

# CYP3A5 基因多态性及五酯胶囊对肾移植术后早期他克莫司暴露及不良反应的影响<sup>Δ</sup>

向秋林<sup>1,2\*</sup>, 刘玲<sup>3</sup>, 杨忆<sup>1</sup>, 李国兴<sup>1</sup>, 陈松<sup>1,2</sup>, 杨莹莹<sup>1,2</sup>, 余娴<sup>1#</sup>(1. 重庆医科大学附属第二医院 I 期临床试验中心, 重庆 400060; 2. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学附属第二医院泌尿肾病中心, 重庆 400060)

中图分类号 R969.3; R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)14-1765-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.16



**摘要** 目的 探讨 CYP3A5 基因多态性及五酯胶囊(WZ)对肾移植患者术后早期他克莫司暴露及不良反应的影响。方法 选择本院 2021 年 9 月至 2023 年 9 月接受同种异体肾移植术且术后接受他克莫司+霉酚酸类+泼尼松三联免疫治疗的患者 132 例为研究对象, 根据其基因型(CYP3A5\*1 或 CYP3A5\*3/\*3)和是否联用 WZ(联用为“+WZ”, 不联用为“+NO WZ”)将患者分为 4 组。分析 4 组患者在肾移植术后 14 d、1 个月、3 个月的他克莫司血药谷浓度/日剂量( $c_0/D$ )的差异, 比较 4 组患者术后 3 个月内急性排斥反应及他克莫司相关不良反应的发生率。结果 术后 14 d、1 个月、3 个月(CYP3A5\*1+WZ 组患者除外), 无论是否联用 WZ, CYP3A5\*1 基因型患者的  $c_0/D$  均显著低于 CYP3A5\*3/\*3 基因型患者( $P < 0.05$ )。4 组患者术后 3 个月内, 虽急性排斥反应及他克莫司相关不良反应发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但 CYP3A5\*3/\*3+WZ 组高血糖症发生率更高, 达 41.67%。结论 CYP3A5 基因多态性与肾移植患者他克莫司  $c_0/D$  显著相关。在监测他克莫司  $c_0$  的前提下, CYP3A5\*1 基因型患者应在术后尽早联用 WZ 以加快他克莫司达到治疗浓度范围, 而 CYP3A5\*3/\*3 基因型患者由于高血糖症发生风险较高, 不推荐联用 WZ。

**关键词** CYP3A5; 基因多态性; 五酯胶囊; 他克莫司; 肾移植; 不良反应

## Effects of CYP3A5 gene polymorphism and Wuzhi capsule on early postoperative tacrolimus exposure and adverse reactions in renal transplant patients

XIANG Qiulin<sup>1,2</sup>, LIU Ling<sup>3</sup>, YANG Yi<sup>1</sup>, LI Guoxing<sup>1</sup>, CHEN Song<sup>1,2</sup>, YANG Yingying<sup>1,2</sup>, YU Xian<sup>1</sup>(1. Phase I Clinical Trial Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400060, China; 2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Urinary Nephropathy Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400060, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the effects of CYP3A5 gene polymorphism and Wuzhi capsule (WZ) on early postoperative tacrolimus exposure and adverse reactions in renal transplant patients. **METHODS** A total of 132 patients who underwent renal transplantation and received tacrolimus + mycophenolic acids + prednisone after operation in our hospital from September 2021 to September 2023 were selected and divided into four groups according to genotypes (CYP3A5\*1 or CYP3A5\*3/\*3) and with or without WZ (“+WZ” meant drug combination, “+NO WZ” meant without combination). The blood trough concentration/daily dose ( $c_0/D$ ) values of the four groups were analyzed on the 14th day, 1 month and 3 months after renal transplantation. The incidence of acute rejection and the incidence of tacrolimus-related adverse reactions within 3 months after transplantation were compared among 4 groups. **RESULTS** On the 14th day, 1 month and 3 months after surgery (except for the CYP3A5\*1+WZ group),  $c_0/D$  values of CYP3A5\*1 genotype patients were significantly lower than those of CYP3A5\*3/\*3 genotype patients regardless of whether they were treated with WZ additionally ( $P < 0.05$ ). Within 3 months after surgery, although there was no significant difference in the incidence of acute rejection and tacrolimus-related adverse reactions among the four groups ( $P > 0.05$ ), the incidence of hyperglycemia in patients with CYP3A5\*3/\*3 was higher (41.67%). **CONCLUSIONS** CYP3A5 gene polymorphism is significantly related to tacrolimus  $c_0/D$  in kidney transplant patients. Under the premise of  $c_0$  monitoring of tacrolimus, patients with CYP3A5\*1 genotype should be given WZ as soon as possible after surgery to accelerate tacrolimus to

reach the therapeutic concentration range, while CYP3A5\*3/\*3 genotype is not recommended to be given WZ because of the higher risk of hyperglycemia.

**KEYWORDS** CYP3A5; gene polymorphism; Wuzhi capsule; tacrolimus; renal transplantation; adverse reactions

Δ 基金项目 重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”项目

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 2021120873@stu.cqmu.edu.cn

# 通信作者 主任药师, 博士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、药物早期临床研究。电话: 023-62888379。E-mail: 303671@cqmu.edu.cn

他克莫司是一种钙调磷酸酶抑制剂,是肾移植患者抗排斥治疗的一线用药,其免疫抑制强度较环孢素强10~100倍,可显著提高移植物的存活率并减少受者的排斥反应<sup>[1-2]</sup>。但他克莫司治疗窗窄、个体差异大,过高的药物暴露量可能会导致他克莫司相关不良反应的发生(如肾毒性、神经毒性、感染、高血糖症、消化道反应等)<sup>[3]</sup>,而暴露量不足则可能会增加排斥反应的发生风险<sup>[4]</sup>。因此,临床用药时需监测他克莫司的血药谷浓度( $c_0$ )以调整其至目标治疗浓度范围<sup>[5]</sup>。他克莫司经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A 酶代谢,包括 CYP3A4、CYP3A5 等。有研究表明,中国肾移植患者他克莫司的代谢主要受 CYP3A5 基因多态性的影响,相较于非表达型(慢代谢型\*3/\*3),CYP3A5 表达型(包括快代谢型\*1/\*1、中间代谢型\*1/\*3)患者要达到相同的血药浓度需要更高的剂量<sup>[6]</sup>。临床药物基因组学实施联盟也推荐临床应基于 CYP3A5 基因型为肾移植患者制订他克莫司初始治疗方案<sup>[7]</sup>。

五酯胶囊(Wuzhi capsule, WZ)具有降酶、保肝的作用,其有效成分五味子甲素是 CYP3A 酶的底物,其与他克莫司联用可通过竞争性抑制他克莫司的代谢,升高他克莫司的血药浓度<sup>[8]</sup>。考虑到长期使用他克莫司费用昂贵,临床通过对部分患者联用 WZ 以减少他克莫司剂量,减轻患者的经济负担,同时缓解长期使用他克莫司导致的肝功能损伤<sup>[9]</sup>。目前,已有研究考察了 WZ 对不同 CYP3A5 基因型患者他克莫司暴露的影响<sup>[10]</sup>。通常认为,CYP3A5\*1 基因型患者更需要联用 WZ 以加快他克莫司达到目标治疗浓度,并减少他克莫司用量,但临床也存在该基因型患者未联用 WZ 及 CYP3A5\*3/\*3 基因型患者联用 WZ 的情况;也有研究分别考察了 CYP3A5 基因型或 WZ 对他克莫司疗效与不良反应的影响<sup>[11-12]</sup>,但 WZ 是否会对不同 CYP3A5 基因型患者使用他克莫司所致的不良反应造成影响尚不明确。基于此,本研究采用回顾性分析方法,收集在本院接受同种异体肾移植术并使用了 他克莫司 的患者,探讨 CYP3A5 基因多态性及 WZ 对肾移植患者术后早期他克莫司暴露及不良反应的影响,以期为他克莫司的合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 9 月至 2023 年 9 月在本院接受同种异体肾移植术的患者 132 例为研究对象。患者的纳入标准为:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)首次移植;(3)术后接受他克莫司+霉酚酸类+泼尼松三联免疫治疗;(4)规律随访,主要临床资料完整。患者的排除标准为:(1)因各种原因导致中途换用环孢素或西罗莫司;(2)移植前患有糖尿病或肝功能不全;(3)联用了唑类抗真菌药、苯巴比妥等抗

癫痫药或其他明确显著影响他克莫司血药浓度的药物;(4)处于妊娠或哺乳期。收集患者的一般资料,包括患者在肾移植时的人口统计学信息(如年龄、性别、体重、体重指数、供肾来源等)和移植术后服用他克莫司之前及服药期间的实验室检查指标(如天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、尿酸、肌酐、空腹血糖等)。

本研究经本院伦理委员会审核批准,审批号:2023 年伦审(50)号。因本研究仅回顾性收集患者临床资料,未对患者进行干预,所有患者均豁免知情同意。

### 1.2 分组与用药方案

本研究根据患者的 CYP3A5 基因型及是否联用 WZ,将患者分为 CYP3A5 表达型联用 WZ(CYP3A5\*1+WZ)、CYP3A5 表达型未联用 WZ(CYP3A5\*1+NO WZ)、CYP3A5 非表达型联用 WZ(CYP3A5\*3/\*3+WZ)、CYP3A5 非表达型未联用 WZ(CYP3A5\*3/\*3+NO WZ)4 组<sup>[13]</sup>。

三联免疫治疗用药方案为:他克莫司胶囊(安斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字 J20150101、H20150196,规格 0.5 或 1 mg)初始剂量为 0.05~0.15 mg/(kg·d),po,bid,维持剂量根据  $c_0$  调整,调整目标为术后 1 个月内  $c_0$  为 8~12 ng/mL,术后 1~3 个月  $c_0$  为 6~10 ng/mL<sup>[14]</sup>;吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20031240,规格 0.25 g)0.5~1 g,po,bid 或麦考酚钠肠溶片(德国 Novartis Pharma Produktions GmbH,国药准字 HJ20160051,规格 180 mg)360~540 mg,po,bid;醋酸泼尼松片[重庆科瑞制药(集团)有限公司,国药准字 H50020459,规格 5 mg]5~20 mg,po,qd。联用 WZ 的患者在三联免疫治疗的基础上增加 WZ(四川禾正制药有限公司,国药准字 Z10983013,规格为每粒含五味子甲素 11.25 mg)2 粒,po,bid。

### 1.3 患者 CYP3A5 基因型检测

术前 1~2 周抽取肾移植患者静脉血 3 mL 置于乙二胺四乙酸抗凝管中用于 DNA 提取。应用全血基因组 DNA 快速提取试剂盒(离心柱型)提取全血样本中的 DNA。通过 SLAN-96P 全自动医用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)分析系统(上海宏石医疗科技有限公司),采用荧光定量 PCR 法检测患者的 CYP3A5 基因型。

### 1.4 他克莫司血药浓度监测

所有患者在应用他克莫司至少 3 d 后,于早餐前空腹抽取静脉血 5 mL 置于抗凝管中,并于当日送至本院检验科,通过 Syva Viva-ProE 药物浓度检测系统(珠海丽珠试剂股份有限公司),采用酶放大免疫分析技术检测患者的他克莫司  $c_0$ 。所有患者他克莫司  $c_0$  的监测频率为:肾移植术后 1~2 周,每周 2 次;术后 3~4 周,每周 1

次;之后每2周1次<sup>[15]</sup>。根据日剂量( $D$ )计算校正后的他克莫司血药浓度( $c_0/D$ ),单位:(ng/mL)/[mg/(kg·d)]。

### 1.5 观察指标

本研究的主要观察指标为:肾移植术后14 d、1个月、3个月的 $c_0/D$ ,以及术后3个月内急性排斥反应发生率、他克莫司相关不良反应发生率。不良反应包括肾毒性、感染、肝酶升高、高尿酸血症、高血糖症、消化道反应等。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。采用 $\chi^2$ 检验分析各基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验,组间进一步两两比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 患者CYP3A5基因型分布及WZ联用情况

本研究共纳入132例患者,其中CYP3A5\*1/\*1、CYP3A5\*1/\*3、CYP3A5\*3/\*3基因型分别为11、46、75例,基因频率分别为8.33%、34.85%、56.82%,符合Hardy-Weinberg平衡( $P>0.05$ )。不同基因型患者的WZ联用情况见表1。

表1 不同基因型患者的WZ联用情况[例(%)]

基因型	$n$	联用WZ	不联用WZ	$\chi^2$	$P$
CYP3A5*1	57	35(61.40)	22(38.60)	29.119	<0.001
CYP3A5*3	75	12(16.00)	63(84.00)		

### 2.2 4组患者的一般资料比较

4组患者肾移植时的人口统计学信息、移植术后服用他克莫司之前的实验室检查指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表2。

### 2.3 CYP3A5基因多态性与WZ对他克莫司 $c_0/D$ 的影响

对比4组患者在肾移植术后不同时间点他克莫司的 $c_0/D$ ,结果显示,术后14 d、1个月、3个月(CYP3A5\*1+WZ组患者除外),无论是否联用WZ,CYP3A5\*1基因型

患者的 $c_0/D$ 均显著低于CYP3A5\*3/\*3基因型患者( $P<0.05$ )。CYP3A5\*1+WZ组与CYP3A5\*3/\*3+WZ组的 $c_0/D$ 虽然在上述3个时间点均分别高于CYP3A5\*1+NO WZ组与CYP3A5\*3/\*3+NO WZ组,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表3。

### 2.4 CYP3A5基因多态性与WZ对急性排斥反应及他克莫司相关不良反应的影响

4组患者中,CYP3A5\*1基因型患者无论是否联用WZ,其肾移植术后3个月内急性排斥反应发生率均高于CYP3A5\*3/\*3基因型患者,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CYP3A5\*3/\*3+WZ组高血糖症发生率达41.67%,高于其他3组,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。其他他克莫司相关不良反应(包括肾毒性、感染、肝酶升高、高尿酸血症、消化道反应)发生率在4组患者中的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表4。

## 3 讨论

他克莫司主要经CYP3A酶代谢,其中CYP3A5基因多态性可解释40%~50%他克莫司剂量的选择差异<sup>[16]</sup>。有研究报道,CYP3A5表达型患者达到相同血药浓度所需他克莫司的剂量是CYP3A5非表达型患者的1.5~2倍,原因可能是CYP3A5\*1携带者可编码正常的信使核糖核酸(mRNA),进而表达高水平的功能性CYP3A5酶,加快他克莫司的代谢;而CYP3A5\*3/\*3基因型携带者仅编码异常的mRNA,生成非功能性CYP3A5酶,导致他克莫司代谢速率下降<sup>[17]</sup>。WZ的有效成分五味子甲素是CYP3A酶的底物,其对CYP3A酶亲和力较他克莫司更高,二者联用时可竞争CYP3A酶结合位点,使他克莫司代谢减少,提高他克莫司血药浓度<sup>[8]</sup>。本院CYP3A5\*1基因型患者较CYP3A5\*3/\*3基因型患者联用WZ的情况更加常见,与既往研究一致<sup>[10]</sup>。本研究通过分析CYP3A5基因多态性与WZ对他克莫司 $c_0/D$ 的影响,结果发现,CYP3A5\*1基因型患者即使联用WZ,其 $c_0/D$ 也低于CYP3A5\*3/\*3+NO WZ组,表明他克莫司的暴露差异主要受CYP3A5基因多态性的影响,CYP3A5\*1基因型患者在肾移植术后早期更需要联用WZ使他克莫司快速达到目标治疗浓度范围。

表2 4组患者的一般资料比较

项目	CYP3A5*1+WZ组( $n=35$ )	CYP3A5*1+NO WZ组( $n=22$ )	CYP3A5*3/*3+WZ组( $n=12$ )	CYP3A5*3/*3+NO WZ组( $n=63$ )	$F/\chi^2/H$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁	36.97 $\pm$ 12.26	39.77 $\pm$ 14.39	35.58 $\pm$ 8.78	39.56 $\pm$ 11.61	0.662	0.557
性别(男性/女性)/例	23/12	15/7	7/5	40/23	0.379	0.945
体重( $\bar{x} \pm s$ )/kg	56.89 $\pm$ 10.07	59.91 $\pm$ 12.59	62.92 $\pm$ 16.87	60.33 $\pm$ 11.13	2.942	0.401
体重指数( $\bar{x} \pm s$ )/(kg/m <sup>2</sup> )	20.98 $\pm$ 2.55	21.45 $\pm$ 3.09	22.96 $\pm$ 5.39	21.77 $\pm$ 4.08	3.421	0.331
供肾来源(尸体/活体)/例	23/12	16/6	11/1	51/12	4.671	0.198
天冬氨酸转氨酶[M( $P_{25}, P_{75}$ )]/(U/L)	16.00(11.00, 23.00)	12.50(9.75, 19.25)	17.00(11.00, 20.00)	16.00(12.00, 21.00)	2.648	0.449
丙氨酸转氨酶[M( $P_{25}, P_{75}$ )]/(U/L)	15.00(10.00, 17.00)	12.00(9.00, 18.75)	16.00(9.25, 18.75)	15.00(9.00, 20.00)	0.709	0.871
尿酸( $\bar{x} \pm s$ )/( $\mu$ mol/L)	357.13 $\pm$ 80.56	358.73 $\pm$ 113.34	361.01 $\pm$ 102.12	373.51 $\pm$ 113.95	0.234	0.872
肌酐[M( $P_{25}, P_{75}$ )]/( $\mu$ mol/L)	676.45(481.55, 875.13)	725.45(523.43, 903.43)	778.10(423.40, 1 090.53)	751.15(520.70, 1 005.10)	1.074	0.783
空腹血糖[M( $P_{25}, P_{75}$ )]/(mmol/L)	7.17(5.87, 8.54)	7.64(6.57, 10.79)	7.36(6.86, 8.58)	8.03(6.66, 9.24)	3.778	0.286

表3 4组患者在不同时间点的他克莫司  $c_0/D$  比较 { $M(P_{25}, P_{75}), (ng/mL)/[mg/(kg \cdot d)]$ }

术后时间	CYP3A5*1+ WZ组(n=35)	CYP3A5*1+ NO WZ组(n=22)	CYP3A5*3/*3+ WZ组(n=12)	CYP3A5*3/*3+ NO WZ组(n=63)	$F_{多组间}$	$P_{多组间}$
14d	92.66(63.39, 111.27) <sup>a</sup>	82.50(47.90, 123.67) <sup>a</sup>	135.99(93.12, 194.40)	115.22(88.99, 155.51)	4.141	0.009
1个月	82.90(62.00, 100.08) <sup>a</sup>	66.00(43.50, 93.52) <sup>a</sup>	131.40(98.64, 176.78)	116.20(74.60, 157.90)	7.322	<0.001
3个月	80.64(55.80, 100.80)	51.85(34.48, 94.45) <sup>a</sup>	126.95(82.40, 179.80)	95.88(77.43, 153.80)	4.594	0.006

a: 与CYP3A5\*3/\*3+NO WZ组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与CYP3A5\*3/\*3+WZ组比较,  $P < 0.05$ 。

表4 4组患者术后3个月内急性排斥反应及他克莫司相关不良反应发生情况比较[例(%)]

项目	CYP3A5*1+ WZ组(n=35)	CYP3A5*1+ NO WZ组(n=22)	CYP3A5*3/*3+ WZ组(n=12)	CYP3A5*3/*3+ NO WZ组(n=63)	$\chi^2_{多组间}$	$P_{多组间}$
急性排斥反应	3(8.57)	4(18.18)	0(0)	3(4.76)	4.273	0.191
肾毒性	7(20.00)	4(18.18)	3(25.00)	13(20.63)	0.400	0.962
感染	19(54.29)	7(31.82)	7(58.33)	25(39.68)	4.306	0.236
肝酶升高	5(14.29)	3(13.64)	2(16.67)	10(15.87)	0.271	1.000
高尿酸血症	12(34.29)	5(22.73)	4(33.33)	20(31.75)	0.972	0.835
高血糖症	7(20.00)	5(22.73)	5(41.67)	21(33.33)	3.308	0.357
消化道反应	26(74.29)	14(63.64)	10(83.33)	40(63.49)	2.572	0.482

既往研究对WZ在不同CYP3A5基因型患者使用他克莫司的增效作用结论不一。杨燕等<sup>[10]</sup>与李嘉丽等<sup>[18]</sup>研究发现,相较于CYP3A5\*3/\*3基因型患者,WZ对CYP3A5\*1基因型患者他克莫司的增效作用更加显著,而冯珂等<sup>[19]</sup>的研究结果则相反。本研究结果显示,在术后3个月内,WZ对CYP3A5\*1与CYP3A5\*3/\*3基因型患者的增效作用均不明显。由于本研究仅分析了肾移植术后早期患者的他克莫司  $c_0/D$  值,WZ对不同CYP3A5基因型患者他克莫司的增效作用还需进一步收集长期随访数据进行探索。

当他克莫司暴露量过低时,急性排斥反应发生的风险增加。李新长等<sup>[20]</sup>研究报告,受CYP3A5基因多态性影响,CYP3A5\*1/\*1基因型患者在肾移植后3个月内急性排斥反应发生率明显高于另外两种基因型患者,但该研究仅考虑了基因型,并未纳入WZ的影响。本研究结果发现,无论是否联用WZ,CYP3A5\*1基因型患者急性排斥反应发生率均高于CYP3A5\*3/\*3基因型患者,且在CYP3A5\*1+NO WZ组达到18.18%,这可能是由于CYP3A5\*1基因型患者他克莫司代谢速率较快,且缺少WZ与其竞争CYP3A酶,导致他克莫司暴露量不足。另外,有研究报告,CYP3A5\*3/\*3基因型患者更可能发生高血糖症<sup>[21]</sup>,但该研究同样未考虑WZ的用药情况。本研究结果显示,联用WZ对CYP3A5\*3/\*3基因型患者他克莫司的  $c_0/D$  增效作用有限,且CYP3A5\*3/\*3+WZ组高血糖症发生率较其他3组更高(41.67%),提示WZ可能会增加CYP3A5\*3/\*3基因型患者发生高血糖症的风险,故CYP3A5\*3/\*3基因型患者联用WZ获益并不大于风险,不推荐该基因型患者联用WZ。在肾毒性、感染、肝酶升高、高尿酸血症、消化道反应方面,各组间的差异均无统计学意义。

由于本研究样本量有限,且仅收集了肾移植术后3个月内的急性排斥反应与他克莫司相关不良反应,因此,WZ对不同CYP3A5基因型患者的长期有效性与安全性影响还有待评估。同时,本研究为回顾性研究,样本量较少,CYP3A5基因多态性与WZ对他克莫司暴露与不良反应的影响还需更大样本的前瞻性随机对照研究进一步证明。

综上所述,CYP3A5基因多态性与肾移植术后患者他克莫司的  $c_0/D$  显著相关。临床在对此类患者联用WZ时应考虑患者的CYP3A5基因型:对CYP3A5\*1基因型患者,为加快他克莫司达到目标治疗浓度,应在监测  $c_0$  的前提下尽早联用WZ;对CYP3A5\*3/\*3基因型患者,因存在较高的高血糖症风险,不推荐联用WZ。

### 参考文献

- [1] VINCENTI F, JENSIK S C, FILO R S, et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years[J]. *Transplantation*, 2002, 73(5): 775-782.
- [2] EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25): 2562-2575.
- [3] VENUTO R C, MEANEY C J, CHANG S, et al. Association of extrarenal adverse effects of posttransplant immunosuppression with sex and ABCB1 haplotypes[J]. *Medicine*, 2015, 94(37): e1315.
- [4] BOROBIA A M, ROMERO I, JIMENEZ C, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(4): 436-442.
- [5] WALLEMACQ P, ARMSTRONG V W, BRUNET M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(2): 139-152.
- [6] WANG X B, YANG Y Y, LIU Z Y, et al. Switching immunosuppression from cyclosporine to tacrolimus in kidney transplant recipients based on CYP3A5 genotyping[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(1): 97-101.
- [7] BIRDWELL K A, DECKER B, BARBARINO J M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1): 19-24.
- [8] QIN X L, CHEN X, ZHONG G P, et al. Effect of tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) and the potential roles of CYP3A and P-gp[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 766-772.
- [9] ZHANG H Y, BU F J, LI L, et al. Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of Wuzhi capsule in Chinese healthy volunteers using

- physiologically-based pharmacokinetic modelling[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(3): 331-340.
- [10] 杨燕, 辛华雯, 刘飞, 等. 五酯胶囊对他克莫司增效作用与 CYP3A5\*3 基因多态性的相关性研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(5): 581-585.  
YANG Y, XIN H W, LIU F, et al. Study on the association of synergistic effects of Wuzhi capsules on tacrolimus with CYP3A5\*3 gene polymorphism[J]. *China Pharm*, 2017, 28(5): 581-585.
- [11] 蔡宜朋, 张宏, 陈泉金, 等. CYP3A5\*3 基因多态性与肾移植患者围手术期他克莫司相关不良反应的关系[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 87-90.  
CAI Y P, ZHANG H, CHEN Q J, et al. The relationship between CYP3A5\*3 gene polymorphism and tacrolimus-related adverse reactions in renal transplant patients during perioperative period[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(1): 87-90.
- [12] 王一竹, 柳芳, 张相林. 五酯胶囊对肝、肾移植术后他克莫司治疗影响的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(6): 722-729.  
WANG Y Z, LIU F, ZHANG X L. Systematic review of effects of Wuzhi capsules on tacrolimus treatment after liver and kidney transplantation[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2021, 21(6): 722-729.
- [13] PASSEY C, BIRNBAUM A K, BRUNDAGE R C, et al. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(6): 948-957.
- [14] 田普训, 敖建华, 李宁, 等. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范: 2019 版[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 213-226.  
TIAN P X, AO J H, LI N, et al. Technical specification for clinical application of immunosuppressive agents in organ transplantation: 2019 edition[J]. *Organ Transplant*, 2019, 10(3): 213-226.
- [15] 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(12): 1409-1424.  
CHEN W Q, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Expert consensus on individual treatment of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2021, 21(12): 1409-1424.
- [16] KNOPS N, LEVTCHENKO E, VAN DEN HEUVEL B, et al. From gut to kidney: transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation[J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2): 14-35.
- [17] STAATZ C E, GOODMAN L K, TETT S E. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: part I [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(3): 141-175.
- [18] 李嘉丽, 王雪丁, 王长希, 等. CYP3A5\*3 基因型联合五酯片干预他克莫司用药的前瞻性研究[C]// 中国药理学学会临床药理专业委员会. 第十二次全国临床药理学学术会议会议论文集. 中山: 中山大学临床药理研究所, 2010: 297-299.  
LI J L, WANG X D, WANG C X, et al. A prospective study on the intervention of CYP3A5\*3 genotype combined with pentaester tablets in tacrolimus medication [C]//Committee of Clinical Pharmacology Chinese Pharmacological Society. Proceedings of the 12th National Conference on Clinical Pharmacology. Zhongshan: Institute of Clinical Pharmacology, Sun Yat-sen University, 2010: 297-299.
- [19] 冯玘, 杨春兰, 冯丽娟, 等. 肾移植患者基因多态性对五酯胶囊增加他克莫司血药浓度的影响[J]. *中国药房*, 2020, 31(4): 477-484.  
FENG Q, YANG C L, FENG L J, et al. Effects of gene polymorphism on the increasing of tacrolimus blood concentration induced by Wuzhi capsules in renal transplantation patients[J]. *China Pharm*, 2020, 31(4): 477-484.
- [20] 李新长, 孟栋良, 龙成美, 等. 肾移植受者 CYP3A5 基因多态性对他克莫司血药浓度及疗效的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(18): 3255-3258.  
LI X C, MENG D L, LONG C M, et al. Effect of CYP3A5 genetic polymorphism on concentration and efficacy of tacrolimus in patients with kidney transplantation [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2012, 16(18): 3255-3258.
- [21] 侯明明, 宋洪涛, 王庆华, 等. 肾移植患者 CYP3A5\*3 基因多态性对他克莫司血药浓度/剂量比和疗效的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(4): 313-316.  
HOU M M, SONG H T, WANG Q H, et al. Effect of CYP3A5\*3 genetic polymorphism on concentration/dose and efficacy of tacrolimus in patients with kidney transplantation[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2010, 30(4): 313-316.

(收稿日期: 2024-01-19 修回日期: 2024-02-21)

(编辑: 舒安琴)