

五酯胶囊对肾病综合征患者他克莫司血药浓度及临床疗效影响的文献分析

张春燕,任晓蕾,张晓红

(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

[摘要] **目的:**分析五酯胶囊对他克莫司血药浓度及临床疗效的影响。**方法:**检索万方数据库、知网、维普中文数据库,收集五酯胶囊影响肾病综合征患者他克莫司血药浓度及临床疗效的相关研究,纳入符合标准的文献,提取有效数据,采用 SPSS 27.0 统计学软件进行分析,探索五酯胶囊对肾病综合征患者他克莫司血药浓度、临床疗效及安全性影响。**结果:**共纳入 4 篇文献,统计学分析结果显示五酯胶囊能提高他克莫司血药浓度及标准化血药浓度,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合用药组 24 h 尿蛋白定量低于单独用药组,血浆白蛋白水平高于单独用药组。**结论:**五酯胶囊可显著提高肾病综合征患者他克莫司血药浓度及临床疗效。

[关键词] 五酯胶囊;他克莫司;血药浓度;肾病综合征;临床疗效

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1128-04

The effect of Wuzhi capsules on blood concentration and clinical efficacy of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome: a literature analysis

ZHANG Chun-yan, REN Xiao-lei, ZHANG Xiao-hong

(Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the effect of Wuzhi capsule on tacrolimus concentration and clinical efficacy. **Methods:** The Chinese databases of Wanfang, CNKI and Weipu were searched to collect the relevant studies on the effect of Wuzhi capsule on the plasma concentration and clinical efficacy of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome. The literatures that met the standards were included, and the effective data were extracted. SPSS 27.0 statistical software was applied for analysis. **Results:** A total of 4 studies were included, and the statistical analysis results showed that Wuzhi capsule improved the plasma concentration of tacrolimus and standardized plasma concentration, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 24-hour urine protein level in drug combination group was lower than that in single drug group, and the plasma albumin level was higher. **Conclusion:** Wuzhi capsule can significantly improve the plasma concentration of tacrolimus and clinical efficacy in patients with nephrotic syndrome.

[Key words] Wuzhi capsule; tacrolimus; blood concentration; nephrotic syndrome; clinical efficacy

他克莫司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 结合蛋白(FK506-binding proteins,FKBP)结合,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。近年来,他克莫司用于原发性或继发性肾小球疾病的免疫抑制治疗,如膜性肾病、局灶性节段性肾小球硬化症、系膜增生性肾小球肾炎及狼疮性肾炎等,均取得了较为肯定的临床疗效^[1-2]。但因他克莫司治疗窗窄、个体差异大及长期用药的经济问题等使

[作者简介] 张春燕,女,硕士,主要从事临床药学、药动学等研究。

E-mail: zhangchy66@163.com.

[通讯作者] 张晓红,女,博士,主任医师,主要从事医院药学、药事管理等研究。E-mail: zhangxiaohong@pkuph.edu.cn.

其临床应用受到了一定限制^[3-5]。他克莫司主要代谢酶之一细胞色素 P450 3A5 (cytochrome P450 3A5, CYP3A5) 活性降低会减少他克莫司从体内代谢, 升高其血药浓度。五酯胶囊是由中药五味子果实提取制成的中成药, 其主要成分五味子甲素是一种干细胞损伤抑制剂, 具有明显保肝降酶作用, 同时五味子甲素可以通过抑制肝脏或者小肠 CYP3A5 活性达到提高他克莫司血药浓度的效果^[6-7]。

目前五酯胶囊增加肾移植患者他克莫司血药浓度同时降低患者治疗成本的报道较多, 而关于肾病综合征患者的相关报道较少, 研究涉及样本量较少, 结果尚存在一定争议。本研究在已发表文献的基础上探讨五酯胶囊对他克莫司血药浓度及临床疗效的影响, 为临床合理用药提供参考。

资料与方法

1 资料来源

以“五酯胶囊”、“他克莫司血药浓度”、“肾病综合症”、“疗效”、“不良反应”为主题词检索万方数据库(1985—2021)、知网(1998—2021)、维普中文数据库(1989—2021)中有关五酯胶囊对肾病综合征患者他克莫司血药浓度、临床疗效及不良反应影响的文献资料, 筛选并收集相关报告。

2 纳入与排除标准

纳入标准: ① 病例报道。② 无重要信息(如他克莫司血药浓度、临床疗效)缺失。排除标准: ① 非病例报道。② 重复报道。③ 患者为 18 岁以下的病例报道。

3 文献筛选与数据提取

阅读文献题目及摘要进行文献初步筛选, 剔除所有不符合入选标准的文献, 仔细阅读文献全文进

行二次筛选, 根据制定的纳入排除标准确定最终纳入的文献。对入选文献进行数据提取, 包括年龄、性别、联合用药组与单独用药组他克莫司血药浓度、临床疗效及不良反应发生情况等。

4 给药方案

单独给药组: 他克莫司起始剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, *bid*, 分别在早餐及晚餐前 1 h (间隔 12 h) 空腹服用, 他克莫司达到稳态后监测血药浓度并根据血药浓度调整剂量, 血药浓度维持在 $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

联合给药组: 在单独给药组基础上, 加用五酯胶囊 $2 \text{ 粒} \cdot \text{次}^{-1}$, *tid*。他克莫司达到稳态后监测血药浓度并根据血药浓度调整剂量, 血药浓度维持在 $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

5 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行分析, 计量用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结果

1 纳入文献及纳入患者一般资料

初步检索研究五酯胶囊对他克莫司血药浓度、临床疗效及不良反应影响相关的文献, 经过查重、阅读文献题目及摘要剔除不符合要求的文献、阅读全文剔除不符合纳入标准的文献, 最终共纳入到符合研究标准的文献 4 篇^[8-11], 共计 324 例患者, 其中男性 166 例、女性 158 例, 年龄 (47 ± 11) 岁。

2 两组患者他克莫司剂量及血药浓度

他克莫司达到稳态后, 单独给药组他克莫司每日给药剂量高于联合给药组, 他克莫司血药浓度及剂量标准化血药浓度均显著低于联合给药组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者他克莫司用量及血药浓度比较

组别	例数	药物剂量/ $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	血药浓度/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	标准化血药浓度/ $\text{ng} \cdot \text{kg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$
单独给药组	60	2.37 ± 0.26	3.30 ± 0.40	86.84 ± 10.52
单独给药组	16	3.46 ± 1.52	5.19 ± 1.62	—
单独给药组	50	2.37 ± 0.44	4.62 ± 1.25	130.24 ± 50.04
单独给药组	32	2.67 ± 0.95	4.63 ± 2.50	135.37 ± 95.18
合计	158	2.54 ± 0.70	4.18 ± 1.44	117.48 ± 55.94
联合给药组	60	2.09 ± 0.35	5.60 ± 1.10	169.7 ± 33.33
联合给药组	16	2.39 ± 1.49	6.18 ± 2.08	—
联合给药组	50	2.46 ± 0.40	6.12 ± 2.17	208.67 ± 41.39
联合给药组	40	2.01 ± 0.83	7.23 ± 2.03	308.9 ± 183.31
合计	166	2.21 ± 0.79	6.21 ± 1.84	229.09 ± 90.58

3 两组患者临床疗效比较

评价肾病综合征患者临床疗效的2个主要指标为血浆白蛋白水平及24 h尿蛋白定量水平。两组患者治疗前血浆白蛋白水平、24 h尿蛋白定量水平差别无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者血

浆白蛋白水平显著升高、24 h尿蛋白定量水平显著降低,且联合给药组较单独给药组血浆白蛋白水平、24 h尿蛋白定量差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

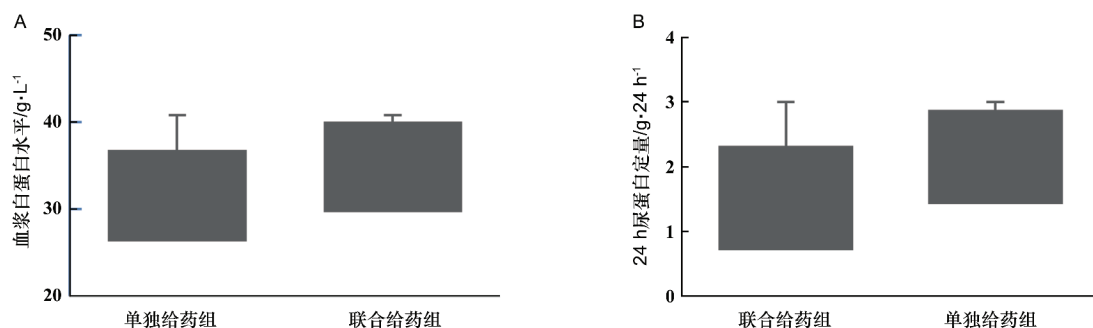


图1 两组患者治疗后血浆白蛋白水平(A)及24 h尿蛋白定量(B)

4 他克莫司不良反应发生情况

有2篇文献报道了不良反应发生情况,他克莫司不良反应表现有感染、胃肠道反应、震颤、血糖升高、肝酶升高、头痛乏力及皮肤瘙痒,具体见图2。文献报道显示,不良反应发生率两组间无统计学差异($P > 0.05$)。

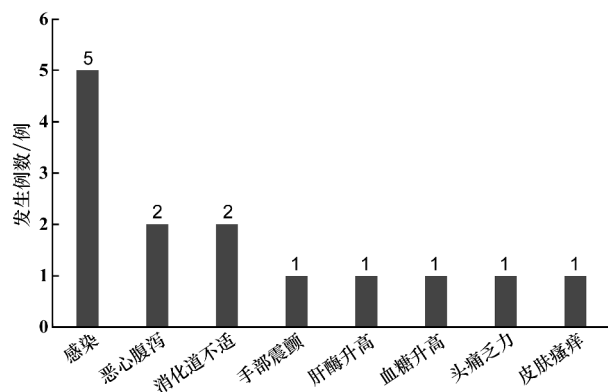


图2 他克莫司不良反应发生情况

讨 论

他克莫司是一种大环内酯类新型强效免疫抑制剂,与环孢素A均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,近年来应用于肾病综合征的治疗^[12]。然而其治疗窗较窄、个体差异大、生物利用度较低、治疗费用较高等给临床治疗带来困扰,需要常规监测其血药浓度,根据改善全球肾脏病预后组织(kidney disease

improving global outcomes, KDIGO)临床实践指南,他克莫司用于肾病综合征治疗有效浓度范围为5~10 ng·mL⁻¹。临床治疗中经常存在一些患者给药剂量较高时血药浓度仍不能达标或不能承受较高药物费用的情况。五酯胶囊中的有效成分五味子甲素可通过抑制CYP3A5的活性延缓他克莫司的代谢,增加他克莫司血药浓度。目前此类研究在肾移植患者中较多,在肾病综合征患者中较少,本研究在已发表文献的基础上进行了探讨,结果表明他克莫司达到稳态后,单独给药组他克莫司每日给药剂比联合给药组高14.93%,他克莫司血药浓度较联合给药组低32.69%,剂量标准化血药浓度较联合给药组低50.25%。由此可见五酯胶囊可显著提高肾病综合征患者他克莫司血药浓度,减少患者经济负担。

该研究显示五酯胶囊联合他克莫司给药可显著升高肾病综合征患者血浆白蛋白水平,显著降低其24 h尿蛋白定量,临床疗效更佳。朱可庆等^[8]及吴淑芳等^[9]研究均显示单独用药组与联合给药组治疗前24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白定量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。联合给药组治疗1,2,3,4个月24 h尿蛋白定量显著低于单独给药组,血浆白蛋白定量显著高于单独给药组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)^[8-11]。

该研究显示,他克莫司不良反应表现有感染、胃肠道反应、震颤、血糖升高、肝酶升高、头痛乏力及皮肤瘙痒,不良反应发生率低,安全性较高,耐受性较好。发生的不良反应中感染最多,占不良反应总数

的 35.71%,这可能与原发疾病具有一定的相关性。肾病综合征患者血浆白蛋白水平降低,存在一定程度营养不良,同时可能存在免疫功能紊乱,另外肾病综合征患者多需要应用糖皮质激素进行治疗,这些因素都会导致肾病综合征患者容易合并感染,也可能是导致使用他克莫司的患者感染不良反应发生较多的原因。

本研究具有一定的局限性。首先,符合要求的文献数量偏少,其次有一篇文章没有给出他克莫司标准化血药浓度数值。未来需要开展更多的临床研究来进一步验证该研究结论。在目前的文献基础上,该研究结论具有一定的临床指导意义。

总之,五酯胶囊能提高肾病综合征患者他克莫司血药浓度,降低他克莫司使用剂量,一定程度上减少患者经济负担,提高临床疗效,同时并未增加不良反应。因此可以在肾病综合征患者中联合使用五酯胶囊及他克莫司,定期监测他克莫司血药浓度及时调整药物剂量。

[参 考 文 献]

- [1] YUAN H, LIU N, SUN GD, *et al.* Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(5-6): 259-266.
- [2] HASAN A, FALKAI P, WOBROCK T, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the

acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(5): 318-378.

- [3] HESSELINK DA, VAN SCHAIK RHN, VAN DER HEIDEN IP, *et al.* Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(3): 245-254.
- [4] RENDERS L, FRISMAN M, UFER M, *et al.* CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(2): 228-234.
- [5] FREDERICKS S, MORETON M, REBOUX S, *et al.* Multidrug resistance gene-1 (MDR-1) haplotypes have a minor influence on tacrolimus dose requirements[J]. *Transplantation*, 2006, 82(5): 705-708.
- [6] 胡建敏, 陈桦, 李民, 等. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司全血浓度的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(5): 887-890.
- [7] CHIU PY, MAK DHF, POON MKT, *et al.* Role of cytochrome P-450 in schisandrin B-induced antioxidant and heat shock responses in mouse liver[J]. *Life Sci*, 2005, 77(23): 2887-2895.
- [8] 朱可庆, 王莹, 葛国军, 等. 五酯胶囊对难治性肾病综合征患者他克莫司血药浓度及肝肾功能的影响[J]. *中国医药*, 2020, 15(5): 726-729.
- [9] 吴淑芳, 林丹华, 徐海山. 五酯胶囊联合他克莫司对特发性膜性肾病的疗效分析[J]. *莆田学院学报*, 2020, 27(2): 48-52.
- [10] 廖明昊, 朱旭, 王鸣璐, 等. 五酯胶囊提高他克莫司血药浓度的耐受性研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(8): 812-815.
- [11] 赵春荣. 五酯软胶囊对肾病综合征患者体内他克莫司血药浓度的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2020, 21(2): 251-252.
- [12] 刘艳玲, 赵巍, 王晶, 等. 他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对T淋巴细胞亚群影响研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(9): 1084-1088.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-10-10