

表1 对照组患者和治疗组患者阴道出血量比较 n(%)

组别	n	低于正常 月经量	等于正常 月经量	高于正常 月经量
对照组	50	19(38)	20(40)	11(22)
治疗组	50	35(70)	9(18)	6(12)

注:治疗组与对照组比较  $P < 0.05$

表2 对照组患者和治疗组患者阴道出血持续时长比较 n(%)

组别	n	出血时长 小于7d	7~14d	14d以上
对照组	50	10(20)	26(52)	14(28)
治疗组	50	19(38)	26(52)	5(10)

注:治疗组与对照组比较  $P < 0.05$

2.3 对照组和治疗组患者毒副反应情况 两组患者在服用药物一周以后都出现了不同程度的不良反应,具体表现为:恶心、胃部有灼烧感、呕吐等,但不影响其继续治疗,患者停药后,上述症状消失。

### 3 讨论

女性在避孕措施无效后怀孕时,其终止怀孕的最优方法是进行药物流产,同负压吸宫类人工流产方法相比,药物流产对孕妇身体的伤害较小,孕妇不会发生宫颈裂伤和子宫穿孔类并发症,不过进行药物流产的女性在流产后会发生阴道出血量较大的情况,并且阴道出血的时间会比较长,患者药物流产后阴道出血时间最长能达到两个月,甚至有些患者会因为阴道出血量过多而急诊做清宫治疗。出现此类情况的原因主要有以下几点:患者进行药物流产后,其体内的绒毛和蜕膜没有完全排出、患者子宫收缩效果不佳、患者子宫腔内出现感染情况、患者子宫内膜没有顺利的修复、患者怀孕时长和患者孕囊大小等。一些著名业内专家认为:患者服用避孕药物对于缓解其药物流产后出现的阴道出血量增大症状没有实质性

效果。我国业内中医专家认为:患者药物流产后阴道出血量增大的原因主要是其出现了气虚和血瘀的问题,中医治疗方法为:对患者治疗要注重止血、活血和补气,让患者服用补气 and 活血类的药物,这样可以有效修复患者的子宫内膜,进而达到止血的效果。

宫血宁胶囊的主要成份是重楼皂苷,该药剂为天然植物制成,能有效治疗患者药物流产后的出血症状,此药剂在止血和缩宫方面有很好的疗效。宫血宁胶囊临床效果主要作用机制:①止血:宫血宁胶囊可通过刺激血小板数量的增加,同时增强血小板糖蛋白的表达从而促进血小板聚集,缩短出、凝血时间。②缩宫:可通过调节子宫平滑肌细胞外钙内流,内钙动员而达到缩宫作用。③消炎:宫血宁胶囊通过促进血管内皮细胞增殖,减少炎性物质渗出,增加抗炎细胞因子表达起到抑制炎症反应的作用。

本次研究结果表明,对照组患者的阴道出血量高于治疗组,此结果证实了宫血宁胶囊在治疗患者药物流产中不影响药物的流产率,同时可以减少药物流产术后出血量及出血时间,从而可能减少药物流产术后感染机会。临床上值得大力推广应用。

#### 参考文献

- (1) 乌毓明,范光升,吴明辉,等. 宫血宁在预防药物流产后出血的多中心临床效果观察(J). 中国计划生育学杂志,2002,10(1):52-53.
- (2) 黄玲,胡美怡,马艳,等. 可能缩短药物流产后出血时间的药物应用研究(J). 生殖与避孕,2006,26(1):57-59.
- (3) 辛志峰. 中西药结合治疗减少药物流产后阴道流血120例临床观察(J). 中华中西药杂志,2005,5(6):9.
- (4) 赵东霞,李元真,刘奎,等. 米非司酮合并前列腺素抗早孕过程中超声观察与评价(J). 2011,17(2):92.

## 肾移植患者伏立康唑与他克莫司药物相互作用的病例分析

张燕青<sup>1</sup>,李小玲<sup>2</sup>,林雪玉<sup>2</sup>(1. 厦门市食品药品审评认证与不良反应监测中心 厦门 361000; 2. 解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院药学科 漳州 363000)

摘要:目的 探讨他克莫司(TAC)和伏立康唑(VRC)相互作用的机制,为临床合理用药提供依据。方法 观察分析1例服用TAC的肾移植术后随访患者,在应用VRC治疗肺部真菌感染前后,TAC体内药物浓度的变化。结果 联合用药前,TAC平均谷浓度 $C_0$ 为 $4.95\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ( $4.3 \sim 6.0\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),平均 $C_0/D$ 为 $2.475\text{ng}/(\text{mg} \cdot \text{mL})$ ( $2.15 \sim 3.0\text{ng}/(\text{mg} \cdot \text{mL})$ ),合用VRC后, $C_0$ 为 $27.0\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $C_0/D$ 为 $13.5\text{ng}/(\text{mg} \cdot \text{mL})$ ,比未用VRC之前 $C_0/D$ 升高了445.5%。结论 长期服用TAC的肾移植术后患者在应用VRC治疗肺部真菌感染时,应综合考虑患者遗传因素(CYP2C19和CYP3A5基因多态等)和非遗传因素,个体化给药。二者相互作用的机制是:VRC抑制肝脏CYP3A4/CYP3A5酶,使TAC的药物浓度显著升高;CYP2C19和CYP3A5基因多态在TAC与VRC相互作用中起了重要作用。

关键词:伏立康唑;他克莫司;相互作用;肾移植患者;药物代谢酶

中图分类号:R969.4 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2018)04-07222-0122-03

伏立康唑(VRC)是第二代三唑类抗真菌药物,具有抗真菌谱广,生物利用度高,安全且可通过血脑屏障等特点,在真

菌感染防治中发挥重要作用。VRC 是 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A 的底物和抑制剂<sup>[1]</sup>,故 VRC 可能通过抑制相关代谢酶,与多种药物(如特非那定、阿司咪唑、西沙必利、西罗莫司、环孢素 A、他克莫司等)发生相互作用。他克莫司(TAC)是预防和治疗肾移植术后排斥反应的首选药,在药动学和毒理学方面存在明显的个体差异,且治疗窗窄,用药不当极易引起排斥反应或肾毒性等不良反应。肾移植术后患者同时使用 TAC 和 VRC 时,应严格监测 TAC 血药浓度,以便及时调整剂量,保证用药安全。本文通过分析 1 例肾移植术后长期服用 TAC 的患者,联合应用 VRC 后,TAC 血药浓度的变化,并探讨两种药物相互作用的机制,以期为临床药物相互作用提供参考。

### 1 临床资料

患者,男 51 岁,体重 51kg,因“右侧腰背部疼痛 3 天”于 2015 年 10 月 30 日入院。既往史:2006 年因慢性肾功能不全尿毒症期行肾移植术,术后规律服用抗排斥药物(TAC + 吗替麦考酚酸酯 + 强的松),定期进行尿常规、血常规、肾功能检查及 TAC 血药浓度监测。查体:体温(T) 36.5℃,脉搏 82 次/min,呼吸 20 次/min,血压 104/64mmHg(1mmHg = 133.322Pa)。双肺叩诊呈清音,两肺呼吸音稍弱,右下肺可闻及散在湿性啰音。心前区无隆起,未触及震颤和心包摩擦感。双肾区平坦,于右侧腹见一长约 15cm 弧形手术疤痕。双肾区无压痛及叩击痛,双下肢无水肿。外院 CT 提示肺部感染,结合体格检查,诊断为“肺部感染、肾移植术后”,考虑腰背部疼痛是胸膜反应性疼痛可能较大。入院治疗时肾功能正常。

### 2 治疗经过

**2.1 诊断治疗** 入院后给予抗感染、抗排斥、止痛等治疗。CT 检查提示:①两肺炎性病变伴双侧胸腔少量积液,右下肺节段性不张;②移植肾术后复查,移植肾位于右侧髂窝,大小形态未见明显异常。予口服 TAC 1mg,1 日 2 次,吗替麦考酚酸酯 250mg,1 日 2 次,强的松 5mg,1 日 1 次,三联抗排斥,静滴头孢替安 1g,1 日 2 次抗感染。入院后第 3 天尿常规:尿葡萄糖 + + +;肝功能:葡萄糖 9.01mmol · L<sup>-1</sup>;空腹血糖:11.71mmol · L<sup>-1</sup>,餐后 2h 血糖:20.17mmol · L<sup>-1</sup>,考虑为长期口服 TAC 引起的血糖升高,给予格列吡嗪降血糖,但血糖控制不佳,改用瑞格列奈联合阿卡波糖进行降糖治疗。入院后第 10 天患者开始咳嗽、咳痰并低热,胸部 CT 检查提示:右上叶存在结节影,综合病史,考虑患者肺部真菌感染可能性大,给予 VRC 200mg 静滴,1 日 2 次,抗真菌治疗。入院后第 14 天,痰培养结果和 G. Gm 试验提示:白色念珠菌生长,真菌(1-β)-D-葡萄糖 348.65pg · mL<sup>-1</sup>,确诊为肺部真菌感染。继续给予 VRC 抗真菌治疗。入院后第 22 天痰培养结果提示:铜绿假单胞菌生长,遂给予左氧氟沙星 + VRC 联合抗感染治疗。第 28 天出院时患者情况:肝功能:葡萄糖 6.45mmol · L<sup>-1</sup>,胸部 CT 提示:肺炎较前吸收,胸腔积液较前减少,医嘱出院后继续规律口服药物抗排斥、降糖、抗真菌等对症治疗。整个治疗过程中患者的肾功能正常。

**2.2 TAC 与 VRC 药物浓度监测** 根据患者肾移植术后时间和自身情况,该患者体内的 TAC 的目标谷浓度 C<sub>0</sub> 范围 3 ~

8ng · mL<sup>-1</sup>,未应用 VRC 之前 TAC(1mg,1 日 2 次)平均谷浓度 C<sub>0</sub> 为 4.95ng · mL<sup>-1</sup>(4.3 ~ 6.0ng · mL<sup>-1</sup>),平均 C<sub>0</sub>/D(浓度/剂量)为 2.475ng/(mg · mL)(2.15 ~ 3.0ng/(mg · mL))。应用 VRC 前一天测得 TAC 的 C<sub>0</sub> 为 <2.0ng · mL<sup>-1</sup>,考虑到 VRC 与 TAC 的相互作用,未增加 TAC 剂量;第 2 天静脉滴注 VRC(200mg,1 日 2 次)至出院,应用 VRC 4 天后测得 TAC 的 C<sub>0</sub> 为 18.3ng · mL<sup>-1</sup>;7 天后 TAC 的 C<sub>0</sub> 为 27.0ng · mL<sup>-1</sup>,C<sub>0</sub>/D 为 13.5ng/(mg · mL),比未用 VRC 之前 C<sub>0</sub>/D 升高了 445.5%,测得 VRC 的 C<sub>0</sub> 为 5.0μg · mL<sup>-1</sup>。考虑到药物浓度过高可能导致不良反应,故减少 TAC 的剂量为 0.5mg,1 日 2 次,调整剂量 4 天后 TAC 的 C<sub>0</sub> 降至 11.7ng · mL<sup>-1</sup>,C<sub>0</sub>/D 为 13.5ng/(mg · mL),测得 VRC 的 C<sub>0</sub> 为 3.2μg · mL<sup>-1</sup>,调整剂量 11 天后 TAC 的 C<sub>0</sub> 为 6.4ng · mL<sup>-1</sup>,C<sub>0</sub>/D 为 6.4ng/(mg · mL)。

### 3 讨论

VRC 体内代谢呈非线性药动学特征,主要通过细胞色素 P450 同工酶代谢,包括 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4。而 TAC 是 CYP3A4 和 CYP3A5 的底物,即 VRC 和 TAC 具有相同的代谢酶。静脉滴注 VRC 时,VRC 主要通过抑制肝脏中 CYP3A4/5 酶,影响 TAC 的代谢,使 TAC 血药浓度显著增高。体外研究表明,一定浓度范围内,VRC 浓度与抑制 TAC 代谢的程度成正比相关<sup>[2,3]</sup>。Iwamoto T<sup>[4]</sup>等报道了 1 例 CYP2C19\*1/\*2,CYP3A5\*1/\*3 骨髓移植患者联合应用 VRC 和 TAC 后,VRC 血药浓度降低导致 TAC 浓度的下降。本研究中 TAC 和 VRC 合用 4 天后,C<sub>0</sub> 为 18.3ng · mL<sup>-1</sup>,7 天后 C<sub>0</sub> 升至 27.0ng · mL<sup>-1</sup>,随着 VRC 的血药浓度达到稳态(VRC 200mg,1 日 2 次连续静滴 5 天后达到稳态血药浓度),TAC 浓度进一步升高,与 Iwamoto T 的研究结果相一致。

研究表明,CYP2C19 基因多态性是导致 VRC 代谢差异的重要原因<sup>[5]</sup>。CYP2C19 中间代谢型和弱代谢型的 VRC 血药浓度是强代谢型的 2~4 倍。因此,CYP2C19 基因多态可能与 TAC 与 VRC 的相互作用有关。Imamura<sup>[6]</sup>等研究发现,与 VRC 合用后,TAC 的曲线下面积(AUC)显著升高,且 CYP2C19 中间代谢型和弱代谢型患者 TAC 的 AUC 显著高于强代谢型。而 VRC 对于 CYP3A5 基因的抑制作用表现为:CYP3A5\*3/\*3 > CYP3A5\*1/\*3 > CYP3A5\*1/\*1<sup>[7]</sup>。本研究中患者的基因型是 CYP2C19\*1/\*2(中间代谢型),CYP3A5\*1/\*3,推测 CYP2C19 和 CYP3A5 基因多态在 TAC 与 VRC 相互作用中起了重要作用,与 Iwamoto T 等<sup>[8,9]</sup>研究结果一致。

TAC 与 VRC 相互作用的个体差异大。VRC 说明书提示:当已经接受 TAC 治疗的患者开始使用本品治疗时,建议 TAC 的剂量减少原来剂量的 1/3。本研究中患者未用 VRC 前,TAC 的 C<sub>0</sub> 为 <2.0ng · mL<sup>-1</sup>,故未按照说明书建议,予暂不调整剂量。Capone D<sup>[10]</sup>等报道了 1 例服用 TAC 的肾移植患者合用 VRC 后,TAC 浓度急剧升高,需停用 TAC,药物浓度降至正常值范围后给予小剂量 TAC。可见,按照说明书的建议,TAC 减少原来剂量的 1/3,不适用所有患者,应根据患者的具体情况个体化用药。由于本研究中仅涉及到 1 例患者,

肾移植患者体内 CYP2C19/CYP3A5 不同基因型对于 TAC 与 VRC 相互作用的影响, 仍需进行大样本的对照研究进一步验证。

#### 参考文献

- (1) Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A (J). *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009, 53(2): 541-551.
- (2) Venkataraman R, Zang S, Gayowski T, et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes (J). *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46(9): 3091-3093.
- (3) Zhang S, Pillai VC, Mada SR, et al. Effect of voriconazole and other azole antifungal agents on CYP3A activity and metabolism of tacrolimus in human liver microsomes (J). *Xenobiotica* 2012, 42(5): 409-416.
- (4) Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, et al. Hepatic drug interaction between tacrolimus and lansoprazole in a bone marrow transplant patient receiving voriconazole and harboring CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations (J). *Clin Ther* 2011, 33(8): 1077-1080.
- (5) Weiss J, Ten Hoevel MM, Burhenne J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole (J). *Pharmacogenomics* 2009, 49(2): 196-204.
- (6) Imamura CK, Furihata K, Okamoto S, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when co-administered with voriconazole (J). *J Clin Pharmacol* 2016, 56(4): 408-413.
- (7) Yamazaki H, Nakamoto M, Shimizu M, et al. Potential impact of cytochrome P450 3A5 in human liver on drug interactions with triazoles (J). *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010, 69(6): 593-597.
- (8) Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, et al. Effect of genetic polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and concomitant use of voriconazole on blood tacrolimus concentration in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation (J). *Ther drug monit* 2015, 37(5): 581-588.
- (9) Fujita Y, Araki T, Okada Y, et al. Analysis of cytochrome P450 gene polymorphism in a lupus nephritis patient in whom tacrolimus blood concentration was markedly elevated after administration of azole antifungal agents (J). *J Clin Pharm Ther* 2013, 38(1): 74-76.
- (10) Capone D, Tarantino G, Gentile A, et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient (J). *J Clin Ther* 2010, 35(1): 121-124.

## 伊托必利联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的有效性研究

杜国新(广东省东莞市谢岗医院 东莞 523590)

**摘要:**目的 探讨反流性食管炎经伊托必利联合雷贝拉唑治疗的临床疗效。方法 选取我院 2013 年 1 月~2016 年 12 月收治的 60 例反流性食管炎患者作为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组 30 例, 对照组给予口服雷贝拉唑治疗(1 次 10mg, 1 日 1 次) 观察组在对照组基础上给予伊托必利(1 次 50mg, 1 日 3 次) 和进行治疗, 均 8 周为 1 个疗程, 最后观察比较两组的临床疗效及内镜下食管炎变化情况。结果 两组患者治疗前烧心、反流及胸骨后疼痛症状评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组患者治疗第 8 周后烧心、反流及胸骨后疼痛症状评分明显低于对照组, 且比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者临床总有效率为 96.7%, 对照组患者临床总有效率为 76.7%, 观察组明显高于对照组, 且比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 反流性食管炎采用伊托必利联合雷贝拉唑治疗, 症状改善迅速, 内镜下治愈率高, 效果更明显, 值得临床广泛推广应用。

**关键词:** 雷贝拉唑; 奥美拉唑; 反流性食管炎; 疗效

中图分类号: R969.4 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2018)-04-05182-0124-03

反流性食管炎(Reflux esophagitis, RE)是由于胃内容物反流进入食管引起食管黏膜炎症及并发症的现象。作为消化系统疾病, 该病在临床中并不少见。据统计, 亚洲近几年胃食管反流的发病率为 2.5%~7.01%<sup>[1]</sup>。该病患者多表现为烧心、反酸、胸骨疼、吞咽困难、呕吐等症状, 对患者的生活影响极其严重。临床治疗反流性胃食管炎常用抑制胃酸分泌的药物, 临床症状得到了有效的改善。但是反流性食管炎具有复发性, 在药物治愈后容易复发, 需要长期服用质子泵抑制剂, 从而有效的抑制反流性胃食管炎的复发率<sup>[2]</sup>。本为对伊托必利联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床疗效进行探究, 现结果报告如下:

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院 2013 年 1 月~2016 年 12 月收治

的 60 例反流性食管炎患者作为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组 30 例, 其中, 对照组男 19 例, 女 11 例, 年龄 20~85 岁, 平均(36.4±3.7)岁, 病程 3 个月~8 年, 平均(2.5±0.7)年。观察组男 16 例, 女 14 例, 年龄 22~83 岁, 平均(40.7±4.4)岁, 病程 5 个月~7 年, 平均(2.8±0.6)年。两组患者性别、年龄无统计学意义, 具有可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准:**①全部患者均符合中华医学会对反流性食管病(炎)给出的诊断标准(试行)<sup>[3]</sup>, 存在烧心、胸骨后疼痛等 RE 明显症状, 且胃镜已诊断为反流性食管炎。②症状不明显者, 胃镜显示食管黏膜异常; ③患者食管黏膜发红甚至糜烂; 食管黏膜融合度未超过 75%; ④食管黏膜大幅病变, 且糜烂融合程度高于 75%。⑤近 1 个月未服用过其他抑酸药物