·药物安全与合理应用·

肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素研究

张春燕,黄　琳,任晓蕾,封宇飞
(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

[摘要]　**目的**:对肾病患综合征患者他克莫司(FK506)血药浓度监测结果进行分析,并探讨其影响因素。**方法**:采用回顾性调查方法,查阅我院肾内科口服 FK506 治疗的住院患者病历,记录血药浓度、患者一般资料、用药情况及实验室检测指标,应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行多元线性回归分析。**结果**:66 例使用 FK506 治疗的患者,血药浓度在有效范围内的占 40.91%,低于有效浓度范围的占 54.55%,高于有效浓度范围的占 4.55%。多元线性回归结果显示肾病综合征患者 FK506 剂量校正血药浓度与患者总胆固醇、可升高 FK506 血药浓度的合并用药及肌酸激酶之间存在具有统计学意义的相关性($P<0.01$)。**结论**:肾病综合征患者 FK506 血药浓度个体差异大,总胆固醇、可升高 FK506 血药浓度的药物及肌酸激酶是其血药浓度主要影响因素。

[关键词]　他克莫司;血药浓度;影响因素;肾病综合征
[中图分类号]　R975　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)11－1053－04

Influence factors on blood concentration of tacrolimus in patients with nephritic syndrome

ZHANG Chun-yan, HUANG Lin, REN Xiao-lei, FENG Yu-fei
(*Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing* 100044, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To investigate the influence factors of blood concentration of tacrolimus, and to provide reference for clinical use of tacrolimus (FK506). **Methods**: 66 patients with nephrotic syndrome, who received hospitalized treatment in nephrology department of our hospital were enrolled in this study. The blood concentration of FK506, general data and laboratory testing values and so on, were recorded and analyzed using multiple linear regression method by SPSS 17.0 software. **Results**: Among the 66 patients, 40.91% patients' FK506 concentration fell in the effective range, 54.55% below the effective range, and 4.55% above the effective range. Correlations were found in unit dose of blood concentration for tacrolimus with total cholesterol (CHO) combination with drugs that increase the FK506 blood concentration, and serum creatinine ($P<0.01$). **Conclusion**: The FK506 blood concentration in patients with nephrotic syndrome patients is greatly varied between individuals, and CHO, drugs that increase FK506 concentration and CK are main factors affecting FK506 blood concentration in nephrotic syndrome patients.

[**Key words**]　tacrolimus; blood concentration; influencing factors; nephrotic syndrome

肾病综合征是各种原因引起的肾小球通透性增加而导致大量白蛋白从尿中丢失,出现大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症、水肿等一组临床症候群。糖皮质激素是治疗肾病综合征的一线药物,但对于激素依赖型、激素抵抗型以及频繁复发的肾病综合征患者,需要加用免疫抑制剂治疗[1-2]。

他克莫司(tacrolimus,FK506)作为一种钙调磷酸酶抑制剂,通过与 T 淋巴细胞内特异性 FK506 结

[作者简介]　张春燕,女,副主任药师,研究方向:肾内药物使用、循证药学。E-mail:zhangchy66@163.com。
[通讯作者]　封宇飞,男,硕士,主任药师,研究方向:药物经济学、循证药学。联系电话:(010)88325752,E-mail:fengyufei@126.com。

合蛋白(FKBP)结合,从而抑制 T 细胞活化相关细胞因子的基因转录及其蛋白表达发挥免疫抑制效应;且对 CD4 辅助 T 淋巴细胞的活化与增殖有选择性抑制作用。1990 年 FK506 首次成功应用于肾病综合征的治疗,近年来大多研究表明其在肾病综合征的治疗中是有效的。FK506 治疗窗窄,药动学、药效学个体差异大,因此需要监测血药浓度,治疗肾病综合征的推荐有效浓度为 5 ~ 10 ng·mL^{-1}。目前,对 FK506 在肾病综合征治疗中血药浓度影响因素研究报道很少。因此,本研究旨在通过回顾性分析肾病综合征患者 FK506 血药浓度达标情况,对其影响因素进行探讨,以期为临床肾病综合征的个体化药物治疗提供参考[3-5]。

材料与方法

1 研究对象

回顾性收集 2014 年至今于我院肾内科接受 FK506 治疗,并进行血药浓度监测达稳态的肾病综合征患者共 66 例。

2 试剂与仪器

雅培 i2000 全自动化学发光分析仪(雅培医疗器械贸易有限公司)。

他克莫司检测试剂、标准品、定标液及样本前处理液,均由美国雅培公司提供。

3 血样采集与测定

患者于下次服药前采集静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中。采用化学发光微粒子免疫分析技术,按照试剂盒说明书方法进行样本前处理,将样本 200 μL 转加到离心管中,然后加入全血沉淀剂 200 μL,强力涡旋 5 ~ 10 s,以 1.2 × 10^4 r·min^{-1}离心 4 min,将上清液转移至移植预处理管中,涡旋 5 ~ 10 s,用全自动药物浓度分析系统测定 FK506 全血药物谷浓度。

4 观测指标

采用回顾性研究方法,查阅病历资料,记录患者的一般资料包括性别、年龄、体重和各项实验室检测指标及合并用药情况。

5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示,采用卡方检验及多元线性回归方法(逐步回归法)对数据进行统计学分析。

结 果

1 一般资料及实验室检测指标

66 例服用 FK506 治疗的肾病综合征患者资料见表 1。

表 1 一般资料及实验室检测指标 $\bar{x} \pm s$

项目	数值
C_{FK506}/ng·mL^{-1}	5.34 ± 3.28
C/D_{FK506}/mg·mL^{-1}·d^{-1}	173.65 ± 133.88
性别	男 48,女 18
年龄/岁	40.50 ± 15.30
体重/kg	69.23 ± 22.26
剂量/mg·kg^{-1}·d^{-1}	0.03 ± 0.01
RBC/10^{12}·L^{-1}	3.64 ± 0.81
HCT/%	33.20 ± 7.18
AST/U·L^{-1}	18.55 ± 11.47
ALT/U·L^{-1}	21.59 ± 13.54
CK/U·L^{-1}	85.19 ± 82.15
TP/g·L^{-1}	46.99 ± 11.90
ALB/g·L^{-1}	23.85 ± 7.72
BUN/mmol·L^{-1}	11.91 ± 9.42
SCR/μmol·L^{-1}	175.77 ± 198.09
TCHO/mmol·L^{-1}	6.87 ± 3.76
TG/mmol·L^{-1}	3.22 ± 2.44
eGFR/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	74.68 ± 37.09
PRO/g·24 h^{-1}	8.02 ± 6.53

RBC:红细胞计数,HCT:红细胞比积,AST:谷草转氨酶,ALT:谷丙转氨酶,CK:肌酸激酶,TP:总蛋白,ALB:白蛋白,BUN:尿素,SCR:肌酐,TCHO:总胆固醇,TG:三酰甘油,eGFR:估算肾小球滤过率,PRO:24 h 尿蛋白定量

2 FK506 血药浓度分布情况

根据改善全球肾脏病预后组织(KIDGO)临床实践指南及中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识推荐,FK506 用于肾病治疗有效药物浓度范围为 5 ~ 10 ng·mL^{-1},66 例患者 FK506 血药浓度分布见表 2。

表 2 FK506 血药浓度分布情况

C_{FK506}/ng·mL^{-1}	n(%)
< 5	36(54.55)
5 ~ 10	27(40.91)
> 10	3(4.55)

3 FK506 血药浓度影响因素分析

以 FK506 剂量校正血药浓度为因变量，以性别、年龄、体重、单位体重给药剂量、红细胞计数（RBC）、红细胞比积（HCT）、谷草转氨酶（ALT）、谷丙转氨酶（AST）、肌酐（SCR）等生化指标、24 h 尿蛋白定量（PRO）、合并用药等为自变量，进行多元线性回归分析。通过多元线性回归分析方法对血压进行相关因素分析时，先后将总胆固醇（TCHO），可升高 FK506 血药浓度的合并用药及肌酸激酶（CK）3 个自变量引入方程。此过程共建立了 3 个模型，模型 1 只引入自变量 TCHO，模型 2 引入了自变量 TCHO 及可升高 FK506 血药浓度的合并用药，模型 3 引入了自变量 TCHO、可升高 FK506 血药浓度的合并用药及肌酸激酶。*F* 检验具有显著性差异。因此可以提出结论：FK506 剂量校正血药浓度与 TCHO、可升高 FK506 血药浓度药物及 CK 间存在统计学意义的相关性。多元回归统计学分析方差分析结果见表 3 和表 4。

表 3 多元回归统计学分析方差分析表

模型	变异来源	自由度	离均差平方和	均方	*F* 值	*P* 值
1	回归	1	144 749.54	144 749.54	12.25	0.002
	残差	65	224 501.63	11 815.86		
	总计	66	369 251.17			
2	回归	2	199 666.63	99 833.32	10.60	0.001
	残差	64	169 584.53	9 421.36		
	总计	66	369 251.165			
3	回归	3	241 688.69	80 562.90	10.74	0.000
	残差	63	127 562.47	7 503.68		
	总计	66	369 251.17			

表 4 影响因子值及相关系数

常数项	TCHO	升高 FK506 浓度药物	肌酸激酶	*r* 值
−9.38	15.55	133.691	0.56	0.81
P 值	0.01	0.01	0.03	

讨　论

FK506 是一种大环内酯类新型强效免疫抑制剂，与环孢素 A 属于钙调磷酸酶抑制剂，其药效强度是环孢素 A 的 50 ~ 100 倍，不良反应相对较少，近年来应用于难治性肾病综合征的治疗。然而其治疗窗较窄，药效学及药动学个体差异大，给临床治疗带来困扰，因此需要常规监测其血药浓度。治疗肾病综合征的推荐有效浓度为 5 ~ 10 ng·mL^{-1}，目前国内外已有文献报道肾病综合征患者 FK506 血药浓度情况，但对其血药浓度波动影响因素研究较少且结论不一[6-9]。

本研究结果显示 FK506 血药浓度在有效范围内的占 40.91%，低于有效浓度范围的占 54.55%，高于有效浓度范围的占 4.55%，此结果与文献报道基本一致。宋艳等[2]研究了 165 例肾病综合征患者 FK506 血药浓度分布情况，在有效范围内的占 34.6%，低于有效浓度范围的占 56.4%，高于有效浓度范围的占 9.1%。朱旭等[1]报道了 114 例肾病综合征患者 FK506 血药浓度，在有效范围内的占 48.25%。钱卿等[4]报道了 103 例肾小球疾病患者 FK506 血药浓度，在有效范围内的占 50.7%，低于有效浓度范围的占 40.2%，高于有效浓度范围的占 1.8%。

本研究应用逐步回归法对数据进行多元线性回归分析，相比于其他回归法（如全回归法、向前法、向后法），这种方法的优势是既有引入变量也有剔除变量，原来被剔除的变量后来又可能被引入到回归方程中。这种方法是目前应用较为广泛的一种多元回归方法。方差分析表对每一步进行了方差分析，即每引入一个变量（影响因子）均进行方差分析，均具有显著性差异。

本研究以 FK506 剂量校正血药浓度为因变量，以性别、年龄、体重、单位体重给药剂量、RBC、HCT、ALT、AST、SCR 等生化指标及 PRO、合并用药等为自变量。进行影响因素分析时，引入了 TCHO、可升高 FK506 血药浓度的药物及 CK 3 个自变量后，*F* 检验具有显著性差异。因此，可以得出结论：

FK506 剂量校正血药浓度与 TCHO、可升高 FK506 血药浓度药物及 CK 之间存在统计学意义的相关性。

FK506 与胆固醇互相影响，一方面高脂饮食可降低其吸收速率和程度，从而影响其血药浓度，禁食状态下 FK506 吸收速率及程度最大，因此本药需要固定地伴与不伴食物同服。另外一方面，FK506 可能导致血脂代谢异常，如高胆固醇血症，其可能原因是 FK506 能与低密度脂蛋白受体结合，改变总胆固醇合成的反馈机制，导致低密度脂蛋白清除减少，出现血脂紊乱[10]。

研究结果显示升高 FK506 血药浓度的药物是影响其血药浓度的一个非常重要的因素。该研究中升高 FK506 血药浓度的药物主要是五酯胶囊，五酯胶囊为华中五味子提取物，是强效细胞色素 P450(CYP)3A 抑制剂，通过抑制 FK506 代谢而升高其血药浓度。五酯胶囊可显著升高 FK506 血药浓度，这与文献报道一致。该研究中合用降低 FK506 血药浓度的药物主要有泼尼松和甲泼尼龙，回归结果显示这 2 种药物对 FK506 血药浓度影响不具有统计学意义[11-12]。

CK 是影响 FK506 血药浓度的另一个因素，FK506 可导致肌肉骨骼系统不良反应，比如肌无力、肌痛及横纹肌溶解等，严重时可造成肌酸激酶异常。该研究显示，肌酸激酶也会影响 FK506 血药浓度，临床用药中应予以关注。

总之，FK506 血药浓度个体性差异大，影响因素复杂[13]。本研究分析显示，TCHO、可升高其血药浓度药物（五酯胶囊）及 CK 是其血药浓度的主要影响因素，在治疗过程中应结合患者疗效及不良反应，及时调整治疗方案，实现个体化治疗。

[参 考 文 献]

[1] 朱旭，路童，印紫薇，等. 肾病综合症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)：1810-1816.

[2] 宋艳，成璐，贾森鑫，等. 肾病综合症患者他克莫司血药浓度监测的回顾性分析与评价[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(7)：654-658.

[3] 何艳玲，莫小兰，吴端仪，等. 肾病综合症患儿他克莫司血药浓度影响因素分析[J]. 今日药学，2016，26(1)：46-50.

[4] 钱卿，韩睿，胡楠，等. 他克莫司治疗肾小球疾病的血药浓度监测及疗效影响因素分析[J]. 药学与临床研究，2017，25(5)：435-438.

[5] 王琳娜. 他克莫司不同血药浓度对肾病综合症治疗效果的影响[J]. 北方药学，2019，16(4)：142-143.

[6] 郭景鸽. 他克莫司治疗成人激素抵抗型肾病综合征血药浓度与临床效果及不良反应的相关性分析[J]. 中国药物与临床，2019，19(5)：773-775.

[7] 凌静，蒋艳，邹素兰，等. 肾病综合征患者他克莫司的群体药动学研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(24)：79-84.

[8] 金萍，李燕. 肾病综合症治疗药物的研究进展[J]. 国外医学泌尿系统分册，2001，21(4)：145-147.

[9] 王化英，周广宇，王艺璇，等. 他克莫司治疗难治性肾病综合征的新进展[J]. 中华肾病研究电子杂志，2018，7(4)：186-189.

[10] 张建荣，王利新，王志伟，等. 肝移植术后他克莫司血药浓度与血糖、血脂的相关关系探讨[J]. 宁夏医学杂志，2007，29(12)：1099-1100.

[11] 米丽，李敬超，陆嘉君，等. 五酯胶囊对他克莫司在肝移植患者体内的药代动力学的影响[J]. 海军医学杂志，2020，41(3)：299-302.

[12] 陈万杰，张琳. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司全血浓度及维持剂量影响的 Meta 分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2018，18(104)：1-3.

[13] 许建文，黄品芳，韩文迪，等. CYP3A5＊3 基因多态性与他克莫司血药浓度及临床疗效的相关性研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(18)：64-68.

编辑：王宇梅/接受日期：2020-02-15