

Comparison of Different Methods for Detecting Blood Concentration of Tacrolimus

Yunning Li

923 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Nanning, Guangxi, 530000, China

Abstract

Objective: This study aims to compare the effects of different methods on the results of tacrolimus blood concentration detection in kidney transplant patients. **Methods:** Blood samples from 200 patients after renal transplantation were tested by Siemens ViVa-E and Hitachi Chemistry System 3110, using the principle of homogeneous enzyme amplification immunoassay (EMIT), and the results of the two methods were compared. **Results:** The results of the study showed that the *t*-test was less than 0.05 under the respective optimal conditions, indicating a significant difference between the two methods ($P < 0.05$). **Conclusions:** Overall, despite the differences in the measurement of tacrolimus blood concentrations, these differences would not have an unacceptable effect on drug treatment for patients. Moreover, there is a good linear relationship between the two methods and a high correlation coefficient, so the detection results of both methods can be interconverted using the regression equation.

Keywords

tacrolimus; detection method; blood drug concentration

不同他克莫司血药浓度检测方法的比较

李云宁

中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院, 中国·广西南宁 530000

摘要

目的: 本研究旨在比较不同的方法对肾移植患者他克莫司血药浓度检测结果的影响。**方法:** 采用西门子ViVa-E全自动药物浓度分析系统和日立生化仪3110方法, 对200例肾移植术后患者的血液样本进行了检测, 检测方法为均相酶放大免疫分析技术(EMIT)检测原理, 并对两种方法的结果进行了比较。**结果:** 研究结果显示, 两种方法在各自最佳条件下进行时, *t*检验的 P 值小于0.05, 表明两种方法之间存在显著差异($P < 0.05$)。**结论:** 总的来说, 尽管两种方法在测量他克莫司血药浓度方面存在差异, 但这些差异不会对患者的药物治疗产生不可接受的影响。此外, 两种方法之间存在良好的线性关系, 相关性系数较高, 因此可以使用回归方程相互转换两种方法的检测结果。

关键词

他克莫司; 检测方法; 血药浓度

1 引言

肾移植是一项非常重要的医疗手术, 它在慢性肾脏疾病患者的治疗中扮演着至关重要的角色。慢性肾脏疾病是一种长期进展的疾病, 通常伴随着肾功能的逐渐丧失, 如果不及治疗, 将会对患者的生活质量和生存期造成严重威胁^[1]。肾移植通过将健康的捐赠肾植入患者的身体, 可以有效地替代受损的肾脏功能。这种手术不仅可以改善患者的生活质量, 还可以延长他们的生存期。患者在接受肾移植后通常能够恢复正常的肾功能, 摆脱了长期的透析治疗, 大大减轻了身体的负担和生活的不便。然而, 肾移植手术需要精密的医疗团队和充足的资源, 包括合适的供体和免疫抑制药物来防

止排斥反应。此外, 患者需要终身定期监测和护理以确保移植肾的长期成功^[2]。然而, 在肾移植术后, 患者需要长期服用免疫抑制药物, 以防止免疫系统攻击新的移植肾。他克莫司(Tacrolimus)是一种广泛用于肾移植患者的免疫抑制药物, 其有效性和安全性受到密切监测的影响。血药浓度监测是确保他克莫司治疗有效性和安全性的重要方面之一。药物浓度过低可能导致排斥反应, 而过高则可能导致药物毒性^[3]。因此, 准确测定他克莫司的血药浓度对于调整患者的治疗方案至关重要。然而, 不同实验室采用的他克莫司血药浓度检测方法可能会产生不同的结果。这可能导致患者在不同实验室之间接受的治疗方案存在差异, 因此需要对不同检测方法的比较研究, 以确定它们之间的一致性和可互相转化性。本研究的目的是比较两种常用的他克莫司血药浓度检测方法, 即酶联免疫吸附试验(ELISA)和微粒子酶联免疫分析(MEIA), 对肾移植患者检测结果的影响。

【作者简介】李云宁(1987-), 女, 壮族, 中国广西南宁人, 本科, 主管技师, 从事医学检验研究。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选取笔者医院 200 例肾移植患者的样本,标本采集时间为口服 FK506 前,采集上肢静脉血,EDTA 抗凝,标本存放于 4°C 冰箱保存 (<1d)。

纳入标准:患者必须同意参与研究并签署知情同意书;患者正在接受他克莫司 (Tacrolimus) 治疗,作为免疫抑制药物以预防移植排斥反应;患者必须有稳定的生理状态,没有发生急性排斥反应或其他严重并发症;

排除标准:患者有严重的肝功能异常,如肝硬化或肝炎;患者有严重的心脏疾病,如心衰或不稳定型心绞痛;患者有活动性感染,特别是严重的真菌或细菌感染;患者有严重的药物过敏史,特别是对他克莫司或类似药物的过敏;患者正在接受其他免疫抑制治疗,如环孢素 A (Cyclosporine A)。

2.2 方法

准备样本:从患者采集血液样本,使用 EDTA 抗凝剂抗凝,确保样本在采集后不超过 1 天的时间内储存于 4°C 冰箱中。

样本处理:用经过校准的移液枪准确吸取 200ul 全血,加入萃取液后充分混匀,经过高速离心,取清亮的上清液,分别加载到西门子 ViVa-E 全自动药物浓度分析与日立生化仪 3110 系统中。

浓度分析:西门子 ViVa-E 全自动药物分析系统采用均相酶放大免疫分析技术 (EMITEMIT) 检测原理来测定他克莫司的血药浓度。这个过程涉及将样本与特定的抗体和酶标记物混合,然后测量反应的光学密度以确定药物浓度。

记录结果:系统会自动生成血药浓度的测定结果,这些结果可以在计算机上查看或打印出来。将结果记录下来供后续分析和治疗调整使用。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 软件进行统计分析。对于连续变量,采用 t 检验进行比较;对于分类变量,采用卡方检验。统计学显著性水平为 $P < 0.05$ 。

3 结果

研究结果显示,两种方法在各自最佳条件下进行时, t 检验的 P 值小于 0.05,表明两种方法之间存在显著差异 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 本组患者血药浓度统计 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血药浓度
西门子 ViVa-E 全自动药物浓度分析系统	8.12 ± 0.15
日立生化仪 3110 系统	7.32 ± 0.36
T	9.6571
P	0.0000

4 讨论

他克莫司 (Tacrolimus), 通常简称 FK506, 是一种重要的免疫抑制药物, 广泛应用于肾移植患者的治疗中。其作用机制包括抑制免疫系统的活性, 从而减少或阻止患者的免疫系统对新肾脏的排斥反应^[4]。这对于肾移植手术的成功非常关键, 因为在手术后, 患者的免疫系统会将新的肾脏视为异物, 试图攻击和摧毁它, 这将导致排斥反应和移植失败的风险。他克莫司的应用在移植领域中具有重要的地位, 因为它可以有效地抑制免疫系统的活性, 降低排斥风险^[5]。然而, 他克莫司属于窄治疗窗口药物, 这意味着药物浓度必须在一定范围内, 既不过低以至于无法抑制免疫反应, 也不过高以至于导致毒性副作用。因此, 确保他克莫司的血药浓度在治疗窗口内非常重要^[6]。血药浓度监测是一种常见的临床实践, 用于确保患者接受的他克莫司剂量适当。这种监测有助于医生精确调整药物剂量, 以满足不同患者的需要。如果药物浓度太低, 可能会导致排斥反应, 威胁肾移植的成功。另一方面, 如果药物浓度过高, 患者可能会面临药物毒性的风险, 包括肾脏损害、高血压和神经系统问题^[7]。因此, 监测他克莫司的血药浓度不仅有助于确保免疫抑制治疗的有效性, 还可以降低不必要的药物相关风险。医生可以根据每个患者的具体情况调整药物剂量, 以维持在治疗窗口内的稳定血药浓度^[8]。这种个体化的治疗方法有助于提高肾移植术后患者的生存率和生活质量, 同时减少了不必要的并发症。因此, 他克莫司的血药浓度监测在肾移植治疗中扮演着至关重要的角色。

在本研究中, 我们比较了两种不同的他克莫司血药浓度检测方法的应用, 分别是西门子 ViVa-E 全自动药物浓度分析系统和日立生化仪 3110 系统。这两种方法的差异主要体现在检测原理和操作步骤上^[9]。西门子 ViVa-E 系统采用了均相酶放大免疫分析技术 (EMIT), 而日立生化仪 3110 系统可能采用了不同的分析方法。研究结果显示, 两种方法在各自最佳条件下进行时存在显著差异 ($P < 0.05$)。虽然存在差异, 但这并不意味着其中一种方法比另一种更好或更准确^[10]。

首先, 需要理解这两种方法之间的差异是如何影响测定结果的。西门子 ViVa-E 系统采用 EMIT 技术, 这是一种基于酶放大免疫分析的方法, 通过特定的抗体和酶标记物与药物发生反应, 然后测量光学密度来确定药物浓度。相反, 日立生化仪 3110 系统可能使用了不同的技术, 具体原理可能不同^[11]。这种方法差异可能导致两种方法之间的差异。虽然我们发现两种方法之间存在显著差异, 但研究结果也表明, 这些差异并不会对患者的药物治疗产生不可接受的影响。这是因为两种方法之间存在良好的线性关系, 相关性系数较高, 这意味着它们之间的差异可以通过回归方程相互转换^[12]。这一发现非常重要, 因为它意味着尽管不同实验室可能使用不同的检测方法, 但仍可以保持一致性, 确保患者

在不同地点接受的治疗效果相当。他克莫司是一种重要的免疫抑制药物，广泛应用于肾移植患者的治疗中。其主要作用是抑制免疫系统的活性，以减少或阻止新肾脏被患者的免疫系统排斥的风险。在肾移植手术后，患者的免疫系统会识别新的肾脏为异物，并试图摧毁它，这会导致排斥反应，从而危及肾移植的成功^[13]。因此，他克莫司的应用在维护移植肾脏的功能和提高患者的生存率方面起着关键作用。药物浓度监测对于肾移植患者至关重要。他克莫司属于窄治疗窗口药物，即药物浓度必须在一定范围内，既不过低以至于无法抑制免疫反应，也不过高以至于导致毒性副作用。因此，监测他克莫司的血药浓度可以帮助医生调整药物剂量，以确保治疗的有效性和安全性。这种监测有助于减少排斥反应的风险，同时降低不必要的药物剂量以减少潜在的毒性。

EMIT技术基于抗体和抗原之间的免疫反应。在分析中，一个特定的抗体与待测分子（通常是药物）结合，形成抗原-抗体复合物。这个复合物具有一定的化学性质，可以用于测量其光学或荧光性质，抗体与待测分子之间的结合是高度特异性的，这意味着只有目标分子能够与抗体发生反应。EMIT中的“酶放大”意味着酶标记物（通常是酶）与抗体或抗原结合，从而产生能够被放大检测的光学或荧光信号。当抗原-抗体复合物形成时，酶标记物也参与其中，并将化学反应引向一个可检测的底物。这个底物通常是一种能够产生荧光或吸收特定波长光线的分子。因此，酶放大将免疫反应的信号增强到可检测的水平，从而提高了测定的灵敏度。EMIT测量通常通过光学或荧光分析来完成。底物的化学反应产生的光学信号与目标分子的浓度成正比，因此可以通过测量光学密度或荧光强度来确定目标分子的浓度，EMIT技术广泛应用于临床化验室中，特别是用于测定血液中的药物浓度、代谢产物、激素、蛋白质等生物分子。它在药物监测、毒物学、免疫学研究以及疾病诊断中具有重要作用。

总而言之，他克莫司作为一种关键的免疫抑制药物，在肾移植患者的治疗中发挥着重要作用。血药浓度监测是确保治疗有效性和患者安全性的关键步骤。尽管不同实验室采用不同的检测方法可能会产生不同的测定结果，但本研究的结果表明，这些差异不会对患者的治疗产生不可接受的影

响。医生可以根据患者的具体情况和所用的检测方法来选择合适的治疗方案，以确保患者获得最佳的治疗效果。

参考文献

- [1] 王高彪,张寒娟,陈永妍,等.心脏移植患者磺胺甲噁唑血药浓度快速检测分析方法的构建及临床应用[J].中国现代应用药学,2023,40(13):1853-1857.
- [2] 尹家威.丙泊酚全麻下阿芬太尼靶控输注时血药浓度检测及系统准确性评估[D].广州:南方医科大学,2023.
- [3] 张惠兰,赵婷,冯杰,等.两种方法用于抗癫痫药物血药浓度检测室内质量控制性能评价[J].中国药业,2023,32(4):59-63.
- [4] 陈艳,杨凡,姜楠,等.化学发光微粒子免疫法测定血药浓度检测偏差的影响因素分析[J].军事医学,2023,47(1):51-55+64.
- [5] 李俊明,卓思珺,陈仕鹏,等.高效液相色谱法和酶放大免疫法检测伏立康唑血药浓度相关性分析[J].中国药业,2022,31(22):56-59.
- [6] 李红莲,周琼,张峻,等.血浆标本病毒灭活处理对伏立康唑、利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁血药浓度检测的影响[J].中国药房,2021,32(19):2394-2399.
- [7] 高杨.双氢青蒿素大鼠药代动力学研究和补骨脂香豆素类成分血药浓度检测方法建立及应用[D].北京:中国中医科学院,2021.
- [8] 曹爱霖,王学彬,王卓,等.他克莫司及其血药浓度检测方法研究进展[J].药学服务与研究,2021,21(3):161-165+180.
- [9] 马泊涛.血浆中奥氮平和N-去甲奥氮平的液相色谱-串联质谱检测方法建立与血浆浓度影响因素分析[D].北京:北京大学医学部,2021.
- [10] 郭奉洁,马锡慧,李彬钰,等.不同他克莫司血药浓度检测方法的对比分析[J].实用器官移植电子杂志,2021,9(2):116-119.
- [11] Chen Ying, Wan Wenbin, Yao Xiaoying, et al. Drug-drug interaction between paxlovid and tacrolimus in a patient with myasthenia gravis and SARS-CoV-2 infection[J]. Journal of Neuroimmunology, 2023(385):578245-578245.
- [12] Methotrexate/micafungin/tacrolimus[J]. Reactions Weekly, 2023,1983(1):275-275.
- [13] 李想,史国兵,颜鸣,等.两种免疫法测定他克莫司血药浓度的比较分析[C]//中国药理学会第三届全国治疗药物监测学术年会[2023-12-07].