级进行 Spearman 等级相关系数分析。结果 $r_s=0.611>0.5>0, P<0.01, t_{(\alpha/2)}=0.01$, 表明 FK506 的血药浓度与临床疗效正相关, 且相关性较密切。

2.3 给药剂量与血药浓度及疗效的关系

CR 组、PR 组、NR 组在治疗过程中的给药剂量见表 3, CR 组分别与 PR 组、NR 组比较有显著性差异($P=0.04, P=0.01$), PR 组与 NR 组比较无显著性差异($P=0.54$)。CR 组的初始剂量, 均能达到 $4.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上的血药浓度; PR 组通过增加药物剂量血药浓度可大致升高到 $4.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上, 但低于 $8 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; NR 组增加剂量, 血药浓度仍低于 $4.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。结果表明, FK506 血药浓度明显偏低是 NR 组临床疗效不佳的主要因素之一。

2.4 不良反应观察

FK506 在临床应用中常见的不良反应主要是胃肠道反应、肝肾毒性、继发性糖尿病(高血糖)

以及中枢神经系统、血液淋巴系统、感觉系统异常等。在本组接受 FK506 治疗的 34 例患者中, 出现不同程度的药物不良反应 12 例。其中出现中枢神经系统反应(头晕、头痛、失眠、震颤)6 例(次), 感觉系统异常(视力模糊、耳聋)6 例(次), 胃肠道反应(食欲不振)2 例(次), 血糖升高 3 例(次)。不同疗效组发生不良反应发生率如下: CR 组为 57.14%, PR 组为 50.00%, NR 组为 33.33%。前 2 组之间无显著性差异($P>0.05$), 但与 NR 组比较, 存在显著性差异($P<0.05$), 提示不良反应发生在具有较高 FK506 血药浓度的 CR 和 PR 组患者中, 结果见表 4。上述不良反应除血糖升高需药物控制外, 其他类型不良反应经调整 FK506 剂量症状消失。

表 4 不同疗效组的药物不良反应发生率

Tab 4 The incidence of adverse reaction in different therapeutic effects groups

组别	中枢反 应/例次	感觉异 常/例次	胃肠道反 应/例次	血糖升 高/例次	合计/ 例次	发生率/ %
CR 组	3	3	1	1	8	57.14
PR 组	2	3	0	2	7	50.00
NR 组	1	0	1	0	2	33.33

3 讨论

NS 包括微小病变型(MCD)、系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)、局灶阶段性硬化(FSGS)、膜性肾病(MN)、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)病理类型, 本组主要研究对象为膜性肾病, 其特征性的病理学改变是肾小球毛细血管襻上皮侧可见大量的免疫复合物沉积, 该沉积物局限于肾小球基底膜的上皮侧, 一般不伴肾小球固有细胞增殖和局部炎症反应。部分患者伴有肾功能不全, 而高血压和血尿的发生率相对较低, 部分患者可呈无症状性蛋白尿、非肾病范围的蛋白尿, 尿蛋白定量通常 $>3.5 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, 但很少超过 $15 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

糖皮质激素是肾病综合症的主要治疗药物, 对于激素耐药型 NS, 免疫治疗是主要治疗方案。免疫抑制剂为 NS 的主要治疗药物, 常用药物为环磷酰胺、环孢素、霉酚酸酯等, 主要通过免疫抑制作用以减轻肾小球的免疫损伤达到减轻蛋白尿, 延缓肾功能衰竭进展的目的。FK506 作为新型的强效免疫抑制剂, 抑制 T 细胞介导的免疫反应比环孢素更强^[4]。由于 FK506 具有对生长发育影响小, 免疫抑制作用强, 对于环磷酰胺及环孢素无效的 NS 患者仍有一定作用^[5], 陈伟珍等^[6]在

他克莫司对特发性膜性肾病的治疗观察中得出：与环磷酰胺相比，FK506 联合激素治疗膜性肾病短期疗效更佳。

本研究提示，FK506 血药浓度在 4.88~11.34 ng·mL⁻¹ 内治疗 NS 有效。由于 FK506 治疗窗窄，常在治疗浓度范围内出现不良反应；在药动学和药效学上存在着明显的个体差异，且血药浓度与给药剂量间相关性不佳，给临床治疗增加了相当的难度，故他克莫司在临床应用中应进行血药浓度监测^[7]。CR 组和 PR 组分别在用药第 3 周和第 2 周治疗效应达到最大增幅，说明在血药浓度有效范围内，在治疗 3 周后，若与第 1 周比较，24 h 尿蛋白、白蛋白均有显著性差异，可维持原血药浓度继续治疗，随着治疗时间的增加，临床疗效更明显。

本研究结果提示，完成 3 个月治疗的 34 例患者中，14 例(41.2%)PR，持续显效时间为(62±26)d，14 例(41.2%)CR，6 例(17.6%)NR，总缓解率 82.4%。FK506 的临床疗效与谷浓度正相关，其谷浓度 >4.5 ng·mL⁻¹ 时，治疗效果较好。CR 组患者的每公斤体重日剂量比 PR 组和 NR 组的患者用量低，其血药浓度较后两组高。FK506 在体内主要由细胞色素 P450(Cytochrome P450, CYP)3A 亚家族代谢^[8]。研究表明，肾移植术后 7 d，1，3，6，12 月 CYP3A5 基因型*3/*3 型患者 FK506 血药浓度/剂量比显著高于*1/*3 型和*1/*1 型($P<0.01$)^[9]，故考虑 CYP3A5 基因多态性导致 FK506 的血药浓度个体差异，从而影响 NS 的治疗效果。

本研究不足之处在于研究的样本数偏少，随访的时间较短。FK506 易导致严重的并发症，如感染、糖尿病等，在用于治疗 NS 上，需进一步扩大研究样本和观察时间来评估血药浓度与临床疗效及不良反应之间的关系。

REFERENCES

- [1] Chinese Medical Association. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Kidney Diseases(临床诊疗指南肾脏病学分册) [M]. Beijing: People's Medical Press, 2011: 223-252.
- [2] RAUCH M C, MARTIN A S, OJEDA D, et al. Tacrolimus causes a blockage of protein secretion which reinforces its immunosuppressive activity and also explains some of its toxic side-effects [J]. *Transpl Immunol*, 2009, 22(1/2): 72-81.
- [3] BAI X F. Biopharmaceutical Analysis(生物药物分析) [M]. Beijing: Chin Medical Publishing House, 2002: 86.
- [4] DING J. The research of pharmacological effect and clinical application [J]. *J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志)*, 2010, 9(17): 1347-1348.
- [5] SUN G D, XU Z H, LUO P, et al. The treatment of tacrolimus in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Chin J Geriatr(中国老年学杂志)*, 2008, 28(5): 468-471.
- [6] CHEN W Z, CHEN D J, XU G B. The treatment of tacrolimus on idiopathic membranous nephropathy [J]. *Pract Med J(实用医学杂志)*, 2009, 25(10): 1674-1675.
- [7] JOHNSTON A, HOLT D W. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 47(4): 339-350.
- [8] The Ministry of Health Experts Committee of Rational Drug Use. China Pharmaceutical Reference(中国医师药师临床用药指南) [M]. Chongqing: Chongqing Publishing House, 2009: 1090.
- [9] CHEN J S, LI L S, TANG Z, et al. Effect of CYP3A5 genotype on concentration and efficacy of tacrolimus in patients with kidney transplantation [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant(肾脏病与透析肾移植杂志)*, 2008, 17(1): 4-8.

收稿日期: 2012-08-17

药学干预对门诊精神分裂症患者依从性的影响

王泽民，周婧，王玉文，龙森，何俊，陈致宇* (杭州市第七人民医院，杭州 310013)

摘要: 目的 探讨药学干预对门诊精神分裂症患者药物治疗依从性和疗效的影响。方法 选择 2011 年 1 月—5 月，来笔者所在医院就诊，符合入选标准的门诊精神分裂症患者 100 例，随机分为药学干预组(药物+药学干预)和对照组(药物)各 50 例，分别于干预前及干预后 6 个月、12 个月进行依从性评定，并对干预前后 2 组进行简明精神病评定量表(BPRS)评分。结果 干预组较对照组的治疗依从性好，6 个月时有显著性差异($P<0.05$)，12 个月时有非常显著性差异($P<0.01$)；BPRS 评分 2 组间具显著性差异($P<0.01$)。结论 采用合适的药学干预方式可有效改善精神分裂症患者的治疗依从性并提高治疗效果。

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研基金项目(2010ZYY14)

作者简介: 王泽民，男，主任药师 Tel: 13588227970 E-mail: wzm_1218@163.com *通信作者: 陈致宇，男，主任医师
Tel: 13666673882 E-mail: hzczy536@163.com