

CYP3A5*3 基因多态性对稳定期肾移植受者他克莫司血药浓度及肾功能的影响^Δ

卫泽武^{1*}, 王学彬^{1#}, 张文文¹, 杨云云¹, 高丽红¹, 马多玲¹, 肖成武², 王卓¹, 高申¹(1.上海长海医院药学部, 上海 200433; 2.上海长海医院泌尿外科, 上海 200433)

中图分类号 R969.3; R699.2; R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0183-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.10

摘要 目的:探讨细胞色素P₄₅₀(CYP)3A5*3(rs776746)基因多态性对稳定期肾移植受者他克莫司(TAC)血药浓度和肾功能的影响。方法:选择1995年3月—2014年12月于我院行肾移植术并于术后接受以TAC为基础的三联抗排斥方案(TAC+麦考酚钠+醋酸泼尼松)治疗且行定期门诊随访的稳定期肾移植受者98例,收集其2016年1—12月的随访信息。采用化学发光微粒子免疫分析法检测肾移植受者的TAC血药谷浓度,并计算经体质量和日剂量校正的标准化血药浓度(C/D)值;采用干化学法检测血肌酐(Scr)水平;采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法、直接测序法检测CYP3A5*3基因分型。采用Kruskal Wallis H检验或Mann-Whitney U检验分析CYP3A5*3基因多态性与TAC的C/D值、Scr水平的相关性。结果:98例肾移植受者中,CYP3A5*3 *1/*1(AA)、*1/*3(AG)、*3/*3(GG)型分别有9、37、52例,各基因型频率分别为9.18%、37.76%、53.06%,均符合Hardy-Weinberg遗传平衡($P>0.05$)。不同基因型受者TAC血药谷浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TAC剂量和C/D值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,CYP3A5*3 *3/*3型受者TAC剂量显著低于*1/*3、*1/*1型受者,且*1/*3型受者显著低于*1/*1型受者;*3/*3型受者TAC的C/D值显著高于*1/*3、*1/*1型受者,且*1/*3型受者显著高于*1/*1型受者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同基因型受者Scr水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:CYP3A5*3基因多态性对我国稳定期肾移植受者TAC的血药浓度有显著影响,*3等位基因携带者TAC的C/D值更高,且每日所需的TAC剂量更低;但CYP3A5*3基因多态性可能与其Scr水平无关。

关键词 CYP3A5*3基因;基因多态性;他克莫司;稳定期;肾移植;血药浓度;肾功能

Influence of CYP3A5*3 Genetic Polymorphism on Blood Concentration of Tacrolimus and Renal Function in Renal Transplant Recipients during the Stable Period

WEI Zewu¹, WANG Xuebin¹, ZHANG Wenwen¹, YANG Yunyun¹, GAO Lihong¹, MA Duoling¹, XIAO Chengwu², WANG Zhuo¹, GAO Shen¹(1.Dept. of Pharmacy, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of Urinary Surgery, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the influence of CYP3A5*3(rs776746) genetic polymorphism on blood concentration of tacrolimus (TAC) and renal function in renal transplant recipients during the stable period. **METHODS:** A total of 98 renal transplant recipients during the stable period receiving TAC-based triple anti-rejection scheme (TAC + sodium mycophenol + prednisone acetate) after surgery and regular follow-up were selected from our hospital during Jan. 1995-Dec. 2014. The follow-up information during Jan.-Dec. 2016 was also collected. Trough concentration of TAC in renal transplant recipients was determined by chemiluminescence microparticle immuno assay. Standard blood concentration (C/D) was calculated after corrected with body weight and daily dose. Scr level was detected with dry chemistry method. CYP3A5*3 genotype was detected by PCR-RFLP and direct sequencing. The relationship of CYP3A5*3 genetic polymorphism with TAC C/D value and Scr level was determined by Kruskal Wallis H or Mann-Whitney U assay. **RESULTS:** Among 98 renal transplant recipients, there were 9 cases of CYP3A5*3 *1/*1 (AA) genotype, 37 cases of *1/*3 (AG) genotype and 52 cases of *3/*3 (GG) genotype. The gene frequencies were 9.18%, 37.76%, 53.06%, which were all in line with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). There was no statistical significance in trough concentration of TAC among different genotypes ($P>0.05$). There was statistical significance in TAC dose and C/D value among different genotypes ($P>0.05$). TAC dose of CYP3A5*3 *3/*3 genotype recipients was significantly lower than those of *1/*3 and *1/*1 genotype recipients; that of *1/*3 genotype recipients was significantly lower than that of *1/*1 genotype recipients. C/D value of *3/*3 genotype recipients was significantly higher than those of *1/*3 and *1/*1 genotype recipients; that of *1/*3 genotype recipients was significantly higher than that of *1/*1 genotype recipients, with statistical significance ($P<0.05$).

Δ 基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目 (No.沪卫计科教[2016]41号-2016ZB0303-01)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:021-31162335。E-mail: wzw3401@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学、治疗药物监测、药物基因组学。电话:021-31162331。E-mail:binxuewang@126.com

There was no statistical significance in Scr levels among different genotypes ($P>0.05$). CONCLUSIONS: *CYP3A5**3 genetic polymorphism significantly influences blood concentration of TAC in renal transplant recipients during the stable period, and *3 allele carriers have higher C/D values and need smaller TAC daily dose. *CYP3A5**3 genetic polymorphism may be not associated with Scr level.

KEYWORDS *CYP3A5**3 gene; Genetic polymorphism; Tacrolimus; Stable period; Renal transplantation; Plasma concentration; Renal function

他克莫司(Tacrolimus, TAC)属钙调磷酸酶抑制剂(Calcineurin inhibitor, CNI),是肾移植受者术后所用免疫抑制剂联合给药方案中的基础药物^[1]。由于TAC治疗窗窄、药动学个体差异大,故稳定期肾移植受者必须定期随访,且TAC用药剂量必须根据治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)结果不断调整,使其血药浓度维持在治疗窗内^[2]。TAC药动学个体差异主要受细胞色素P₄₅₀(Cytochrome P₄₅₀, CYP)同工酶CYP3A5酶活性的影响,而该酶活性很大程度上取决于*CYP3A5**3单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP),即其第3内含子6986A>G(rs776746)碱基突变导致第109位提前出现终止密码子,进而翻译出无功能的CYP3A5蛋白,使得纯合子携带者(*3/*3,非表达者)的酶活性低于*1/*3和*1/*1携带者(表达者)^[3]。*CYP3A5**3的SNP对我国肾移植受者TAC代谢的影响是明确的,即为达到相同水平的TAC靶浓度,肾移植受者携带*CYP3A5**1等位基因(AA和AG型,即*1/*1和*1/*3型)比*CYP3A5**3纯合子(GG型,即*3/*3型)需要更高的TAC日剂量^[4-5]。此外,肾移植受者需定期随访并监测血肌酐(Serum creatinine, Scr)水平,以评估其移植肾的功能^[6]。肾功能的稳定对于移植肾受者的长期生存至关重要^[7]。近期研究发现,*CYP3A5**3的SNP对稳定期肾移植受者肾功能的影响尚存在争议^[8-9]。本研究以我国稳定期肾移植受者为对象,初步探讨其*CYP3A5**3(rs776746)基因多态性对TAC标准化血药浓度(Dose adjusted blood concentration, C/D)及Scr水平的影响,分析*CYP3A5**3基因多态性与稳定期肾移植受者TAC给药方案和肾功能的相关性,以期为临床个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过后,选择1995年3月1日—2014年12月31日在我院接受肾移植手术,且行长期门诊随访的稳定期肾移植受者。

纳入标准:(1)肾移植受者术后使用以TAC为基础的三联抗排斥方案;(2)肾移植术后时间超过12个月(稳定期);(3)年龄>18岁;(4)肝功能正常;(5)未联合使用CYP3A酶抑制剂或诱导剂。排除标准:(1)二次移植的肾移植受者;(2)使用环孢素的肾移植受者。

本研究共纳入稳定期肾移植受者98例。其中,男性32例、女性66例,平均年龄(44.36±9.79)岁,平均体重(63.95±10.78)kg,肾移植术后中位时间为49.50(28.75,98.25)个月。所有肾移植受者均知情同意并签

署知情同意书。

1.2 治疗方法及随访

1.2.1 治疗方法 所有肾移植受者术后均接受他克莫司+麦考酚钠+醋酸泼尼松三联抗排斥方案:他克莫司胶囊(商品名:普乐可复,爱尔兰Astellas Pharma Co. Limited,注册证号:H20084386,规格:0.5 mg)每日0.04~0.20 mg/kg,q12 h,于餐前1 h或餐后2~3 h口服;麦考酚钠肠溶片(商品名:米芙,瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号:H20080647,规格:180 mg)每次0.18~0.72 g,q12 h,于餐后0.5 h口服;醋酸泼尼松片(上海上药信谊药厂有限公司,批准文号:国药准字H31020675,规格:5 mg)每日2.5~10.0 mg,qd,于晨起餐后0.5 h口服。

1.2.2 随访 所有肾移植受者术后均至门诊进行定期随访。随访期间,在治疗药物监测室检测TAC血药浓度的同时,由肾移植临床药师提供用药教育和咨询,并收集当天的TAC血药浓度、肝功能(总胆红素、直接胆红素、白蛋白、球蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰基转氨酶)及肾功能(Scr、尿素、血糖、血钾)等资料。本研究纳入所有肾移植受者2016年1月1日—12月31日的随访信息。

1.3 TAC血药谷浓度的检测及C/D值的计算

肾移植受者于门诊随访当日早晨7:00—8:00(服药前0.5 h)在门诊检验科采集外周静脉血1 mL,置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中,并于8:30前送至药学部治疗药物监测室。按照TAC检测试剂盒(美国Abbott公司)说明书对样品进行预处理,预处理后的血浆样品采用Architect i1000SR型全自动免疫分析仪(美国Abbott公司)和化学发光微粒子免疫分析(Chemiluminescence microparticle immuno assay, CMIA)法进行检测^[10],计算其C/D值[(ng·kg)/(mL·mg)],以测得的TAC血药谷浓度(Concentration)除以经体质量校正的TAC日剂量(Dosage)]。

1.4 Scr水平的检测

肾移植受者于门诊随访当日早晨7:00—8:00(服药前0.5 h)在门诊检验科采集外周静脉血1 mL,置于含分离胶、促凝剂的真空采血管中,按照Scr检测试剂盒(美国强生公司)说明书方法操作,采用VITROS 350型全自动干化学分析仪(美国强生公司)和干化学法检测其体内Scr水平。

1.5 *CYP3A5**3基因分型的检测

使用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(Poly-

merase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法和直接测序法检测各肾移植受者的CYP3A5*3基因分型^[11]。

1.5.1 DNA的提取 将留取检测TAC血药谷浓度的剩余全血样本置于EDTA-K₂抗凝管中,于2~4℃冰箱中保存,8h后转移至-20℃冰箱中,冷冻;标本存放时间超过1个月后,再转移至-80℃冰箱中。按血液标本DNA提取试剂盒(大连宝生物工程有限公司)说明书提取DNA。

1.5.2 引物设计 根据CYP3A5*3(rs776746)基因的目标序列和所选择的多态性位点,采用Sequenom MassARRAY Assay Design 3.1软件(美国Sequenom公司),由上海欧易生物有限公司设计、合成多重PCR特异性扩增引物和特异性延伸引物:5'-ACTGCCCTTGACG-ATTTA-3'(正向)、5'-CCAGGAAGCCAGACTTTGA-3'(反向),引物长度为393 bp。

1.5.3 PCR反应体系和扩增条件 反应体系含DNA模板1μL,10×rTaq Buffer 3μL,50×dNTP mix 0.5μL,正、反向引物各0.5μL,Takara rTaq 0.4μL,加入ddH₂O至总体积达40μL。在ABI 9700型PCR仪(美国ABI公司)上进行扩增,扩增条件为:95℃预变性2min,95℃变性20s,55℃退火20s,72℃延伸30s,最后72℃再延伸10min,共35个循环^[11]。

1.5.4 基因分型 使用ABI 3730XL型测序仪(美国ABI公司)和直接测序法进行序列测定,以确定各肾移植受者的CYP3A5*3基因分型^[11]。

1.6 统计学方法

使用SHEsis在线分析软件(<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>)对CYP3A5*3等位基因和基因型频率进行分析,并采用 χ^2 检验进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验(当 $P>0.05$ 时,表明各基因型频率达到遗传平衡)。

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用Shapiro-Wilk法进行正态性检验,采用Levene检验对正态分布的变量进行方差齐性检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)或Student Newman Keuls(SNK)检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用Kruskal Wallis H 检验或Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP3A5*3等位基因和基因型分布

98例肾移植受者中,CYP3A5*3 *1/*1(AA)、*1/*3(AG)、*3/*3(GG)型的频率(例数)分别为9.18%(9例)、37.76%(37例)、53.06%(52例),等位基因*1(A)和*3(G)的频率(例数)分别为28.06%(55例)和71.94%(141例)。CYP3A5*3各基因型频率均符合Hardy-Weinberg遗传平衡($\chi^2=0.412, P=0.521$)。

2.2 CYP3A5*3基因多态性对TAC的C/D值的影响

肾移植受者术后TAC治疗1年以上的靶浓度应为

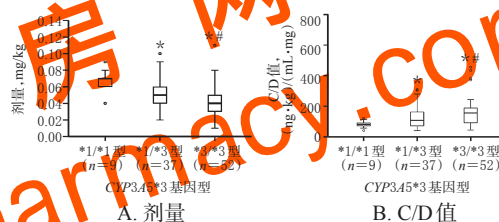
4~8 ng/mL^[4]。对于98例肾移植术后中位时间为49.50个月的稳定期肾移植受者而言,CYP3A5*3各基因型(*1/*1、*1/*3和*3/*3型)受者TAC血药谷浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而各基因型受者TAC剂量和C/D值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 不同CYP3A5*3基因型肾移植受者TAC血药谷浓度、剂量及C/D值比较[M(P25, P75)]

Tab 1 Comparison of trough concentration, dose and C/D value of TAC in renal transplant recipients with different CYP3A5*3 genotypes [M(P25, P75)]

基因型	n	血药谷浓度,ng/mL	剂量,mg/kg	C/D,ng·kg/(mL·mg)
*1/*1型	9	4.60(4.10,5.50)	0.07(0.05,0.08)	81.00(64.44,102.80)
*1/*3型	37	5.40(3.80,6.85)	0.05(0.04,0.06)	108.50(71.20,172.87)
*3/*3型	52	6.30(5.03,7.18)	0.04(0.03,0.05)	156.54(92.09,189.77)
χ^2		5.782	8.471	11.422
P		0.056	0.014	0.003

两两比较结果显示,*3/*3型受者的TAC剂量显著低于*1/*1和*1/*3型受者,且*1/*3型受者显著低于*1/*1型受者,*3/*3型受者的TAC的C/D值显著高于*1/*3、*1/*1型受者,且*1/*3型受者显著高于*1/*1型受者,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见图1。



注:箱图中最上方、最下方的线段以及中间的加粗线段分别表示对应基因型受者TAC剂量或C/D值的最大值、最小值和中位值;箱图中的圆点表示样本数据中的极端值;与*1/*1型受者比较,* $P<0.01$;与*1/*3型受者比较,* $P<0.05$

Note: Boxplot show vertical lines above and below boxes indicate the maximum and minimum values, and thicker lines in the middle of boxes indicate median value of the dose or C/D value of TAC in corresponding genotype. The round points in the box diagram represent the extreme values in the sample data. vs. *1/*1 genotype recipients, * $P<0.05$; vs. *1/*3 genotype recipients, * $P<0.05$

图1 不同CYP3A5*3基因型肾移植受者TAC剂量、C/D值比较[M(P25, P75)]

Fig 1 Comparison of TAC dose and C/D values in renal transplant recipients with different CYP3A5*3 genotypes[M(P25, P75)]

2.3 CYP3A5*3基因多态性对Scr水平的影响

对于肾移植术后中位时间为49.50个月的稳定期肾移植受者而言,CYP3A5*3各基因型(*1/*1、*1/*3和*3/*3)受者的Scr水平[依次为105.00(84.50,120.50)、108.00(83.00,130.50)、101.00(83.50,115.75) $\mu\text{mol/L}$]比较,差异无统计学意义($H=0.940, P=0.625$)。

3 讨论

TAC是肾移植受者免疫抑制剂联合给药方案中的

基础药物,其合理使用对于移植肾的存活和肾移植受者的长期生存具有重要意义^[12]。*CYP3A5*3*在我国肾移植受者中的突变频率为50%~70%,是导致TAC药动学个体差异的主要因素^[4-5]。临床研究与实践证实,肾移植受者应根据*CYP3A5*3*基因型制订TAC给药方案,再依据TDM结果调整TAC给药剂量^[2,13]。

本文针对98例术后中位时间为49.50个月的稳定期肾移植受者进行了研究。结果发现,*CYP3A5*3*的基因突变(G等位基因)频率为71.94%,和文献^[4-5]的结果基本一致,且各基因型达到遗传平衡。Chen P等^[4]对我国194例肾移植受者的研究表明,术后第6个月*CYP3A5*3*各基因型受者均达到了相同的TAC靶浓度,*CYP3A5*3*表达者比*CYP3A5*3*非表达者需要更高的TAC日剂量[0.107(0.089,0.139)mg/kg vs. 0.066(0.048,0.098)mg/kg, $P < 0.01$],但此研究并未探究术后12个月以上的情况。Cheng Y等^[5]针对我国26例肾移植受者的研究表明,术后第6个月达到相同的TAC靶浓度时,*CYP3A5*3*表达者比*CYP3A5*3*非表达者需要更高的TAC日剂量($P < 0.05$);术后第12个月时,*CYP3A5*3*各基因型受者TAC日剂量间的差异并无统计学意义[0.06(0.05,0.08)mg/kg vs. 0.07(0.06,0.08)mg/kg vs. 0.07(0.06,0.07)mg/kg, $P > 0.05$],但此研究纳入的病例较少。本研究以我国肾移植术后时间超过12个月的98例稳定期肾移植受者作为研究对象,研究结果表明,*CYP3A5*3* *1/*1、*1/*3、*3/*3型受者体内TAC均达到了相同的治疗靶浓度($P > 0.05$),且*1/*3和*3/*3型受者的TAC的C/D值均显著高于*1/*1型受者($P < 0.05$)。这提示稳定期肾移植受者若要达到相同的TAC靶浓度,携带*CYP3A5*3*等位基因(*1/*3和*3/*3型)的肾移植受者较*1/*1型受者所需的日剂量更低。本研究也证实了上述结果(见表1、图1A)。*CYP3A5*3*基因型影响肾移植受者TAC代谢差异的分子机制与*CYP3A5*3*基因多态性影响其编码蛋白表达和代谢酶活性的高低有关^[4]:肾移植受者TAC代谢主要受CYP3A5酶的调控,而CYP3A5酶的活性主要受*CYP3A5*3*基因多态性的影响。*CYP3A5*3*(6986A>G)碱基突变可导致翻译出无功能的CYP3A5蛋白,从而导致携带*CYP3A5*3*等位基因的稳定期肾移植受者体内CYP3A5酶的活性低于*1/*1型受者,进而导致该群体TAC的C/D值的个体差异。

然而,*CYP3A5*3*基因突变对稳定期肾移植受者肾功能的影响仍存在争议^[8-9]。目前,肾功能的评价指标包括Scr、肌酐清除率、肾小球滤过率和胱抑素C等;对于稳定期的肾移植受者,主要通过定期门诊随访监测Scr水平进行评价^[15]。Genvigir FD等^[8]针对151例巴西肾移植受者的研究证实,*CYP3A5*3*基因多态性可影响肾移植术后第90天(术后第3个月)的估算肾小球滤过率(Estimated glomerular filtration rate, eGFR),但并未对*CYP3A5*3*基因多态性与术后3个月以上eGFR的相关性进行研究。Flahault A等^[9]针对577例法国肾移植受者

的最新研究证实,*CYP3A5*3*基因多态性并不影响其术后3个月、1年、2年、3年、4年和5年的eGFR。Pallet N等^[16]针对236例法国肾移植受者的研究表明,*CYP3A5*3*基因多态性并不影响肾移植术后5年以上受者的Scr水平。本文对于我国98例稳定期肾移植受者的研究发现,*CYP3A5*3*基因多态性与受者的Scr水平并无相关性($P > 0.05$)。但本研究并未纳入肌酐清除率、肾小球滤过率和胱抑素C等相关参数来综合评价*CYP3A5*3*基因多态性与肾功能的相关性,故仍待后续研究予以完善。

综上所述,*CYP3A5*3*基因多态性对我国稳定期肾移植受者TAC的血药浓度有显著性影响,*3等位基因携带者TAC的C/D值更高,且每日所需的剂量更低;但*CYP3A5*3*基因多态性可能与其Scr水平无关。由于本研究纳入的样本量较小,且肾功能评价指标较少,故尚无法明确*CYP3A5*3*基因多态性是否能影响我国稳定期肾移植受者的肾功能,仍有待扩大样本量、纳入更多的肾功能评价指标进一步确证。

参考文献

- [1] SCALEA JR, LEVI ST, ALLY W, et al. Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(3): 333-342.
- [2] 谢华,王荣,武晓玉,等. 他克莫司血药浓度监测与合理用药分析[J]. *中国药房*, 2013, 24(26): 2427-2429.
- [3] ZALTZMAN AS, GLICK LA, ZALTZMAN JS, et al. The role of *CYP3A5* polymorphism and dose adjustments following conversion of twice-daily to once-daily tacrolimus in renal transplant recipients[J]. *Transplant Res*, 2016. DOI: 10.1186/s13737-016-0031-6.
- [4] CHEN P, LI J, LI J, et al. Dynamic effects of *CYP3A5* polymorphism on dose requirement and trough concentration of tacrolimus in renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(1): 93-97.
- [5] CHENG Y, LI H, MENG Y, et al. Effect of *CYP3A5* polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus and acute rejection in renal transplant recipients: experience at a single centre[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2015. DOI: 10.1111/ijcp.12662.
- [6] PAN P, HU BJ, LI M, et al. A meta-analysis on diagnostic value of serum cystatin C and creatinine for the evaluation of glomerular filtration function in renal transplant patients[J]. *Afr Health Sci*, 2014, 14(4): 1025-1035.
- [7] NETT PC, HEISEY DM, SHAMES BD, et al. Influence of kidney function to the impact of acute rejection on long-term kidney transplant survival[J]. *Transplant Int*, 2005, 18(4): 385-389.
- [8] GENVIGIR FD, SALGADO PC, FELIPE CR, et al. Influence of the *CYP3A4/5* genetic score and *ABCB1* polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(10): 462-472.

替加环素药物利用评估标准的建立及应用^Δ

王媛媛^{1*}, 鲁超^{1#}, 赵大海², 雷婷¹(1.安徽医科大学第二附属医院药剂科, 合肥 230601; 2.安徽医科大学第二附属医院呼吸内科, 合肥 230601)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0187-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.11

摘要 目的:为临床合理应用替加环素提供参考。方法:以替加环素药品说明书为基础,参考相关规范和文献,并通过与临床专家讨论协商,从用药指征、用药过程、用药结果和行政监管4个方面建立替加环素药物利用评估(DUE)标准;同时,采用回顾性调查方法,对我院2015年1月—2016年12月使用替加环素的住院患者病历应用该DUE标准进行评估。结果:共纳入使用替加环素的住院患者病历71份。经评估我院替加环素使用总体基本符合该DUE标准的要求,但尚存在一些不合理情况,包括微生物送检率为81.7%(目标值为90%),给药疗程符合标准率为76.1%(目标值为90%),病历中有会诊记录的患者比例为81.7%(目标值为100%),处方权限符合标准率为85.9%(目标值为100%)。结论:所建立的替加环素DUE标准有较强的可操作性和实用性,可为医师和临床药师开展相关工作提供参考。

关键词 替加环素;药物利用评估;标准;建立;应用;合理用药

Establishment and Application of DUE Criteria for Tigecycline

WANG Yuanyuan¹, LU Chao¹, ZHAO Dahai², LEI Ting¹(1.Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 2.Dept. of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for rational use of tigecycline. **METHODS:** Based on tigecycline instructions, referring to related specifications and literatures, through pharmacy and clinical expert discussion, DUE criteria for tigecycline was established from medication indications, medication process, medication results and administrative supervision. In retrospective study, DUE criteria was used to evaluate medical records of inpatients in our hospital during Jan. 2015-Dec. 2016. **RESULTS:** A total of 71 medical records of inpatients receiving tigecycline were included. The use of tigecycline in our hospital was basically up to DUE criteria. But there still was unreasonable phenomenon, such as microbial inspection rate was 81.7% (aiming at 90%); the rate of medication course meeting the criteria was 76.1% (aiming at 90%); the proportion of patients with consultation records was 81.7% (aiming at 100%); the rate of prescribing authority meeting the criteria was 85.9% (aiming at 100%). **CONCLUSIONS:** The established DUE criteria for tigecycline shows strong operability and practicability, and provide reference for the work development of doctors and clinical pharmacists.

KEYWORDS Tigecycline; DUE; Criteria; Establishment; Application; Rational drug use

[9] FLAHAULT A, ANGLICHEAU D, LORIOT MA, et al. Clinical impact of the CYP3A5 6986A>G allelic variant on kidney transplantation outcomes[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(2): 165-173.

[10] BAZIN C, GUINEDOR A, BARAU C, et al. Evaluation of the Architect tacrolimus assay in kidney, liver, and heart transplant recipients[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(4):997-1002.

[11] 王学彬, 王卓, 高申, 等. CYP3A5和ABCB1多态性对肾移植受者由环孢素转换为他克莫司个体化给药的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(12): 1320-1326.

[12] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医

师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南:2016版[J]. *器官移植*, 2016, 7(5): 1-5.

[13] ZHU L, ZHANG J, SONG H, et al. Relationships of related genetic polymorphisms and individualized medication of tacrolimus in patients with renal transplantation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 19006-19013.

[14] TANG HL, XIE HG, YAO Y, et al. Lower tacrolimus daily dose requirements and acute rejection rates in the CYP3A5 nonexpressers than expressers[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(11):713-720.

[15] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植排斥反应临床诊疗指南:2016版[J]. *器官移植*, 2016, 7(5): 6-12.

[16] PALLET N, ETIENNE I, BUCHLER M, et al. Long-term clinical impact of adaptation of initial tacrolimus dosing to CYP3A5 genotype[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(9): 2670-2675.

Δ 基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(No.皖教秘科[2016]11号-KJ2016A345)

* 副主任药师, 博士研究生。研究方向:临床药学。电话:0551-63869651。E-mail:elementf@sina.com

通信作者:研究员, 副教授。研究方向:临床药学。电话:0551-63869601。E-mail:765385306@qq.com

(收稿日期:2017-03-30 修回日期:2017-11-21)

(编辑:张媛媛)