

# 五酯胶囊对肾移植患者他克莫司血药浓度的影响

吴雪<sup>1\*</sup>, 蔡林<sup>1</sup>, 石姗平<sup>1</sup>, 龚敏<sup>1</sup>, 徐伟佳<sup>1</sup>, 孔晓龙<sup>2#</sup> (1. 解放军第181医院药剂科, 广西桂林 541002; 2. 广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R283.65; R699.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4095-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.22

**摘要** 目的: 探讨五酯胶囊对肾移植患者他克莫司(FK506)血药浓度的影响。方法: 对实施同种异体肾移植并予以FK506为基础的免疫抑制治疗的患者进行回顾性分析。采用微粒子酶免疫法(MEIA)监测患者服用五酯胶囊前后FK506的血药浓度, 记录FK506的给药剂量, 观察肾移植术后免疫抑制的疗效、用药后的不良反应, 以及用药对肾移植患者血常规的影响。结果: 五酯胶囊用药前、后FK506的血药浓度比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。五酯胶囊服用剂量增大1倍后, FK506血药浓度增加的幅度大于60%, 平均为87.28%, 增加幅度存在个体差异, 且增加值与五酯胶囊给药剂量呈正相关。患者服用五酯胶囊后未出现急性排斥反应和严重肝功能损害, 血常规与用药前比较差异无统计学意义。结论: 为防止器官移植后的排斥反应, 肾移植患者在同时应用FK506和五酯胶囊时, 应考虑五酯胶囊对FK506血药浓度的影响。

**关键词** 他克莫司; 五酯胶囊; 血药浓度; 微粒子酶免疫法; 肾移植

## Effects of Wuzhi Capsules on Blood Concentration of Tacrolimus in Renal Transplantation Recipients

WU Xue<sup>1</sup>, CAI Lin<sup>1</sup>, SHI Shan-ping<sup>1</sup>, GONG Min<sup>1</sup>, XU Wei-jia<sup>1</sup>, KONG Xiao-long<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, No. 181 Hospital of PLA, Guangxi Guilin 541002, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the effects of Wuzhi capsules on blood concentration of tacrolimus (FK506) in renal transplantation recipients. **METHODS:** The allograft renal graft recipients who were treated with FK506 were analyzed retrospectively. The blood concentrations of FK506 in the patients were monitored by MEIA method before and after medication. Drug dosage of FK506 was recorded and therapeutic efficacy of immunosuppression, ADR, the effects of medication on blood routine were observed. **RESULTS:** There was statistical significance in blood concentration of FK506 before and after medication ( $P < 0.05$ ). The blood concentration of FK506 increased by over 60% after dosage of Wuzhi capsules doubled, by 87.28% in average, and the drug showed great individual difference in growth rate. There was positive correlation between the increase of blood concentration of FK506 and the dosage of Wuzhi capsules. No acute reject reaction and severe hepatic function injury was found after medication; there was no statistical significance in blood routine before and after medication. **CONCLUSIONS:** To prevent the rejection reaction after transplant operation, effects of Wuzhi capsule on blood concentration of FK506 Should be considered when renal transplantation patients received FK506 and Wuzhi capsules.

**KEY WORDS** Tacrolimus; Wuzhi capsules; Blood concentration; MEIA; Renal transplant

肾移植是终末期肾病最理想的治疗方法, 为了减少术后急性排斥反应的发生机会, 提高肾移植患者近期和远期存活率, 术后应常规使用免疫抑制剂。他克莫司(Tacrolimus, 又名FK506)是一种从链霉菌发酵物中提取的大环内酯类抗生素, 主要通过抑制白介素2(IL-2)的释放而全面抑制T淋巴细胞, 具有强大的免疫抑制作用。其排斥作用是环孢素(CsA)的10~100倍, 肝毒性较环孢素小, 特别在环孢素效果不佳或治疗耐受时可取代环孢素使用<sup>[1]</sup>。在目前的肾移植患者中, 有大于50%的人使用他克莫司。

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0773-2080694。  
E-mail: snow26w@hotmail.com

# 通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 药物传递系统构建与评价。电话: 0771-5358014。E-mail: kx1192@163.com

他克莫司治疗窗窄、生物利用度个体差异大, 并可与多种需经肝脏代谢的药物发生相互作用, 任何影响药物肠道吸收及CYP3A酶代谢的药物均能影响他克莫司的血药浓度<sup>[2-3]</sup>。因此, 研究联用药物对他克莫司血药浓度的影响, 确定合理的个体化给药方案, 确保他克莫司血药浓度在相应治疗窗范围内, 对肾移植术后的治疗十分重要。

肾移植术后患者服用药物种类多, 且多在肝脏中代谢, 药物性肝损害发生率相对较高, 常需护肝治疗。笔者通过对他克莫司联用保肝药物五酯胶囊前、后血药浓度的监测分析, 探讨五酯胶囊对肾移植患者他克莫司血药浓度的影响, 旨在为临床提供合理用药依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

采用回顾性分析,从2007—2010年在解放军第181医院(以下简称“我院”)首次肾移植手术(同种异体肾移植手术)的患者中选择受试对象,患者均接受他克莫司+增殖抑制药物(吗替麦考酚酯或咪唑立宾)+激素(强的松或甲基强的松龙)三联免疫治疗方案。临床指标:年龄>18岁;肝功能实验室检查正常;乙肝两对半(-),丙肝抗体(-)。一共选取42例,其中男性29例,女性13例;年龄18~62岁,平均年龄(42±10.63)岁;体质量45~89 kg,平均体质量(64±9.46)kg。

## 1.2 免疫抑制治疗方案

同种异体肾移植术中静脉滴注甲基强的松龙1 000 mg,术后第1天使用甲基强的松龙500 mg,每日1次;吗替麦考酚酯分散片(商品名:骁悉)500 mg,每日2次;强的松30 mg,每日1次。术后24 h开始进行以他克莫司为基础的免疫治疗,初始服用剂量为每天0.10~0.15 mg/kg,分2次口服。根据谷值血药浓度结果调整他克莫司的用量,并逐渐减少激素的用量。如出现排斥反应,则用甲基强的松龙500 mg/d冲击治疗,如效果不佳,则用鼠单克隆抗体-CD<sub>3</sub>(OKT3)5 mg/d×5 d治疗。

密切观察临床治疗效果,根据患者临床情况和本单位用药经验进行调整。维持他克莫司血药浓度在术后1个月内为8~14 μg/L,2~6个月内为4~12 μg/L,6个月以上为4~10 μg/L。对于需保肝治疗的患者,给予五酯胶囊(四川禾正制药有限责任公司,规格:每粒含五味子素11.25 mg),每次1粒,每日3次。

## 1.3 血样采集

所有患者均定期检测他克莫司血药浓度。对于服用五酯胶囊的患者,在五酯胶囊服用前1天、后3天、停用1周后测定他克莫司血药浓度。采血时间为晨起服药前,取静脉血1 ml,置含乙二胺四乙酸(EDTA)的真空采血管内,当日测定。如药物调整较大或病情变化需要,酌情增加检测次数。

## 1.4 血药浓度检测方法

1.4.1 仪器与试剂 Viva-E型临床生化分析仪、他克莫司单克隆抗体试剂盒(美国德灵公司);KR25i型高速离心机(美国热电公司)。

1.4.2 测定方法 应用微粒子酶免疫法测定。样品预处理:精确吸取150 μl样品置离心管中,加入150 μl蛋白沉淀剂混旋1 min,以离心半径为8 cm、1 000 r/min离心10 min,取上清液180 μl进行测定。该方法的标准曲线范围为0~30 μg/L,最低检测质量浓度为1 μg/L。采用Mode I(0 μg/L)对标准曲线进行校正,测定值的批间和批内变异系数<5%。样品测定时随机加入不同质量浓度的全血他克莫司质控品<sup>[4-5]</sup>。

## 1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 17.0统计软件包进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 五酯胶囊对他克莫司血药浓度的影响

42例患者中,有5例在三联免疫治疗方案保持不变的同时使用了保肝药物五酯胶囊。分别测定患者服用五酯胶囊前1

天、后3天的他克莫司血药浓度。其中,有2例患者服用五酯胶囊(每次1粒,每日3次)3日后改为每次2粒,每日3次,服用3日后再次检测他克莫司血药浓度。患者服用五酯胶囊前、后他克莫司的血药浓度见表1。

表1 患者服用五酯胶囊前后他克莫司的血药浓度

Tab 1 Blood concentration of FK506 before or after administration of Wuzhi capsules

序号	术后时间	五酯胶囊 给药剂量	五酯胶囊用药前		五酯胶囊用药后	
			他克莫司给 药剂量,mg	他克莫司血 药浓度,μg/L	他克莫司给 药剂量,mg	他克莫司血 药浓度,μg/L
1	1月内	1粒,3次/日	7.5	3.40	7.5	7.80
2	1月内	1粒,3次/日	7.0	3.10	7.0	5.20
3	2~3个月	1粒,3次/日	7.0	3.90	7.0	7.30
4	2~3个月	2粒,3次/日	7.0	5.50	7.0	10.20
5	2~3个月	1粒,3次/日	5.0	3.60	5.0	11.00
6	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	3.20	4.5	3.90
7	4~6个月	2粒,3次/日	4.5	5.20	4.5	7.90
$\bar{x} \pm s$			3.99±0.97		7.61±2.51	

### 2.2 五酯胶囊对他克莫司血药浓度的影响(扩大试验)

考虑样本数有限(只有5例),为进一步扩大临床资料,笔者从我院2007—2010年病例中搜索到肾移植术后同时服用他克莫司与五酯胶囊的患者27例进行进一步分析。其中,男性15例,女性12例;年龄19~64岁,平均年龄(40.5±11.02)岁;体质量47~80 kg,平均体质量(51.3±10.56)kg。27例患者服用五酯胶囊前、后他克莫司的血药浓度见表2。

### 2.3 五酯胶囊给药剂量与他克莫司血药浓度的关系

对患者服用不同剂量五酯胶囊后的他克莫司血药浓度进行比较,发现五酯胶囊服用剂量增大1倍后,他克莫司血药浓度增加的幅度大于60%,最高为102.56%,存在个体差异。五酯胶囊给药剂量与他克莫司血药浓度的关系见表3。

### 2.4 不良反应

27例患者在服用五酯胶囊后未出现急性排斥反应,未出现严重肝功能损害。不同时期监测的血常规值差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

比较加服五酯胶囊前和服用后第3、7、14天及1月后的移植肾功能常规复查结果(包括肌酐、血清胱抑素),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

影响他克莫司血药浓度的因素很多,包括患者的饮食、给药方案、药物之间的相互作用等,从而导致他克莫司血药浓度升高或下降、药效增强或减弱,甚至引起不良反应。他克莫司在肝脏内通过CYP3A5同功酶代谢,是CYP1A和CYP3A的强效抑制剂,其他酶诱导剂和抑制剂也可影响他克莫司的血药浓度<sup>[6]</sup>。

五酯胶囊由木兰科植物五味子果实中提取的木脂素衍生物制成,药理及临床结果表明,其有效成分在改善心肌营养、治疗肝功能异常、镇静抗失眠、抗氧化、抗肿瘤等领域得到广泛应用。研究发现,五味子素对肝细胞有一定保护作用,能加速肝组织再生,促进肝细胞蛋白质的合成,使线粒体恢复和增加、相应的酶活性增高,从而使肝细胞得以恢复和再生,进而

表2 27例患者服用五酯胶囊前后他克莫司的血药浓度

Tab 2 Blood concentration of FK506 in 27 patients before and after administration of Wuzhi capsules

序号	术后时间	五酯胶囊给药剂量	五酯胶囊用药前		五酯胶囊用药后	
			他克莫司给药剂量,mg	他克莫司血药浓度,μg/L	他克莫司给药剂量,mg	他克莫司血药浓度,μg/L
1	1月内	1粒,3次/日	7.5	3.40	7.5	7.80
2	1月内	1粒,3次/日	7.0	3.90	7.0	7.40
3	1月内	1粒,3次/日	7.0	4.30	7.0	6.20
4	1月内	1粒,3次/日	7.0	3.10	7.0	5.20
5	1月内	1粒,3次/日	6.5	5.50	6.5	10.20
6	1月内	1粒,3次/日	7.0	3.90	7.0	7.30
7	1月内	1粒,3次/日	7.0	2.90	7.0	4.80
8	1月内	1粒,3次/日	7.0	4.80	7.0	7.70
9	2~3个月	1粒,3次/日	5.0	3.10	5.0	7.50
10	2~3个月	1粒,3次/日	4.0	4.20	4.0	7.90
11	2~3个月	1粒,3次/日	5.0	3.60	5.0	11.00
12	2~3个月	1粒,3次/日	5.5	4.10	5.5	7.50
13	2~3个月	1粒,3次/日	5.0	3.90	5.0	7.20
14	2~3个月	1粒,3次/日	5.0	4.50	5.0	9.70
15	2~3个月	1粒,3次/日	7.0	3.90	7.0	5.30
16	2~3个月	1粒,3次/日	7.0	5.50	7.0	10.20
17	4~6个月	1粒,3次/日	5.0	4.80	5.0	9.00
18	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	4.10	4.5	6.00
19	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	4.10	4.5	10.50
20	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	3.20	4.5	3.90
21	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	3.90	4.5	7.90
22	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	4.80	4.5	7.60
23	4~6个月	1粒,3次/日	4.5	4.50	4.5	9.90
24	6个月~1年	1粒,3次/日	4.0	4.70	4.0	9.50
25	6个月~1年	1粒,3次/日	3.0	3.90	3.0	8.90
26	3年	1粒,3次/日	1.5	4.20	1.5	10.20
27	3年	1粒,3次/日	1.0	4.60	1.0	8.50
$\bar{x} \pm s$				4.08±0.63		7.97±1.83

表3 五酯胶囊给药剂量与他克莫司血药浓度的关系

Tab 3 Relationship of the dosage of Wuzhi capsule with blood concentration of FK506

序号	五酯胶囊用药前他克莫司的血药浓度,μg/L	五酯胶囊用药后他克莫司的血药浓度,μg/L		同比增加百分比,%	平均增加百分比,%
		1粒,3次/日	2粒,3次/日		
1	3.9	5.3	10.3	94.34	
2	3.2	3.9	7.9	102.56	
3	3.1	5.2	10.2	96.15	87.28
4	2.9	4.8	8.0	66.67	
5	4.1	6.0	10.6	76.67	

发挥降酶保肝作用<sup>[1]</sup>。五酯胶囊中五味子对肝药酶CYP3A具有强大抑制作用,服用五酯胶囊后会引他克莫司药动学的改变,使其总清除率下降、血药浓度升高。

本回顾性研究结果表明,五酯胶囊能明显增加肾移植患

者他克莫司的血药浓度,用药前、后他克莫司血药浓度值比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。27例患者中,他克莫司血药浓度值最高增加205.55%,最低增加21.88%,升高幅度存在个体差异。增大五酯胶囊给药剂量,他克莫司血药浓度同比增加最大为102.56%,最小为66.67%,可见他克莫司血药浓度升高与五酯胶囊给药剂量相关,且存在个体差异。有文献<sup>[9]</sup>报道五酯胶囊提高他克莫司血药浓度的幅度可能与五酯胶囊剂量呈正相关,故可进一步扩大移植术后同服五酯胶囊的样本数进行研究。

肾移植术后患者服用药物种类多,药物性肝损害发生率相对较高,临床在他克莫司剂量超过或接近安全剂量上限但血药浓度值偏低的情况下,可加用保肝药物五酯胶囊,通过调整五酯胶囊剂量使他克莫司达到适宜的血药浓度,在降低他克莫司对肝功能损害的同时,防止器官移植后的排斥反应。这样既可保护移植肾的功能,又能改善肝功能,减少肾移植患者他克莫司的用量,进一步保证用药安全性,且能减轻患者经济负担。

### 参考文献

- [1] 苏泽轩,于立新,黄杰夫.现代移植学[M].北京:人民卫生出版社,1998:117.
- [2] Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, et al. Mechanism of clinically relevant drug interactions associated with Tacrolimus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(11):813.
- [3] IWASKI K. Metabolism of Tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2007, 22(5):328.
- [4] 谢诚,钱美英,缪丽燕.环孢素A和他克莫司血药浓度监测的质控评价与分析[J]. *中国药房*, 2008, 19(32): 2 508.
- [5] 谭钧,杜熙,顾健,等.微粒子酶免分析法测定他克莫司血药浓度的质量评价及质控规则设计[J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(15):1 188.
- [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):889.
- [7] 傅尚希,王立明,朱有华,等.五酯胶囊对肾移植受者他克莫司血药浓度的影响[J]. *药学服务与研究*, 2009, 9(4): 275.
- [8] 辛华雯,李馨,吴笑春,等.肾移植患者全血他克莫司浓度监测结果分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2008, 17(1):19.

(收稿日期:2012-11-02 修回日期:2013-05-07)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅