

• 短篇论著 •

# 原位肝移植术后患者早期神经毒性反应与他克莫司血药浓度的关系

## Relationship between blood concentration of tacrolimus and neurotoxic reactions in early phase after orthotopic liver transplantation

邬蓉<sup>1</sup>, 陈万生<sup>1</sup>, 金晓玲<sup>1</sup>, 李瑞东<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学长征医院药材科, 上海 200003; 2. 长征医院器官移植科)

**[摘要]** **目的:**探讨他克莫司(FK506)血药浓度与原位肝移植(OLT)术后早期神经系统并发症的关系。**方法:**选择2005年1月至2007年9月间173例OLT术后应用他克莫司+霉酚酸酯+甲泼尼龙三联免疫抑制治疗的患者,监测其他克莫司血药谷值浓度,观察术后第7~30日的神经毒性反应(包括兴奋型和抑制型),比较发生及未发生神经毒性反应患者他克莫司平均血药谷值浓度。**结果:**术后早期神经毒性反应的发生率达43.9%,其中兴奋型占85.5%,抑制型占14.5%;92.1%发生在术后第7~21日。所有发生神经毒性反应患者及兴奋型、抑制型患者各自的他克莫司血药谷值平均浓度均明显高于未发生神经毒性反应的患者( $P < 0.05$ )。各种神经系统毒性反应中肢体震颤、兴奋失眠和多语症状的发生率最高,且三者各自的他克莫司血药谷值浓度平均值均明显高于未发生神经毒性反应的患者( $P < 0.05$ )。**结论:**他克莫司血药浓度的高低是引起肝移植术后早期神经系统并发症的重要影响因素。

**[关键词]** 肝移植;他克莫司;神经系统疾病

**[中图分类号]** R 657.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)12-1381-02

神经系统并发症是肝移植术后最为常见和严重的不良反应之一,其发生率为8%~47%,平均约30%<sup>[1]</sup>,一般发生于术后3个月以内,其中约70%发生于术后2周左右,严重影响了肝移植术的预后。引起肝移植术后神经系统并发症的因素较多,包括他克莫司的应用、肝性脑病等,但目前临床上尚缺乏各因素与神经系统并发症的相关性研究,不利于临床早期诊断和预防神经系统并发症。因此,本研究选择2005年1月至2007年9月间在我院器官移植科施行原位肝移植(OLT)的患者作为研究对象,初步分析移植术后各种神经系统并发症与他克莫司血药浓度的关系,为预防他克莫司神经毒性,降低其发生率提供依据。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 2005年1月至2007年9月间我院器官移植科施行OLT的患者列为术后神经毒性反应观察对象。为减少他克莫司以外的影响因素制定了筛选标准,入选标准:(1)既往无神经系统疾病及头部外伤史;(2)既往无精神或心理疾病史;(3)术前无肝性脑病;(4)术前无服用精神类或麻醉类药物史。排除标准:(1)术后出现移植肝急性排斥、严重肝肾功能损伤、严重电解质及酸碱平衡失调有可能影响中枢神经系统并发症时;(2)应用亚胺培南-西司他丁钠(泰能)、更昔洛韦等潜在神经毒性药物;(3)术后神经系统器质性疾病:包括中枢神经系统感染、脑血管意外(脑出血、脑梗死)。

共有173例患者纳入研究。其中男154例,女19例,平均年龄(47.6±8.7)岁。原发疾病为慢性乙型肝炎后肝硬化85例,原发性肝癌71例(其中34例合并肝硬化),自身免疫性肝病4例,药物性肝硬化4例,酒精性肝硬化3例,肝豆状核变性2例,隐匿性肝硬化2例,肝平滑肌肉瘤1例,肝血管肉瘤1例。

**1.2 术后抗排斥治疗及监测** 所有符合入选标准的患者术

后次日即开始服用他克莫司(阿斯泰来制药公司),开始剂量为0.07 mg/(kg·d),霉酚酸酯(0.5 g,每天2次)和甲泼尼龙(术中500 mg,术后第1日200 mg,第2日160 mg,6 d内递减至20 mg,每日1次)三联用药。术后每日监测患者全血他克莫司浓度,根据维持他克莫司的血药浓度在8~12 ng/ml的目标及时调整剂量。一旦怀疑有排斥反应,及时行肝脏活检予以证实,并根据病理结果及时控制排斥及调整免疫抑制剂用药及剂量。同时严密观察移植后肝肾功能、电解质、血糖、凝血机制的变化。如患者术后出现昏迷、颅内高压症状、脑膜刺激征和神经定位体征则行颅部CT或MRI检查。出现符合排除标准的情况,则退出观察。

**1.3 他克莫司谷值浓度测定** 患者于前一日晚18:00时服用他克莫司,次日早晨6:00时服药前抽血1 ml,15%EDTA抗凝,采用微粒子酶免疫分析法,使用AbbottIMX全自动免疫分析仪(美国雅培公司)检测他克莫司谷值浓度。

**1.4 神经系统症状观察指标** 神经系统症状分为2类:(1)兴奋型,包括肢体震颤、兴奋、失眠、多语、焦虑、烦躁、幻觉(包括幻听、幻视和被害妄想),严重者发展为躁狂、癫痫;(2)抑制型,包括嗜睡、感觉障碍、语言困难、淡漠、缄默,严重者发展为抑郁、木僵。观察时间为术后第7~30日。记录发生症状的术后时间,当日他克莫司血药谷值浓度,计算每例患者研究期间平均血药谷值浓度。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 12.0统计软件在计算机上进行分析,根据是否发生神经毒性反应分为2组,两组间他克莫司血药浓度的比较采用 $t$ 检验;将发生神经毒性反应的病例组再分为兴奋型和抑制型两组,与无神经毒性反应的病例组他克莫司谷值浓度的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间多重比较采用LSD- $t$ 检验、Dunnnett- $t$ 检验;

**[作者简介]** 邬蓉,药师, E-mail: wu3rong3@hotmail.com

出现不同症状的病例组与无神经毒性反应的病例组他克莫司谷值浓度的比较采用 *t* 检验,部分病例数少于 6 例的症状组的他克莫司浓度不作统计学分析。以  $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

2.1 神经系统毒性反应的发生情况 173 例患者术后早期发生神经系统毒性反应 76 例,发生率为 43.9%;其中属于兴奋型 65 例(85.5%),抑制型 11 例(14.5%)。发生在术后第 7~14 日占 56.6%,术后第 15~21 日占 35.5%,术后第 22~30 日占 7.9%。

2.2 发生及未发生神经系统毒性反应患者他克莫司谷值浓度的比较 所有发生神经毒性反应的患者、兴奋型患者及抑制型患者他克莫司谷值浓度(ng/ml)平均值均明显高于无神经毒性反应患者( $10.6 \pm 3.1, 10.2 \pm 3.2, 10.8 \pm 3.4$  vs  $8.9 \pm 1.9, P < 0.05$ )。

各种神经毒性反应症状的发生率不尽相同,其中发生肢体震颤、兴奋失眠和多语症状的患者例数最多,发生率最高。3 种症状患者各自的他克莫司血药谷值平均浓度均明显高于未发生神经毒性反应的患者( $P < 0.05$ )。详见表 1。

表 1 各种神经毒性反应症状的发生率及相应的他克莫司的血药谷值浓度

( $N=173$ )

毒性反应类型	<i>n</i> (%)	他克莫司 ( $\rho_{\text{B}}/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )
兴奋型		
肢体震颤	47(27.2)	$10.8 \pm 2.2$
兴奋、失眠	59(34.1)	$10.1 \pm 1.8$
多语	35(20.2)	$10.7 \pm 1.9$
焦虑、烦躁	23(13.3)	$9.9 \pm 3.0$
幻觉	26(15.0)	$9.8 \pm 2.8$
躁狂	9(5.2)	$9.5 \pm 2.1$
癫	2(1.2)	$10.6 \pm 3.1$
抑制型		
感觉障碍	8(4.6)	$10.1 \pm 3.4$
嗜睡	3(1.7)	$11.0 \pm 2.3$
语言困难	6(3.5)	$10.9 \pm 3.1$
淡漠	4(2.4)	$9.4 \pm 2.9$
缄默	3(1.7)	$8.9 \pm 1.1$
抑郁	1(0.6)	10.7
木僵	1(0.6)	11.3

## 3 讨论

研究 OLT 术后他克莫司所致神经系统并发症就必须尽可能排除他克莫司以外的影响因素。Stein 等<sup>[1]</sup>研究发现 OLT 术后神经系统并发症大部分发生于术后 2 周,结合本院器官移植科多年的经验认为术后 1 周内神经系统并发症大部分与较大剂量的糖皮质激素及手术创伤的精神刺激有关,所以本研究选择术后 7~30 d 作为研究时间段。同时本研究严格按照入选标准筛选病例,尽可能排除神经系统器质性病变及其他有潜在神经毒性的药物的影响。

本研究结果发现,所有入选患者术后早期神经毒性反应的总体发生率达 43.9%,其中兴奋型占 85.5%,抑制型占 14.5%;92.1%发生在术后第 7~21 日,术后第 22~30 日仅占 7.9%。神经毒性反应的发生率和发生时间与以往报道<sup>[2]</sup>类似。本研究结果还发现,发生早期神经毒性反应的患者他克莫司血药谷值浓度明显高于未发生神经毒性反应的患者( $P < 0.05$ );其中兴奋型及抑制型患者他克莫司血药谷值浓度也都明显高于未发生神经毒性反应的患者( $P < 0.05$ )。各种神经系统毒性反应症状的发生率不尽相同,其中肢体震颤、兴奋失眠和多语症状的发生率最高,这 3 种症状患者的他克莫司血药谷值浓度平均值也明显高于未发生神经毒性反应的患者( $P < 0.05$ )。这些结果均提示他克莫司浓度是 OLT 术后早期神经系统并发症的一个重要影响因素,OLT 术后出现上述 3 种神经系统症状时需考虑他克莫司的神经毒性,注意监测其血药浓度。

Grimbert 等<sup>[3]</sup>发现他克莫司分子能够通过血脑屏障,在脑脊液中也能查到相当高浓度的他克莫司。Sakamoto 等<sup>[4]</sup>的动物实验发现他克莫司所致神经毒性与其脑内浓度存在显著相关。这提示在进一步临床研究中我们应着重研究他克莫司脑脊液浓度与其神经毒性的关系及其在中枢的作用靶点。研究<sup>[5-6]</sup>发现,相同血药浓度的患者可能其脑脊液中的他克莫司药物浓度不同或在神经系统中的他克莫司受体数量、类型不同。这或许可以解释本研究中部分患者血药浓度不高而神经毒性反应重的现象。

总之,他克莫司血药浓度的高低是引起原位肝移植术后早期神经系统并发症的重要影响因素,OLT 术后应严密监测血液及脑脊液他克莫司浓度,这对预防 OLT 术后他克莫司所致神经毒性有重要价值。但由于本研究例数有限,仅仅是初步研究,尚不能解决所有问题,仍需进一步深入研究。

## [参考文献]

[1] Stein D P, Lederman R J, Vogt D P, et al. Neurological complications following liver transplantation[J]. *Ann Neurol*, 1992, 31: 644-649.

[2] Shibolet O, Galun E, Bishara A, et al. Major neurological complications following liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33: 2959.

[3] Grimbert P, Azema C, Pastural M, et al. Tacrolimus (FK506)-induced severe and late encephalopathy in a renal transplant recipient[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 2489-2491.

[4] Sakamoto Y, Makuuchi M, Harihara Y, et al. Correlation between neurotoxic events and intracerebral concentration of tacrolimus in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23: 1008-1010.

[5] Sevmis S, Karakayali H, Emiroglu R, et al. Tacrolimus-related seizure in the early postoperative period after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39: 1211-1213.

[6] Selzner N, Durand F, Bernuau J, et al. Conversion from cyclosporine to FK506 in adult liver transplant recipients: a combined North American and European experience[J]. *Transplantation*, 2001, 72: 1061-1065.

[收稿日期] 2007-07-24

[修回日期] 2007-11-01

[本文编辑] 贾泽军