

系统性红斑狼疮患者他克莫司血药浓度监测与评价

王成彬,李莹,于丹,赵明明,肇丽梅

(中国医科大学附属盛京医院药学部,沈阳 110004)

[摘要] **目的:**探究系统性红斑狼疮(SLE)患者他克莫司血药谷浓度(C_0)与疗效相关性,获得他克莫司在该人群治疗的有效浓度阈值,为临床用药的安全性和有效性提供参考。**方法:**回顾性收集我院2016年1月—2021年12月间应用他克莫司治疗的SLE患者的临床及实验室检查数据,包括人口统计学信息(性别、年龄、身高、体重)、病程、实验室检查结果、用药情况、血药浓度监测数据及临床反应,并进行疗效和安全性评价。分析 C_0 与疗效相关性,受试者工作特征曲线(ROC)确定他克莫司有效浓度阈值。**结果:**本研究共纳入符合标准患者72例,收集176例次 C_0 监测数据($0.1 \sim 10.3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。他克莫司日剂量与 C_0 间存在弱相关性($r=0.326$);随着他克莫司用药时间的延长 C_0 无显著性变化;补体C3在不同血药浓度组间存在差异($P<0.05$),其他生化指标并未显现出显著差异。有效浓度研究分析了长期用药(他克莫司用药时间 >3 个月)的59例患者的124例次血药浓度监测结果,根据临床表现和生化指标分为有效组(76例次)和无效组(48例次)。二元logistics回归分析结果表明, C_0 对患者疗效有显著性影响($P<0.001$)。ROC曲线下面积AUC为0.763($P<0.001$,95%CI:0.674~0.851)。此时对应的截点为 $1.55 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,提示当 $C_0 > 1.55 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,临床疗效阳性概率较高。**结论:**本研究表明药物剂量可影响SLE患者的他克莫司血药浓度;他克莫司血药浓度与疗效存在相关性,ROC曲线分析初步确定其有效浓度的阈值为 $1.55 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

[关键词] 系统性红斑狼疮;他克莫司;血药浓度;疗效

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1121-07

Monitoring and evaluation of tacrolimus concentration in serum of patients with systemic lupus erythematosus

WANG Cheng-bin, LI Ying, YU Dan, ZHAO Ming-ming, ZHAO Li-mei

(Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically explore the correlation between serum tacrolimus trough concentration (C_0) and the efficacy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to obtain the effective concentration threshold of tacrolimus in such patients, so as to provide reference for the safety and efficacy of clinical medication. **Methods:** The clinical and laboratory data of SLE patients treated with tacrolimus in our hospital from January 2016 to December 2021 were collected retrospectively, including demographic information (sex, age, height, and weight), course of disease, results of laboratory test, medication, monitoring data on blood concentration and clinical response, and efficacy and safety were evaluated. The correlation between C_0 and efficacy was analyzed, and the threshold of effective concentration of tacrolimus was determined by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** A total of 72 patients who met the criteria were included in this study, and 176 monitoring data of C_0 ($0.1 \sim 10.3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) were collected. There was a weak correlation between daily dose of tacrolimus and C_0 ($r=0.326$). With the prolonging of time of tacrolimus treatment, there was no significant change in C_0 , and there was significant difference in complement C3 among different blood concentration groups ($P<0.05$). There was no significant difference in other biochemical indexes. In the effective concentration study, 124 monitoring results of

[基金项目] 盛京自由研究者基金资助项目(M0779)

[作者简介] 王成彬,男,硕士研究生,主要从事临床药理学研究。E-mail:1049620316@qq.com。

[通讯作者] 肇丽梅,女,教授,博士生导师,主要从事药动学与药物基因组学研究。E-mail:zhaolm@sj-hospital.org。

blood concentration in 59 patients with long-term of tacrolimus treatment (tacrolimus >3 months) were analyzed. They were divided into effective group (76 cases) and ineffective group (48 cases) according to clinical manifestations and biochemical indexes. Binary logistics regression analysis showed that C_0 had a significant effect on the curative effect of the patients ($P < 0.001$). The area under ROC curve (AUC) is 0.763 ($P < 0.001$, 95% CI: 0.674 ~ 0.851). **Conclusion:** This study showed that the drug dose affected the blood concentration of tacrolimus in patients with SLE, and there was a correlation between the plasma concentration of tacrolimus and the curative effect. The threshold of its effective concentration was determined by ROC curve analysis, which is $1.55 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$.

[Key words] systemic lupus erythematosus; tacrolimus; blood concentration; efficacy

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种因免疫调节功能紊乱、出现多种自身抗体进而引起全身多系统损害的自身免疫性疾病,如不及时治疗,会造成受累脏器的不可逆损害,最终导致患者死亡^[1]。其中,狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是 SLE 最常见也是最严重的并发症,是导致患者死亡的主要原因之一^[2]。目前 SLE 的发病机制尚不清楚,多种因素影响疾病的发展,包括遗传、免疫调节、种族、激素和环境因素等^[3-4]。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是治疗 SLE 的基础用药,对中重度 SLE 患者可联合使用免疫抑制剂进行治疗,指南推荐他克莫司 (tacrolimus, TAC) 用于 LN 和 SLE 伴免疫性血小板减少症的治疗^[1],但目前对于 SLE 患者应用 TAC 的最佳治疗剂量以及目标血药浓度范围未见指南规定。我院风湿免疫科患者常用 TAC 剂量为 $1 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,然而由于 TAC 体内药动学个体间变异大、治疗窗窄^[5],使其疗效在不同患者中存在显著差异,需要监测血药浓度并及时调整 TAC 给药方案,实现个体化用药。本研究通过回顾性分析应用 TAC 治疗的 SLE 患者血药浓度数据,探究影响 TAC 血药浓度的因素,并在此基础上分析 TAC 血药浓度与疗效相关性,初步确立 TAC 在 SLE 患者治疗中的有效浓度,以期 SLE 患者合理使用 TAC 提供临床指导。

资料与方法

1 研究对象

研究纳入 2016 年 1 月—2021 年 12 月就诊于本院风湿免疫科的 SLE 患者,筛选使用 TAC 治疗并定期进行血药浓度监测的患者,利用医院信息系统 (HIS) 收集患者信息。本研究获得中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准。

纳入标准:① 患者符合 SLE 的诊断和分类标准^[6-7]。② 年龄 ≥ 18 岁。③ 严格遵守医嘱服用 TAC 治疗且血药浓度达稳态,有监测 TAC 血药浓度

和其他相关实验室检查。④ 临床资料及相关实验室检查结果完整。

排除标准:① 服药依从性差,未规律服药者。② 合并重大基础疾病者。③ 妊娠或哺乳期患者。④ 临床资料及相关实验室检查结果不完整者。

2 血样采集及 TAC 血药浓度测定

本次研究所纳入的患者均为空腹口服给药,连续服药 1 周以上达稳态血药浓度后于下次给药前抽取患者静脉血 $2 \sim 3 \text{ mL}$,严格按照试剂盒说明书采用化学发光微粒免疫分析 (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) 法测定 TAC 全血稳态谷浓度 (C_0)。

3 资料收集与疗效评价

通过医院电子病例系统查询,收集患者在治疗期间相关临床数据,包括人口统计学信息 (性别、年龄、身高、体重)、病程、实验室检查结果、TAC 用药情况及血药浓度监测数据。分别记录 TAC 治疗前后临床表现、生化指标等用于临床疗效评价。

临床疗效评价标准^[8]:① 完全缓解:经治疗临床症状明显改善,生化指标基本恢复正常,肌酐升高不超过基线的 10%,24 h 尿蛋白含量 $< 0.5 \text{ g}$ 。② 部分缓解:临床症状有所改善,肌酐升高不超过基线的 10%,24 h 尿蛋白含量为 $0.5 \sim 3.5 \text{ g}$ 且较治疗前降低 $\geq 50\%$ 。③ 无效:临床症状无改善甚至加重,肌酐明显升高,24 h 尿蛋白含量 $> 3.5 \text{ g}$ 或较治疗前降低 $\leq 50\%$ 。根据治疗结果,将患者分为有效组 (response, 部分缓解 + 完全缓解) 和无效组 (non-response)。

4 统计学处理

4.1 数据资料统计分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布时采用中位数 \pm 四分位 ($M \pm Q$) 表示,计数资料用率 (%) 表示。计量资料符合正态分布及方差齐性,两样本均数比较采用独立 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析 (one-way

ANOVA); 计量资料不服从正态分布或方差齐性, 两样本均数比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间均数比较采用 K-W 检验。计数资料用率 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验; Pearson 分析两变量间相关性, $|r|$ 为 0.6~1.0 表示强相关, $|r|$ 为 0.4~0.6 表示中等程度相关, $|r|$ 为 0.2~0.4 表示弱相关, $|r| < 0.2$ 表示呈极弱相关或无关。

4.2 SLE 患者 TAC 的有效浓度研究 采用二元 logistic 回归分析年龄、性别、TAC 日剂量、血药浓度等因素对患者疗效的影响, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 TAC 血药浓度治疗 SLE 的有效临界值。使用 GraphPad Prism 9.0 软件绘制 ROC 曲线确定 TAC 血药浓度与疗效的关系, 并通过 Youden 指数进行计算确立 TAC 有效浓度下限值。所有统计分析以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 患者基本资料

本研究共纳入 72 例 SLE 患者, 收集 176 例次血药浓度监测数据 ($0.1 \sim 10.3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。纳入研究的患者以女性为主, 其中女性患者 64 例, 男性患者 8 例; 年龄 $18 \sim 62 (34.10 \pm 9.02)$ 岁; 体质量 $43.0 \sim 98.0 (63.49 \pm 10.94)$ kg; 患者病程较长, 平均 (5.88 ± 5.32) 年; 77.8% 的患者在接受 TAC 治疗前使用过其他免疫抑制剂。患者用药情况以及部分实验室检查具体信息见表 1。

表 2 72 例患者用药不同时长 TAC 的 C_0 分布结果

$\bar{x} \pm s, n(\%)$

治疗时长	$C_0/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	日剂量/mg	C_0 分布		
			$\leq 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	$2 \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	$> 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
≤ 3 个月 ($n=40$)	3.03 ± 2.03	1.79 ± 0.64	17(42.5)	16(40.0)	7(17.5)
3~6 个月 ($n=37$)	2.77 ± 2.53	1.87 ± 0.70	19(51.4)	13(35.1)	5(13.5)
6~12 个月 ($n=39$)	2.81 ± 1.57	1.74 ± 0.71	14(35.9)	21(53.8)	4(10.3)
> 12 个月 ($n=60$)	3.35 ± 1.95	2.21 ± 0.71^a	18(30.0)	34(56.7)	8(13.3)

a: 与其他 3 组相比, $P < 0.05$

服药 1 年以上患者 TAC 日剂量显著高于服药 1 年以内的患者 ($P < 0.05$), 而血药浓度各组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且不同服药时长患者血药浓度分布无显著性差异 ($P > 0.05$), C_0 大多在 $2 \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3 TAC 日剂量与血药浓度

纳入研究患者的服药日剂量超过一半分布在

表 1 72 例 SLE 患者基本资料

参数	数值
年龄/岁	34.10 ± 9.20
男/ $n(\%)$	8(11.1)
女/ $n(\%)$	64(88.9)
身高/cm	164.55 ± 5.76
体重/kg	63.49 ± 10.94
病程/年	5.88 ± 5.32
其他免疫抑制剂 ^a	
0, $n(\%)$	16(22.2)
1, $n(\%)$	7(9.7)
2, $n(\%)$	36(50)
3, $n(\%)$	5(6.4)
TAC 日剂量/mg	1.94 ± 0.72
TAC 血药浓度/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.03 ± 2.03
糖皮质激素日剂量 ^b / $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	22.20 ± 20.19
抗双链 DNA 抗体阳性/ $n(\%)$	51(70.8)
抗核抗体阳性/ $n(\%)$	64(88.9)
24 h 尿蛋白/g	2.46 ± 3.67
肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	65.70 ± 25.73

a: 其他免疫抑制剂包括羟氯喹、环孢素、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、环磷酰胺; b: 糖皮质激素包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙, 已转换统一为等效剂量^[1]

2 患者用药时长与血药浓度

由于 SLE 是一种需要长期治疗的自身免疫性疾病, 治疗药物的选择及更换会随病情发展而定, 因此患者服用 TAC 治疗的时长不同。将患者血药浓度监测结果按不同用药时长进行分组, 分为 ≤ 3 个月组 (40 例次)、3~6 个月组 (37 例次)、6~12 个月组 (39 例次) 和 > 12 个月组 (60 例次), 具体结果见表 2。

1~2 mg, 主要为 $0.5 \text{ mg} (bid)$ 和 $1 \text{ mg} (bid)$ 用药。当 TAC 日剂量低于 1 mg 时, 69.2% 例次的 $C_0 \leq 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 当日剂量超过 2 mg, 82.5% 例次的 C_0 超过 $2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。不同给药日剂量血药浓度分布间存在差异性 ($P < 0.05$)。具体 TAC 日给药剂量与 C_0 分布见表 3。Pearson 分析结果显示 C_0 与给药日剂量间存在弱相关性 ($r = 0.326, P < 0.05$)。

表3 TAC日剂量与 C_0 分布 $n(\%)$

日剂量/mg	C_0 分布		
	$\leq 2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$2 \sim 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$> 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$
$\leq 1 (n=39)$	27(69.2)	11(28.2)	1(2.6)
$1 \sim 2 (n=97)$	34(35.1)	48(49.5)	15(15.4)
$> 2 (n=40)$	7(17.5)	25(62.5)	8(20.0)

4 血药浓度水平与实验室检测指标

研究统计了患者每次监测血药浓度时复查的血常规、肝肾功能以及补体水平数据,结果显示, $C_0 > 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,补体 C3 水平明显增高且组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),其余实验室检测指标在不同血药浓度组间无统计学差异,见表4。

表4 TAC血药浓度 C_0 水平与检测指标相关性 $\bar{x} \pm s$

项目	C_0			P值
	$\leq 2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1} (n=68)$	$2 \sim 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1} (n=84)$	$> 5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1} (n=24)$	
白细胞计数/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	5.92 ± 2.51	8.28 ± 4.27	8.01 ± 3.51	0.141
血小板/ $10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	212.18 ± 57.12	225.68 ± 51.60	226.45 ± 32.96	0.916
血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	118.64 ± 17.39	123.18 ± 23.01	117.14 ± 13.97	0.432
红细胞比容/%	35.81 ± 5.05	37.89 ± 6.43	35.99 ± 4.62	0.325
红细胞沉降率/ $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$	16.64 ± 13.43	20.78 ± 15.41	19.31 ± 11.92	0.893
谷丙转氨酶(ALT)/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	14.64 ± 8.05	12.55 ± 4.68	15.64 ± 7.59	0.814
谷草转氨酶(AST)/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	14.91 ± 4.31	13.73 ± 4.81	14.36 ± 6.17	0.210
碱性磷酸酶/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	60.64 ± 12.58	58.36 ± 10.69	65.12 ± 24.26	0.060
白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	33.12 ± 7.13	35.23 ± 4.42	35.15 ± 6.87	0.169
尿素/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	6.34 ± 2.09	7.36 ± 3.09	6.42 ± 3.15	0.562
血清胱抑素 C/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	68.50 ± 24.16	62.05 ± 25.70	68.81 ± 30.73	0.792
24 h 尿蛋白/g	2.11 ± 2.54	1.80 ± 2.61	1.86 ± 2.82	0.061
血清胱抑素 C/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	1.14 ± 0.51	1.06 ± 0.68	1.03 ± 0.65	0.631
补体 C3/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	0.78 ± 0.22	0.78 ± 0.19	0.88 ± 0.27	0.045
补体 C4/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	0.15 ± 0.07	0.15 ± 0.08	0.19 ± 0.16	0.314
C反应蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	3.26 ± 2.31	3.40 ± 2.04	7.61 ± 9.89	0.069

5 有效浓度研究结果

5.1 患者基本资料 根据疗效评价标准,本研究共纳入服药时长超过3个月的59例患者,共计124例次血药浓度监测数据,按疗效评价标准将患者分为有效组(76例次)和无效组(48例次),患者基本信息及用药情况见表5。统计结果显示,TAC的 C_0 和糖皮

质激素日剂量在有效组和无效组间有统计学意义($P < 0.05$),血常规和肝肾功能指标中的红细胞沉降率、谷丙转氨酶、白蛋白以及作为主要疗效诊断指标的24 h尿蛋白含量两组间比较有统计学意义($P < 0.05$),而年龄、性别、体重、TAC日剂量及其他实验室相关指标等两组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 SLE患者接受TAC治疗的基本资料

 $\bar{x} \pm s$

项目	总计($n=124$)	有效组($n=76$)	无效组($n=48$)
年龄/岁	35.46 ± 9.56	37.83 ± 11.08	35.15 ± 8.97
男/ $n(\%)$	18(14.52)	8(10.53)	10(20.83)
女/ $n(\%)$	106(85.48)	68(89.47)	38(79.17)
身高/cm	164.84 ± 5.77	164.13 ± 5.70	165.00 ± 6.02
体重/kg	65.05 ± 11.01	61.73 ± 8.94	66.94 ± 12.09
BMI/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	23.92 ± 3.78	22.93 ± 3.21	24.57 ± 4.09
TAC日剂量/mg	2.00 ± 0.73	1.95 ± 0.79	1.85 ± 0.64
TAC血药浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	2.88 ± 1.77	3.35 ± 1.60	2.00 ± 1.58^b
泼尼松日剂量/mg	20.00 ± 14.38	15.81 ± 13.80	21.90 ± 16.23^a

项目	总计 (n = 124)	有效组 (n = 76)	无效组 (n = 48)
实验室检测指标			
白细胞计数/ $10^9 \cdot L^{-1}$	6.68 ± 3.19	6.68 ± 3.66	6.81 ± 2.68
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	116.81 ± 21.50	119.04 ± 15.67	116.29 ± 21.48
血小板/ $10^9 \cdot L^{-1}$	217.10 ± 67.85	217.21 ± 55.59	221.42 ± 76.57
红细胞比容/%	35.66 ± 6.27	36.52 ± 4.82	35.39 ± 6.43
红细胞沉降率/ $mm \cdot h^{-1}$	22.68 ± 16.71	19.13 ± 14.49	26.38 ± 15.69 ^a
谷丙转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	16.00 ± 8.71	12.50 ± 4.71	18.60 ± 10.91 ^a
谷草转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	16.68 ± 5.71	14.40 ± 4.91	16.23 ± 5.53
谷氨酰转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	36.08 ± 31.8	24.15 ± 14.04	38.52 ± 26.16
碱性磷酸酶/ $U \cdot L^{-1}$	62.04 ± 26.59	58.79 ± 18.98	63.65 ± 28.98
白蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	34.89 ± 7.35	37.12 ± 4.57	30.60 ± 8.21 ^b
肌酐/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	66.13 ± 27.68	59.75 ± 18.90	69.92 ± 39.06
24 h 尿蛋白/g	2.12 ± 3.44	0.51 ± 0.50	4.53 ± 4.52 ^b

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$

5.2 二元 logistic 回归分析结果 通过二元 logistic 回归分析各因素与临床疗效的关系,采用主效应模型考察 TAC 血药浓度、日剂量、性别、年龄及糖皮质激素日剂量等因素与疗效的相关性,最终 logistic 回

归分析结果表明,仅 TAC 的 C_0 对疗效有显著性影响 ($P < 0.001$),其他因素并未显示出对疗效有显著性影响 ($P > 0.05$),见表 6。

表 6 临床疗效相关变量的二元 logistic 回归分析结果

协变量	β	S. E.	Wald χ^2	P 值	OR (95% CI)
TAC C_0 / $ng \cdot mL^{-1}$	0.663	0.169	15.404	<0.001	1.940 (1.393 ~ 2.701)
TAC 日剂量/mg	0.169	0.306	0.306	0.580	1.185 (0.650 ~ 2.158)
性别 ^a	0.904	0.602	2.254	0.133	2.470 (0.759 ~ 8.093)
年龄/岁	0.026	0.023	1.326	0.250	1.027 (0.982 ~ 1.074)
泼尼松日剂量/mg	-0.008	0.010	0.626	0.429	0.992 (0.973 ~ 1.012)

a: 性别为分类变量,其中男性赋值为 1,女性赋值为 2

5.3 ROC 曲线分析结果 根据二元 Logistic 回归分析结果,以 TAC 的 C_0 作为临床疗效的预测因子构建 ROC 曲线,结果见表 7 和图 1。ROC 的 AUC = 0.763 ($P < 0.001$, 95% CI: 0.674 ~ 0.851),对应的截点为 $1.55 ng \cdot mL^{-1}$,提示 TAC 血药浓度治疗 SLE 的有效临界值为 $1.55 ng \cdot mL^{-1}$,当 TAC 的 $C_0 > 1.55 ng \cdot mL^{-1}$ 时,临床疗效阳性概率较高。

表 7 TAC C_0 的 ROC 曲线分析结果

项目	C_0
AUC	0.763
95% CI	0.674 ~ 0.851
P 值	<0.001
截点值/ $ng \cdot mL^{-1}$	1.55
灵敏度	0.921
特异度	0.500

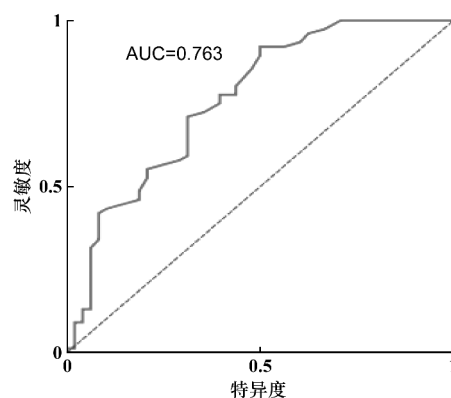


图 1 TAC 血药浓度预测临床疗效的 ROC 曲线图

讨 论

TAC 是一种大环内酯类强效钙调磷酸酶抑制剂,其作用机制与环孢素类似,进入细胞后与细胞内

的 FK506 结合蛋白 12(FKBP12)相结合后,抑制了钙调磷酸酶活性,阻碍白介素-2 释放和 T 淋巴细胞的激活,从而发挥免疫抑制的作用^[9-10],广泛应用于各种类型肾病综合征及各种移植术后的抗排斥治疗,近年来发现其在 SLE 患者中疗效显著,并广泛应用于 SLE 的治疗^[11]。然而 TAC 治疗窗窄、药动学个体差异大,血药浓度易受多种因素影响,疗效和不良反应在不同患者中存在显著个体差异,因此需要常规监测其血药浓度,调整给药方案进行个体化治疗。目前,关于 TAC 血药浓度的影响因素及有效浓度范围研究在肾病综合征患者和移植患者群体中已开展广泛,而在 SLE 患者群体中的研究较少。

本研究结果显示,TAC 血药浓度与患者服药时长之间并无关联,随着用药时间的延长患者服用 TAC 的日剂量增加,这可能是由于随着患者用药时间的增加机体对 TAC 敏感度下降,需要较高的剂量以维持同样的血药浓度,但仍需更多临床研究加以验证。目前国内外关于 TAC 在 SLE 治疗中的推荐浓度尚无统一结论,国际治疗药物监测与临床毒理学协会(IATDMCT)推荐 C_0 在 $4 \sim 7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内进行维持治疗^[12],而本研究患者血药浓度大多维持在 $2 \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,略低于推荐浓度;姚瑶等^[13]的回顾性研究纳入了 93 例服用 TAC 治疗的风湿免疫科患者,其中 70 例患者的血药浓度 $C_0 \leq 5.3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,考虑到种族、环境等因素,此推荐浓度可能并不适合我国患者,最佳的 C_0 应根据病情个体化选择。

较多证据表明 CYP3A5 基因多态性影响 TAC 的血药浓度。已有研究表明携带 CYP3A5 *1/*1 和 CYP3A5 *1/*3 基因的患者与携带 CYP3A5 *3/*3 基因的患者相比,需要 1.5 ~ 2 倍剂量的 TAC 才能达到与携带 CYP3A5 *3/*3 基因患者同样的血药浓度^[14]。本研究结果显示 TAC 日剂量与 C_0 呈正弱相关,并未显示出较强的相关性,考虑到本研究并未对患者进行基因多态性的检测,可能是由于基因多态性的不同所致,但对于服用高剂量 TAC 治疗的患者,仍应关注与药物浓度有关的不良反应。实验室检测指标中只有补体 C3 在不同血药浓度组间存在统计学意义, $C_0 > 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,患者体内补体 C3 含量增加,此变化趋势反映了 TAC 免疫抑制作用;在本研究中未发现其他生化指标在不同血药浓度组间存在差异,而在周艳等^[15]的研究中提示,肝功能指标(谷丙转氨酶和谷草转氨酶)与 TAC 血药浓度呈弱相关,与本研究结论不一致的原因可能是由于

研究对象的年龄及生理病理状态不同所致。由于本研究纳入的 SLE 患者 88.9% 为女性且所有患者均为成人,所以本研究未考察性别和年龄对血药浓度的影响。但朱旭等^[16]研究发现,在服用 TAC 治疗的肾病综合征患者中女性给药剂量显著高于男性,且标准化血药浓度女性显著低于男性,提示性别可能是影响 TAC 血药浓度的一项因素;此外 Wang 等^[17]和周艳等^[15]的研究发现,年龄对儿童患者体内 TAC 的表现清除率(CL/F)有显著影响,患儿的年龄越大,TAC 的标准化血药浓度越高。在临床治疗中还需要考虑到性别和年龄对 TAC 血药浓度的影响。

目前,TAC 在不同疾病中确立了有效治疗浓度范围。临床研究推荐 TAC 治疗器官移植患者的 C_0 维持在 $5 \sim 15 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[18];2012 年版“改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南”根据移植患者的研究数据推荐治疗肾病综合征的有效浓度为 $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[19];但在 SLE 患者中的目标治疗浓度尚存在争议,IATDMCT 给出的推荐 C_0 可能并不适合国内患者,而 2020 版的“中国系统性红斑狼疮诊疗指南”中也未给出 TAC 的推荐治疗浓度。本研究筛选了服药时长超过 3 个月的患者进行有效浓度分析,在 59 例患者中,有效组与无效组间 TAC 的 C_0 差异具有统计学意义,相关性分析及 ROC 曲线结果表明, C_0 与疗效间具有显著相关性($P < 0.001$), $\text{AUC} = 0.763$ ($P < 0.001$)可以对疗效进行评价。最终,本研究确定了 C_0 作为疗效预测因子,当 $C_0 \geq 1.55 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,临床疗效阳性率高,该阈值为 TAC 治疗 SLE 患者的给药及治疗药物监测提供参考。

由于本研究是单中心小样本的回顾性研究,未能阐明遗传及其他因素对血药浓度的具体影响,同时也未分析合并糖皮质激素对 TAC 血药浓度的影响。此外,目前临床应用 TAC 治疗 SLE 患者常以低剂量($0.05 \sim 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)给药,本研究结果显示该剂量下 TAC 血药浓度较低[平均(3.03 ± 2.03) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$],不良反应发生较少,因此未对 TAC 进行有效浓度上限的研究。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2020,59(3):172-185.
- [2] WANG Z, WANG Y, ZHU R, et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a system-

- ic review of observational studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(17): e794.
- [3] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults [J]. *The Lancet*, 2019, 393(10188): 2332 - 2343.
- [4] KIRIAKIDOU M, CHING CL. Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): ITC81 - ITC96.
- [5] LI CJ, LI L. Tacrolimus in preventing transplant rejection in Chinese patients-optimizing use [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 2015(9): 473 - 485.
- [6] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151 - 1159.
- [7] PETRI M, ORBAI AM, ALARCON GS, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677 - 2686.
- [8] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 736 - 745.
- [9] RAUCH MC, SAN MARTIN A, 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.
- [10] WU B, TONG J, RAN Z. Tacrolimus Therapy in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Review [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(1): 24 - 32.
- [11] WATANABE H, YAMANAKA R, SADA KE, *et al.* The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study [J]. *Lupus*, 2016, 25(1): 54 - 60.
- [12] MERCÉ B, TEUN VG, ANDERS Å, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 261 - 307.
- [13] 姚瑶, 束庆, 王红, 等. 他克莫司治疗风湿免疫病患者安全性分析 [J]. *药学与临床研究*, 2018, 26(2): 104 - 106.
- [14] BIRDWELL KA, DECKER B, BARBARINO JM, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1): 19 - 24.
- [15] 周艳, 周波, 吕凤俊, 等. 儿童肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(18): 2299 - 2304.
- [16] 朱旭, 路童, 印紫薇, 等. 肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(18): 1810 - 1812, 1816.
- [17] WANG D, LU J, LI Q, *et al.* Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome and a summary of other pediatric disease models [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 4023 - 4031.
- [18] MAUD B, PATRICK C, MOHAMMED B, *et al.* Safe management of tacrolimus together with posaconazole in lung transplant patients with cystic fibrosis [J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(3): 369 - 399.
- [19] JAI R, DANIEL C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines-application to the individual patient [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 840 - 856.

编辑: 杨青/接受日期: 2022 - 09 - 16