

# 他克莫司浓度在移植患者全血、血浆与血细胞中的相关性研究<sup>△</sup>

秦伟\*, 王晓雪, 张相林, 陈文倩, 杜雯雯, 张丹, 王晓星, 刘慧芳, 李沐, 李朋梅<sup>#</sup>(中日友好医院药学部治疗药物监测室, 北京 100029)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2105-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.17

**摘要** 目的:研究移植患者全血、血浆与血细胞中他克莫司浓度的相关性,并分析移植类型及年龄对三者间他克莫司浓度相关性的影响,为临床合理用药提供参考。方法:随机选取我院20例移植术后使用他克莫司抗排斥治疗并进行血药浓度监测的患者,根据移植类型分为肾移植组和肺移植组(各10例),根据年龄分为20~40岁组、41~60岁组和61~80岁组(分别有4、9、7例)。收集患者血药浓度监测的残血,采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)检测全血中他克莫司谷浓度,并采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法同时检测血浆及血细胞中他克莫司浓度。应用散点图矩阵和Spearman秩相关性分析全血与血浆、全血与血细胞、血浆与血细胞中他克莫司浓度的相关性,以及移植类型、年龄对三者间他克莫司浓度相关性的影响。结果:全血与血浆中他克莫司浓度相关性( $r=0.623, P<0.01$ )略强于全血与血细胞中他克莫司浓度的相关性( $r=0.591, P<0.01$ ),血浆与血细胞中他克莫司浓度相关性相对较弱( $r=0.497, P<0.05$ )。移植类型、年龄对全血、血浆、血细胞三者间他克莫司浓度相关性均有影响,肾移植组患者全血、血细胞、血浆三者间他克莫司浓度相关性均较弱( $r$ 均 $<0.5$ ),且弱于肺移植组患者;20~40岁组患者全血、血浆、血细胞三者间他克莫司浓度相关性也均较弱( $r$ 均 $<0.3$ ),且均弱于41~60岁组、61~80岁组患者。结论:移植术后患者全血、血浆与血细胞三者间他克莫司浓度的相关性均不强,尤其是肾移植患者和20~40岁年龄段患者,应加强对其排斥反应和不良反应的监测。

**关键词** 他克莫司;肺移植;肾移植;全血;血浆;血细胞;超高效液相色谱-串联质谱法;治疗药物监测

## Correlation of Tacrolimus Concentrations among Transplant Patients' Whole Blood, Plasma and Blood Cells

QIN Wei, WANG Xiaoxue, ZHANG Xianglin, CHEN Wenqian, DU Wenwen, ZHANG Dan, WANG Xiaoxing, LIU Huifang, LI Shu, LI Pengmei (Therapeutic Drug Monitoring Room, Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study the correlation of tacrolimus concentrations among transplant patients' whole blood, plasma and blood cells, analyze the effects of transplant types and ages on their correlation, and to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** Totally 20 patients receiving tacrolimus anti-rejection therapy after transplantation and undergoing therapeutic drug monitoring (TDM) were randomly selected. According to the type of transplantation, they were divided into renal transplantation group and lung transplantation group (10 cases for each group). According to age, they were divided into three groups: 20-40 years old group, 41-60 years old group and 61-80 years old group (4, 9, 7 cases for each group). Their residual blood after TDM was collected. Chemiluminescence microparticle immuno assay (CMIA) was used to detect the concentration of tacrolimus in whole blood. UPLC-MS/MS was used to measure the concentrations of tacrolimus in plasma and blood cells. Pairs plots and Spearman rank correlation analysis were used to analyze the correlation of tacrolimus between whole blood and plasma, between whole blood and blood cells, between plasma and blood cells as well as the effects of transplant types and ages on tacrolimus concentrations among transplant patient's whole blood, plasma and blood cells. **RESULTS:** The correlation of tacrolimus concentrations in whole blood and plasma ( $r=0.623, P<0.01$ ) was slightly stronger than that of whole blood and blood cells ( $r=0.591, P<0.01$ ); while the correlation of tacrolimus concentration in plasma and blood cells was relatively weak ( $r=0.497, P<0.05$ ). Transplant type and age had an effect on the correlation of tacrolimus concentrations among patients' whole blood, plasma, blood cells. The correlation of tacrolimus concentration in whole blood, blood cells and plasma in renal transplantation group was also weak (all  $r<0.5$ ), and was weaker than that in lung transplantation group. The correlation of tacrolimus concentration among whole blood, plasma and blood cells was weak in patients of aged 20-40 years old

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503175);北京市自然科学基金资助项目(No.7192190);北京药学会临床药学研究项目(No.2018-01-13);中日友好医院2019年院级科研基金资助课题(No.2018-2-QN-29)

\* 主管药师,博士。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205563。E-mail:yd06413qw@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205563。E-mail:lipengmei@yeah.net

group (all  $r < 0.3$ ), and was weaker than that of patients of aged 41-60 years old group and 61-80 years old group. CONCLUSION: Post-transplantation patients' tacrolimus concentrations in whole blood, plasma and blood cell have a weak correlation. Rejections and adverse effects should be monitored in these patients, especially those renal transplantation patients or those patients aged 20 to 40.

**KEYWORDS** Tacrolimus; Lung transplantation; Renal transplantation; Whole blood; Plasma; Blood cells; UPLC-MS/MS; Therapeutic drug monitoring

他克莫司是移植术后预防排斥反应的重要药物,但其代谢个体差异性大、药物相互作用较复杂,且治疗窗较窄,用药时需对其血药浓度进行监测。他克莫司在血液中的分布比较复杂,吸收入血后约85%~95%进入红细胞,仅0.5%进入淋巴细胞发挥药理作用<sup>[1]</sup>。血浆中他克莫司含量较低,游离的仅占0.3%~2%,其中约60%与白蛋白、 $\alpha$ -酸性糖蛋白(AGP)结合,另外分别有约30%、8%、1%与高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)结合<sup>[2]</sup>。红细胞中的他克莫司能够进入血浆,同时血浆中的游离他克莫司也能够进入红细胞,2 min内即可达到动态平衡,他克莫司进、出红细胞的速率分别为0.276、1.70 mL/min<sup>[3]</sup>。

由于他克莫司在血液中的分布较复杂,目前临床上主要选择监测全血中他克莫司的谷浓度来预测其药效或毒性浓度<sup>[4]</sup>。在血细胞、血浆蛋白等指标正常的情况下,他克莫司全血谷浓度能够反映其真实药效或不良反应相关浓度。然而,在移植状态下,患者可能会发生贫血<sup>[5]</sup>、低白蛋白血症<sup>[6]</sup>以及术后继发感染等,此时会应用糖皮质激素、大环内酯类抗生素等药物<sup>[7-8]</sup>以及使用体外膜肺氧合(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术<sup>[9-10]</sup>进行治疗。这些因素均会影响他克莫司在血液中的分布,可能会导致他克莫司全血谷浓度无法真实反映其药效或不良反应相关浓度。基于此,本研究随机选取20例本院肾移植或肺移植术后使用他克莫司抗排斥治疗的患者,采用化学发光微粒子免疫分析法检测其全血中他克莫司谷浓度,超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)检测其血浆及血细胞中他克莫司浓度,应用散点图矩阵、Spearman秩相关性分析全血与血浆、全血与血细胞、血浆与血细胞中他克莫司浓度的相关性,并分析移植类型及年龄对3者间相关性的影响,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

随机选择20例我院肺移植、肾移植术后使用他克莫司抗排斥治疗并已进行血药浓度监测的患者,收集谷浓度监测后的残血(用药前0.5 h),同时收集患者基本信息。在20例患者中,肾移植、肺移植患者各10例。年龄分布分别为20~40岁者4例,41~60岁者9例,61~80岁者7例,分别占20%、45%、35%。男性、女性患者分别有19、1例,分别占95%、5%。

### 1.2 患者分组

(1)根据移植类型:将20例患者分为肾移植组和肺移植组,各10例。肺移植组患者以60~80岁为主(占70%),20~40岁、41~60岁患者仅占30%。肾移植组患者较肺移植组年轻,20~40岁、41~60岁患者分别占30%、70%,无61~80岁患者。按移植类型分类的患者基本信息比较见表1。

表1 按移植类型分类的患者基本信息比较

Tab 1 Comparison of general information of patients in different transplant types

肺移植患者 年龄	例数	占比,%	肾移植患者 年龄	例数	占比,%
20~40岁	1	10	20~40岁	3	30
41~60岁	2	20	41~60岁	7	70
61~80岁	7	70	61~80岁	0	0
性别			性别		
男性	10	100	男性	9	90
女性	0	0	女性	1	10

(2)根据年龄分组:根据年龄将20例患者分为20~40岁组、41~60岁组和61~80岁组。20~40岁、41~60岁年龄段主要为肾移植患者(占比分别为75%、77.8%),61~80岁年龄段全部为肺移植患者(100%)。按年龄分类患者的基本信息比较情况见表2。

表2 按年龄分类的患者基本信息比较

Tab 2 Comparison of general information of patients in different age

20~40岁患者 移植类型	例数	占比,%	41~60岁患者 移植类型	例数	占比,%	61~80岁患者 移植类型	例数	占比,%
肺移植	1	25	肺移植	2	22.2	肺移植	7	100
肾移植	3	75	肾移植	7	77.8	肾移植	0	0
性别			性别			性别		
男性	4	100	男性	8	88.9	男性	7	100
女性	0	0	女性	1	11.1	女性	0	0

### 1.3 仪器与试剂

Quattro Premier XE 串联四极杆质谱仪、Acquity Ultra Performance LC 高效液相色谱仪(沃特世科技上海有限公司);ZLS-2 真空离心浓缩仪(湖南赫西仪器装备有限公司);七水合硫酸锌(国药集团化学试剂有限公司,批号:F20080326,纯度: $\geq 99.5\%$ );乙酸铵(批号:160267A)、乙腈(批号:177798)、甲酸(批号:172433)、甲醇(批号:175162)均购自美国 Fisher Chemical 公司;他克莫司-<sup>13</sup>CD<sub>2</sub>(内标,加拿大 Toronto Research Chemicals 公司,批号:F370002,纯度:94.49%);普乐可复测定试剂

盒(化学发光微粒子免疫分析法)(批号:85002M800)、ARCHITECT i1000SR全自动免疫分析仪均购自雅培贸易(上海)有限公司。

#### 1.4 色谱与质谱条件

色谱条件:色谱柱为ACQUITY UPLC®BEH C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相A为2 mmol/L乙酸铵-水(含0.01%甲酸),流动相B为乙腈(含0.01%甲酸),梯度洗脱(0~3 min, 55% A; 3~5 min, 55%→0A; 5~8 min, 0A; 8~8.1 min, 0→55% A; 8.1~10 min, 55% A);流速为0.2 mL/min;柱温为55℃;样品室温度为10℃;进样量为10 μL;分析时间为10 min。

质谱条件:电喷雾离子源(ESI),正离子检测模式,毛细管电压为3.5 kV,锥孔电压为25 V,离子源温度为110℃,脱溶剂温度为350℃,脱溶剂气流速为800 L/h,碰撞能为15 eV。多反应监测扫描方式定量,他克莫司质荷比(*m/z*)821.7→768.4,内标他克莫司-<sup>13</sup>CD<sub>2</sub> *m/z* 824.7→771.4。

#### 1.5 样品前处理及进样分析

取1 mL患者全血样本于1.5 mL离心管中,在4℃下以12 000 r/min离心1 min(排除红细胞破裂样本),采用200 μL量程移液器缓慢吸取上层血浆,在接近细胞与血浆交界面时采用20 μL量程移液器缓慢吸取。在吸取血浆过程中严格避免吸入下层细胞,保证血浆中没有血细胞被吸入。分别准确移取全血、血浆和血细胞样本80 μL于1.5 mL离心管中,加入20 μL他克莫司-<sup>13</sup>CD<sub>2</sub>内标溶液(40 ng/mL),适当混匀。加入七水合硫酸锌溶液(0.4 mol/L)200 μL、乙腈800 μL,涡旋振荡3 min,在4℃下以12 000 r/min离心5 min。将上清液转移至另一离心管中,采用离心浓缩仪在55℃下浓缩1 h,至溶剂全部蒸发。加入初始流动相(*V<sub>A</sub>*:*V<sub>B</sub>*=55:45)80 μL复溶,涡旋振荡3 min,在4℃下以12 000 r/min离心5 min,取上清液按“1.4”项下条件进样分析。

#### 1.6 数据分析

通过SPSS 22.0软件绘制箱图、散点图矩阵,采用Shapiro-Wilk检验分析数据是否服从正态分布,然后采用Spearman秩相关分析方法分析全血与血浆、全血与血细胞、血浆与血细胞中他克莫司浓度的相关性。

## 2 结果

### 2.1 全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度总体分布情况

全血、血细胞、血浆中他克莫司的平均浓度分别为(7.91±2.75)、(15.12±6.23)、(0.19±0.13) μg/mL,变异系数(CV)分别为34.8%、41.2%、68.2%,血浆中他克莫司浓度的变异性最大。Shapiro-Wilk检验结果显示,全血、血细胞中他克莫司浓度服从正态分布(*P*>0.05),血浆中他克莫司浓度不服从正态分布(*P*<0.05)。全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度箱图详见图1。

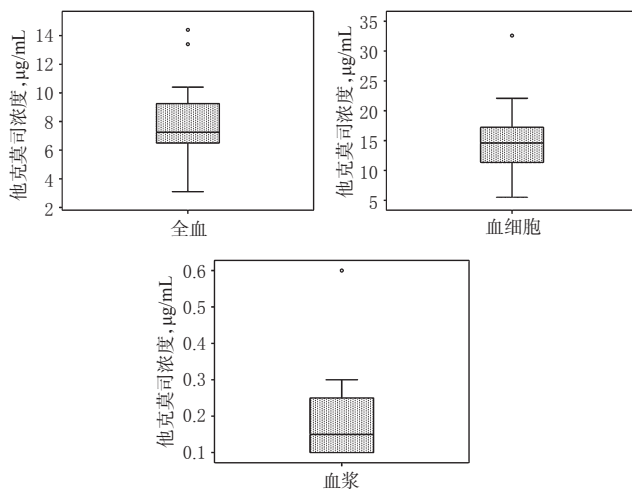


图1 全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度箱图

Fig 1 Box plots of concentrations of tacrolimus in whole blood, blood cells and plasma

### 2.2 全血、血浆与血细胞中他克莫司浓度的总体相关性分析

全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度的散点图矩阵见图2。

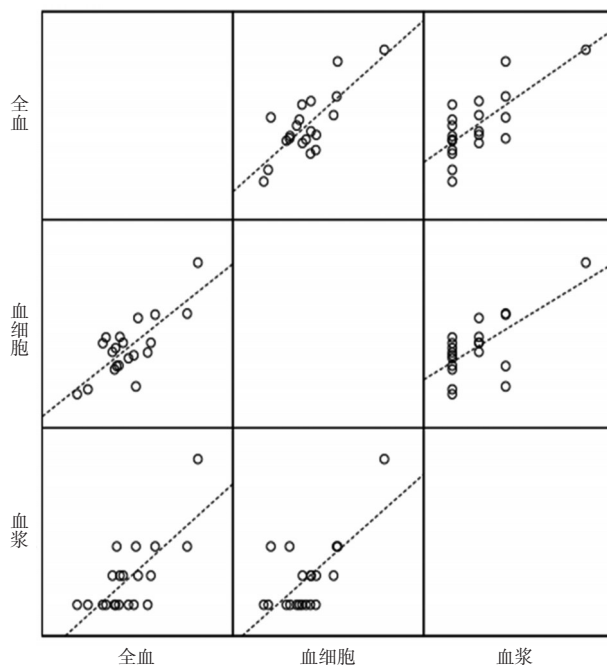


图2 全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度的散点图矩阵

Fig 2 Scatter plots matrix of tacrolimus concentrations in whole blood, blood cells and plasma

散点图矩阵结果显示,全血与血细胞中他克莫司浓度的相关性较全血与血浆、血浆与血细胞中他克莫司浓度的相关性稍强。Spearman秩相关分析结果与散点图略有差异,全血与血浆中他克莫司浓度相关性(*r*=0.623, *P*<0.01)略强于全血与血细胞中他克莫司浓度的相关性(*r*=0.591, *P*<0.01),而血浆与血细胞中他克莫司浓度相关性相对较弱(*r*=0.497, *P*<0.05)。

### 2.3 移植类型对全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度相关性的影响

不同移植类型患者全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度的散点图矩阵见图3。

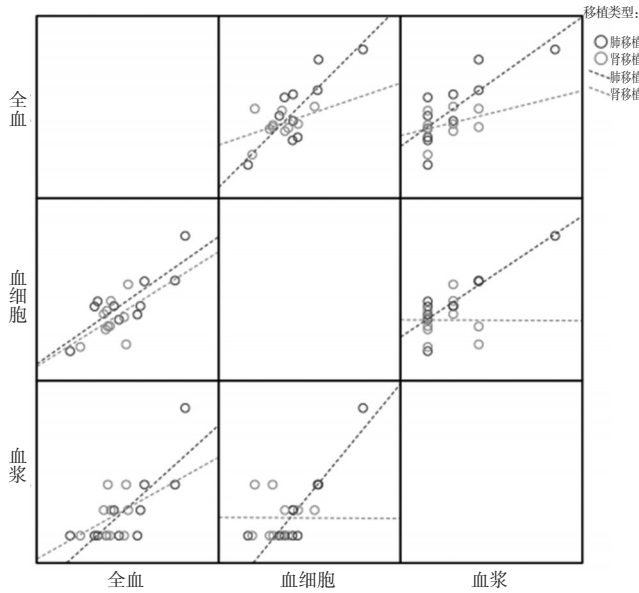


图3 不同移植类型患者全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度的散点图矩阵

Fig 3 Scatter plot matrix of tacrolimus concentrations in while blood, blood cells and plasma of patients with different transplantation types

散点图矩阵结果显示,肺移植组患者全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度相关性均强于肾移植组患者。Spearman秩相关分析结果与散点图一致,肾移植组患者全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度相关性较弱( $r$ 均 $< 0.5$ ),基本认定为无相关性;肺移植组患者全血与血浆中他克莫司浓度相关性( $r=0.840, P<0.01$ )、血浆与血细胞中他克莫司浓度相关性( $r=0.842, P<0.01$ )略强于全血与血细胞他克莫司浓度相关性( $r=0.742, P<0.01$ )。

### 2.4 年龄对全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度相关性的影响

不同年龄段患者全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度的散点图矩阵见图4。

散点图矩阵结果显示,20~40岁组年轻患者全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度的相关性较弱,41~60岁组、61~80岁组患者全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度的相关性稍强。Spearman秩相关分析结果与散点图结果一致,20~40岁组患者全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度相关性均较弱( $r$ 均 $< 0.3$ ),可以认定为无相关性;41~60岁组患者全血与血细胞( $r=0.783, P<0.05$ )、全血与血浆中他克莫司浓度相关性较强( $r=0.814, P<0.01$ ),血细胞与血浆中他克莫司浓度相关性较弱( $r=0.589, P>0.05$ );61~80岁患者血细胞与血浆中他克莫司浓度相关性较强( $r=0.905, P<0.01$ )。

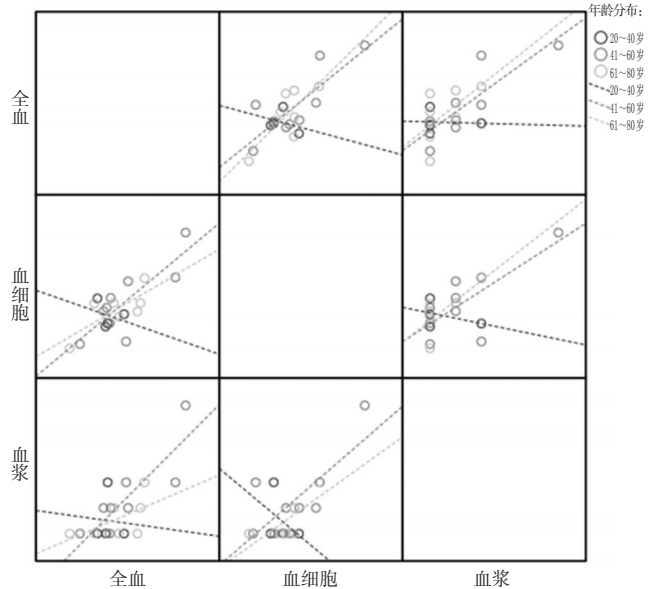


图4 不同年龄段患者全血、血细胞和血浆中他克莫司浓度的散点图矩阵

Fig 4 Scatter plot matrix of tacrolimus concentrations in while blood, blood cells and plasma of patients with different ages

### 3 讨论

他克莫司是钙调神经磷酸酶抑制剂,可抑制T细胞的活化及T辅助细胞依赖性B细胞的增殖,亦可抑制白细胞介素2(IL-2)、IL-3、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )等淋巴因子的生成与IL-2受体的表达。在分子水平上,他克莫司可与细胞内他克莫司结合蛋白12(FKBP-12)结合后特异性和竞争性地结合并抑制钙调神经磷酸酶活性,引起T细胞内钙依赖性信号传导通路抑制,从而阻止一系列淋巴因子的基因转录<sup>[11-13]</sup>。因此,淋巴细胞内他克莫司的浓度才能够真实反映其药效浓度。由于外周血淋巴细胞分离过程较复杂,本研究假设患者移植术后淋巴细胞在全血细胞中的比例未发生变化,将血细胞中他克莫司浓度近似为药效浓度,但并未分析淋巴细胞比例的变化可能对他克莫司药效浓度的影响,关于这方面的内容笔者将在后续研究中进一步考察。

他克莫司在临床使用过程中会导致神经毒性、肾毒性、糖尿病倾向、胃肠道紊乱等不良反应<sup>[14]</sup>,在心脏移植和肺移植术后的前几天,他克莫司可能诱发肾小球入球和出球小动脉收缩,进而导致肾损伤。术后早期出现的肾损伤会造成术后1年慢性肾衰的发生率增加50%,术后5年慢性肾衰的发生率增加70%<sup>[15-16]</sup>。因此,需要监测他克莫司的血药浓度以降低肾损伤的发生率。然而,全血中他克莫司浓度与肾损伤的发生并无确切的相关性,全血浓度在治疗窗范围内仍会发生毒性反应,笔者推测,血浆中他克莫司浓度可能与肾损伤的发生具有更确切的相关性。

UPLC-MS/MS技术已在体内药物分析领域被广泛

应用,其灵敏度高,能够检测出含量较低的药物。UPLC-MS/MS检测血细胞、血浆中他克莫司浓度方法也已成熟,血浆中游离他克莫司浓度检测的定量限能够达到1 pg/mL<sup>[17-18]</sup>,单个核细胞(PBMC)、T CD4<sup>+</sup>细胞、B CD19<sup>+</sup>细胞中他克莫司浓度检测的定量限分别能够达到0.115、0.109、0.150 ng/mL<sup>[19]</sup>。因此,本研究利用UPLC-MS/MS技术检测他克莫司在血细胞及血浆中的浓度能够满足检测需求。笔者前期也对比了采用UPLC-MS/MS与化学发光微粒子免疫分析两种方法检测他克莫司浓度,发现两种方法的检测结果呈线性相关且相关性较强( $r=0.943, P<0.01$ ),可进行结果间的相互转换。

目前,临床上用于分离血浆和血细胞的常规方法是3 000 r/min离心5 min,移液器或吸管吸取上层血浆,下层剩余部分为血细胞。但该方法由于离心转速低,细胞堆积不紧密,在吸取上层血浆时,血浆层与血细胞界面不稳定,下层细胞容易被吸入。本研究增加离心转速、降低离心温度,采取在4℃下以12 000 r/min离心1 min的方法,离心后血细胞堆积较之前稳定,并且没有观察到红细胞破裂(即血浆颜色未变红)。由于界面仍不稳定,所以吸取完血浆后,血细胞上层还会残留少量血浆,并非完全的分,但由于血浆中的他克莫司含量较低,所以忽略了这部分残留对其浓度测定结果的影响。

本研究结果显示,肺移植患者全血、血细胞、血浆中他克莫司的浓度相关性明显强于肾移植患者。由于按照移植类型分类患者的年龄分布并不均匀,肺移植主要为61~80岁患者,肾移植主要为41~60岁患者,无法排除年龄对相关性的影响。笔者单独分析了41~60岁肾移植患者相关性,发现全血与血细胞中他克莫司的浓度相关性( $r=0.536$ )、全血与血浆他克莫司的浓度相关性( $r=0.617$ )、血浆与血细胞他克莫司的浓度相关性( $r=0.193$ )均比41~60岁患者三者间的相关性弱,这提示肺移植患者的数据可能提高了41~60岁患者三者间他克莫司浓度的相关性,表明肺移植患者全血、血浆与血细胞中他克莫司浓度的相关性强于肾移植患者。

按照年龄分组,20~40岁组、41~60岁组均以肾移植患者为主,但41~60岁组患者全血、血细胞、血浆中他克莫司浓度的相关性明显强于20~40岁组,这表明年龄是影响他克莫司浓度相关性的重要因素,20~40岁的年轻移植患者的全血中他克莫司浓度可能更难真实地反映他克莫司的药效和毒性反应。因此,在20~40岁他克莫司使用患者的临床诊疗过程中应加强对排异反应或者肾毒性的监测。61~80岁患者的他克莫司浓度相关性结果比较特殊,全血与血细胞、全血与血浆中他克莫司浓度的相关性不强( $r<0.7$ );而血细胞与血浆中他克莫司浓度的相关性较强( $r=0.905$ ),并且具有极显著性差异,导致这一现象的原因还不明确,有待进一步研究寻找原因。

本研究采用基于真实世界的试验设计,避免研究者主观因素对研究结果的影响。由于性别差异较大,仅1例女性,无法判断性别对他克莫司浓度相关性的影响。因此,还需要扩大研究的样本量和样本类型,在大量试验数据的基础上进行分析,更准确地描述他克莫司浓度在全血、血细胞和血浆三者间的相关性及各因素对其相关性的影响。

综上所述,他克莫司在移植患者全血、血浆、血细胞中浓度的相关性不强,年龄、移植类型是影响其相关性的重要因素,20~40岁患者和肾移植患者全血、血细胞、血浆中他克莫司的相关性较弱,应加强重视。由于本研究的样本量较少,可能无法完全概括患者的整体情况,后续将扩大样本量,进一步研究其他因素对相关性的影响以及血浆、血细胞中他克莫司的浓度与其药效和毒性的相关性,为患者提供更加精准的个体化治疗方案。

### 参考文献

- [1] SIKMA MA, VAN MAARSEVEEN EM, VAN DE GRAAF EA, et al. Pharmacokinetics and toxicity of tacrolimus early after heart and lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(9):2301-2313.
- [2] ZAHIR H, NAND RA, BROWN KF, et al. Validation of methods to study the distribution and protein binding of tacrolimus in human blood[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2001, 46(1):27-35.
- [3] CHOW FS, PIEKOSZEWSKI W, JUSKO WJ. Effect of hematocrit and albumin concentration on hepatic clearance of tacrolimus (FK506) during rabbit liver perfusion[J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(5):610-616.
- [4] 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.
- [5] OTAGIRI M. A molecular functional study on the interactions of drugs with plasma proteins[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2005, 20(5):309-323.
- [6] LÜTHOLD S, BERNEIS K, BADY P, et al. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness[J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(7):573-579.
- [7] ZSILA F. Overlapping ligand specificity of P-glycoprotein and serum alpha(1)-acid glycoprotein: evidences and potential implications[J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(6):563-593.
- [8] ZAHIR H, MCCAUGHAN G, GLEESON M, et al. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(3):298-309.
- [9] SHEKAR K, ROBERTS JA, WELCH S, et al. ASAP ECMO: antibiotic, sedative and analgesic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO[J]. *BMC*

# 104例不同民族肾病综合征患者他克莫司血药浓度的影响因素分析<sup>Δ</sup>

朱丽丽<sup>1,2\*</sup>, 王轶睿<sup>2</sup>, 韩 罡<sup>3</sup>, 陈渤松<sup>2</sup>, 袁 圆<sup>2</sup>, 陈国儒<sup>1,2</sup>, 古丽米热·阿不都热依木<sup>2</sup>, 赵 军<sup>2#</sup>(1.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054; 3.乌鲁木齐市米东区人民医院药剂科, 乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R969.1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2110-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.18

**摘要** 目的:探究不同民族肾病综合征(NS)患者中他克莫司(TAC)血药浓度的影响因素。方法:采用回顾性研究方法,收集2017年12月—2018年11月在新疆医科大学第一附属医院确诊为NS并符合纳入/排除标准的104例患者的临床信息,包括性别、年龄、民族、身高、体质量、实验室相关检测、合并用药及TAC给药剂量等,通过SPSS 22.0软件分析TAC血药浓度的影响因素,以及合用五酯胶囊对TAC稳态血药谷浓度( $c_{\text{min}}^{\text{ss}}$ )和剂量的影响。结果:104例患者,共计394例次TAC血药浓度监测。以TAC标准化血药浓度为终点指标,汉族患者显著低于维吾尔族和哈萨克族患者( $P=0.003$ );合用五酯胶囊患者高于不合用患者( $P=0.056$ );合用钙离子拮抗药患者显著高于不合用患者( $P=0.01$ ),合用质子泵抑制剂患者显著低于不合用患者( $P=0.01$ );红细胞比容正常患者显著低于异常患者( $P=0.001$ ),尿素氮正常患者显著低于异常患者( $P<0.001$ )。合用五酯胶囊患者的TAC剂量显著低于不合用患者( $P=0.001$ ),二者TAC的 $c_{\text{min}}^{\text{ss}}$ 无明显差异( $P=0.29$ )。结论:对于NS患者,在使用TAC时应考虑民族、钙离子拮抗药、质子泵抑制剂、红细胞比容、尿素氮及五酯胶囊对TAC血药浓度的影响。

**关键词** 肾病综合征;他克莫司;民族;血药浓度;影响因素

- Anesthesiol*, 2012, 28(12):29-37.
- [10] VAN SAET A, DE WILDT SN, KNIBBE CA, et al. The effect of adult and pediatric cardiopulmonary bypass on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(4):297-318.
- [11] CLIPSTONE NA, CRABTREE GR. Calcineurin is a key signaling enzyme in T lymphocyte activation and the target of the immunosuppressive drugs cyclosporin A and FK506[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 30(696):20-30.
- [12] YOSHIMURA N, MATSUI S, HAMASHIMA T, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK506, on human lymphocyte responses in vitro. I. Inhibition of expression of alloantigen-activated suppressor cells, as well as induction of alloreactivity[J]. *Transplantation*, 1989, 47(2):351-356.
- [13] YOSHIMURA N, MATSUI S, HAMASHIMA T, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK506, on human lymphocyte responses in vitro. II. Inhibition of the production of IL-2 and gamma-IFN, but not B cell-stimulating factor 2[J]. *Transplantation*, 1989, 47(2):356-359.
- [14] DUMONT FJ. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function[J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7):731-748.
- [15] TEXTOR SC, WIESNER R, WILSON DJ, et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1993, 55(6):1332-1339.
- [16] PARADELA DE LA MORENA M, DE LA TORRE BRAVOS M, PRADO RF, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8):3217-3219.
- [17] BITTERSÖHL H, SCHNIEDEWIND B, CHRISTIANS U, et al. A simple and highly sensitive on-line column extraction liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of protein-unbound tacrolimus in human plasma samples[J]. *J Chromatogr A*, 2018. DOI:10.1016/j.chroma.2018.03.010.
- [18] STIENSTRA NA, SIKMA MA, VAN DAPPEREN AL, et al. Development of a simple and rapid method to measure the free fraction of tacrolimus in plasma using ultrafiltration and LC-MS/MS[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(6):722-727.
- [19] ROMANO P, LUZ FERNANDES M, EBNER P, et al. UPLC-MS/MS assay validation for tacrolimus quantitative determination in peripheral blood T CD4<sup>+</sup> and B CD19<sup>+</sup> lymphocytes[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 15(152):306-314.

Δ 基金项目:国家重点研发计划课题(No.2017YFC0910001)

\* 硕士研究生。研究方向:药动学。E-mail:1820511660@qq.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床精准用药。E-mail:1183888385@qq.com

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-05-16)

(编辑:林 静)