

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.013

他克莫司血药浓度对肾移植患者肝肾功能及糖脂代谢的影响分析

许芳秀,董西凤,吴婧,李明春,王春燕[△]

(中国人民解放军海军第九七一医院药剂科,山东 青岛 266071)

摘要:目的 分析他克莫司(FK506)不同血药浓度对肾移植患者肝、肾功能及糖脂代谢的影响。方法 收集医院2016年至2018年接受肾移植术后常规监测FK506血药浓度的114例患者的临床资料,按术后复查时间的不同分为术后2年内组(A组)、术后2~5年组(B组)、术后5年以上组(C组)。查阅术后定期复查时的FK506血药浓度,并收集肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)、总胆红素(TBil),肾功能指标胱抑素C(CysC)、血肌酐(SCr),血糖指标空腹血糖(FBG),血脂指标三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等检测结果,并分析其相关性。结果 A组、B组、C组患者的FK506血药浓度分别为 (8.17 ± 1.86) ng/mL、 (6.70 ± 2.11) ng/mL、 (6.23 ± 2.10) ng/mL,各组均有显著差异($P < 0.05$);3组患者ALT及Alb水平有显著差异($P < 0.05$),CysC,SCr,AST,TP,TBil,FBG,TG,TC,LDL-C均无显著差异,FK506血药浓度与肝、肾功能指标及血糖、血脂水平间无相关性($P > 0.05$)。结论 FK506血药浓度对肾移植患者肝、肾功能各指标水平影响较小,且不影响糖脂代谢水平。

关键词:他克莫司;肾移植;肝肾功能;糖脂代谢;回顾性分析

中图分类号:R95;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)16-0044-03

Effect of Tacrolimus Concentration on Hepatorenal Function and Glycolipid Metabolism in Renal Transplant Recipients

XU Fangxiu, DONG Xifeng, WU Jing, LI Mingchun, WANG Chunyan

(Department of Pharmacy, No. 971 Hospital of the Navy of Chinese People's Liberation Army, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract: **Objective** To analyze the effects of different blood concentrations of tacrolimus(FK506) on hepatorenal function and glycolipid metabolism in renal transplant recipients. **Methods** The clinical data of 114 patients who underwent routine monitoring of FK506 blood concentration after renal transplantation in the hospital from 2016 to 2018 were collected. According to the time of postoperative review, they were divided into postoperative 2-year group(group A), postoperative 2-5 year group(group B), and postoperative more than 5 years group(group C). The FK506 blood concentration was checked during the regular post-operative review, and hepatorenal function indicators such as alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), albumin(Alb), total protein(TP), total bilirubin(TBil), renal function index Cystatin C(CysC), serum creatinine(SCr), fasting blood glucose(FBG), triacylglycerol(TG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) were collected to analyze the correlation. **Results** The blood concentration of FK506 in group A, group B, and group C were (8.17 ± 1.86) ng/mL, (6.70 ± 2.11) ng/mL, and (6.23 ± 2.10) ng/mL with significant differences between each group($P < 0.05$); there were also significant differences in the levels of ALT and Alb($P < 0.05$); there were no significant differences in the levels of CysC, SCr, AST, TP, TBil, FBG, TG, TC, and LDL-C, and there was no correlation between the blood concentration of FK506 and hepatorenal function indexes, levels of blood glucose and blood lipids($P > 0.05$). **Conclusions** The blood concentration of FK506 has little effect on the hepatorenal function of patients, and does not affect the level of glycolipid metabolism.

Key words: tacrolimus; renal transplantation; hepatorenal function; glycolipid metabolism; retrospective analysis

他克莫司(FK506)是从链霉素中分离得到的大环内酯类免疫抑制剂,广泛应用于抑制器官移植后的排斥反应^[1]。但FK506治疗窗窄,血药浓度个体间差异大^[2]。患者血药浓度过低易发生排斥反应,导致移植肾功能丧失,过高会导致感染及发生肝、肾毒性反应。肝、肾功能异常、血脂异常及血糖升高是肾移植受者术后常见并发症,可能与免疫抑制剂的使用有关^[3-5]。肾移植术后早期发现肾脏损伤尤其重要。COLL等^[6]报道,肾脏轻度损伤时,血清胱抑素C(CysC)比血清肌酐(SCr)有更高的灵敏度,可作为早期肾脏损伤的标志物。RISCH等^[7]指出,CysC在用于评价移植肾的功能时,应考虑免疫抑制

药物的影响。近年来,多项研究^[8-10]探讨了肾移植患者的FK506血药浓度与血清CysC及糖脂代谢的相关性,但结论不一。本研究旨在探讨FK506血药浓度与血清CysC等肝肾功能指标的相关性及对糖脂代谢的影响,为临床合理调整给药剂量提供参考,促进FK506临床治疗的有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集医院2016年至2018年接受肾移植术后常规监测FK506血药浓度的114例患者的临床资料,其中男68例,女46例;年龄15~67岁,平均 $(45.32 \pm$

第一作者:许芳秀,女,硕士研究生,主管技师,研究方向为治疗药物监测,(电子信箱)xufangxiu123@163.com。

[△]通信作者:王春燕,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为治疗药物监测,(电子信箱)wangchunyan401@126.com。

10.76)岁;血药浓度监测时间为肾移植术后1个月至20年。按术后复查时间的不同分为术后2年内组(A组)、术后2~5年组(B组)、术后5年以上组(C组)。

1.2 方法

FK506血药浓度由该院治疗药物监测(TDM)实验室采用VIVA-E型全自动生化免疫分析仪(德国Siemens公司)检测获得。查阅病历获取患者肝、肾功能及血糖、血脂等指标结果。分析FK506血药浓度与上述指标的相关性。肝功能指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)和总胆红素(TBil);肾功能指标包括CysC和SCr;血糖指标包括空腹血糖(FBG);血脂指标包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

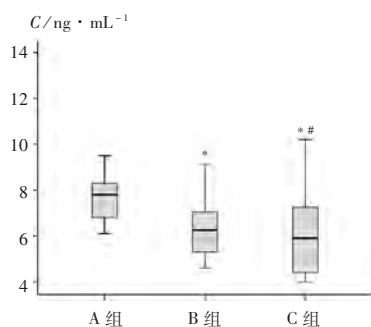
1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组间比较采用F检验,两变量的相关性分析采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FK506血药浓度与术后时间的相关性

114例患者的FK506血药浓度为4~13.9 ng/mL,平均 (6.72 ± 2.17) ng/mL。A组、B组、C组患者分别为 (8.17 ± 1.86) ng/mL、 (6.70 ± 2.11) ng/mL、 (6.23 ± 2.10) ng/mL,表明随治疗时间的延长,FK506血药浓度逐渐降低($P < 0.05$)。详见图1。



注:与A组比较,* $P < 0.05$;与B组比较,# $P < 0.05$ 。

图1 术后不同时间FK506血药浓度比较

2.2 术后FK506血药浓度与肝肾功能指标的相关性

ALT及Alb水平在各组间有显著差异($P < 0.05$);CysC,SCr,AST,TP,TBil水平在各组间无显著差异($P > 0.05$)。Pearson相关性分析结果表明,FK506血药浓度与肝、肾功能指标间无相关性($P > 0.05$)。详见表1。

2.3 术后FK506血药浓度与血糖血脂指标的相关性

TBG,TG,TC,LDL-C水平在各组间无显著差异($P > 0.05$),且均处于正常值范围。Pearson相关分析结果表明,FK506血药浓度与血糖、血脂水平间无相关性($P > 0.05$)。详见表2。

表1 术后不同时间FK506血药浓度与肝、肾功能指标的相关性

指标	组别	例数	检测值	P值*	P值*
CysC	A组	21	(1.24 ± 0.45) mg/L		
	B组	25	(1.25 ± 0.47) mg/L	0.523	0.952
	C组	51	(1.38 ± 0.63) mg/L		
SCr	A组	22	(114.86 ± 41.27) μmol/L		
	B组	25	(114.00 ± 32.18) μmol/L	0.886	0.326
	C组	56	(118.27 ± 42.60) μmol/L		
ALT	A组	21	(23.19 ± 9.53) U/L		
	B组	28	(16.79 ± 8.35) U/L	0.039	0.351
	C组	64	(15.55 ± 9.60) U/L		
AST	A组	21	(17.62 ± 8.02) U/L		
	B组	28	(14.54 ± 4.23) U/L	0.520	0.705
	C组	64	(16.55 ± 11.86) U/L		
Alb	A组	21	(40.04 ± 3.72) g/L		
	B组	28	(39.70 ± 3.43) g/L	0.007	0.270
	C组	64	(37.21 ± 4.79) g/L		
TP	A组	21	(62.12 ± 6.13) g/L		
	B组	28	(59.97 ± 9.42) g/L	0.560	0.144
	C组	64	(59.98 ± 8.26) g/L		
TBil	A组	21	(9.05 ± 4.57) μmol/L		
	B组	28	(9.46 ± 4.44) μmol/L	0.096	0.707
	C组	64	(7.67 ± 3.46) μmol/L		

注:*表示行方差分析;#表示行Pearson相关性分析。表2同。

表2 不同血药浓度FK506与血糖及血脂水平的相关性

指标	组别	例数	检测值(mmol/L)	P值*	P值*
FBG	A组	21	4.96 ± 0.99		
	B组	26	5.31 ± 0.85	0.145	0.546
	C组	59	4.88 ± 0.93		
TG	A组	22	1.53 ± 0.71		
	B组	28	1.44 ± 0.83	0.937	0.883
	C组	63	1.47 ± 0.89		
TC	A组	22	4.00 ± 1.11		
	B组	28	4.34 ± 1.16	0.275	0.906
	C组	63	4.53 ± 1.48		
LDL-C	A组	22	2.48 ± 0.80		
	B组	28	2.90 ± 1.01	0.321	0.701
	C组	63	2.88 ± 1.27		

3 讨论

FK506需按时进行血药浓度监测,及时调整剂量,避免移植肾排斥反应和毒性反应的发生^[11]。本研究中纳入的肾移植受者,随着术后时间的延长,FK506的血药浓度呈逐渐下降趋势,但均控制在合理范围内,这可能与患者定期监测血药浓度并及时进行剂量调整有关。

血脂异常作为移植术后的常见并发症,在肾移植受者中的发生率为60%~70%^[12],可能与FK506、环孢素A等免疫抑制剂的使用相关^[13]。血脂异常可能会降低移

植后的生存率^[14]。而FK506替换环孢素A后,能明显改善肾移植术后患者的脂代谢异常,降低高脂血症、高血压等的发生率^[15-16]。本研究中纳入的肾移植术后患者血脂水平均处于正常值范围,表明FK506血药浓度并不影响TG、LDL-C、TC水平,与钟震帮等^[8]的研究结果一致。

FK506是移植术后糖尿病的高危因素^[17],其诱发糖尿病的比例高于环孢素等其他免疫抑制剂^[18]。另有报道,FK506对移植患者糖代谢的影响具有剂量依赖性,随血药浓度的增加而呈上升趋势,当其血药浓度保持低于15 ng/mL时,对糖代谢的影响较小^[19]。本研究中纳入的114例患者FK506血药浓度为4~13.9 ng/mL,术后患者的血糖值均处于正常范围;相关性分析并未发现FK506血药浓度对血糖水平的影响,这可能与前者保持在合理范围(<15 ng/mL)有关。

AYUB等^[20]指出,CysC是评估肾移植受者肾小球滤过率的可靠指标。FK506对血清CysC是否有影响目前尚无定论。蒋艳等^[9]分析84例服用FK506的肾移植受者发现,FK506血药浓度与CysC和SCr水平无相关性。而钟震帮等^[8]的研究表明,肾移植患者术后1年内FK506血药浓度与CysC水平呈显著正相关。本研究中未发现FK506血药浓度影响患者上述指标水平,同时FK506血药浓度与CysC无相关性,这可能与本研究纳入患者的移植术后时间较长(多为术后1年以上),患者FK506血药浓度控制良好相关。本研究中对肝功能指标的影响分析表明,虽ALT和Alb在术后不同时间存在一定差异,但基本处于正常值范围内,故并无明显的临床意义,表明FK506对移植后患者肝脏功能的影响较小。这与张鹰等^[21]的研究结果一致。

综上所述,准确合理使用FK506时对患者肝、肾功能各指标水平影响较小,且不影响糖脂代谢水平。但由于本研究纳入样本量较小,且尚未考虑合并用药、基线血糖等因素的影响,故本结论有待大样本临床研究验证。

参考文献:

- [1] DUMONT FJ. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function[J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7): 731-748.
- [2] LANCIA P, JACQZ-AIGRAIN E, ZHAO W. Choosing the right dose of tacrolimus[J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(4): 406-413.
- [3] 文吉秋, 季曙明. 慢性移植肾功能不全的原因与防治[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2005, 14(6): 568-573.
- [4] 应亮, 邱丰. 免疫抑制剂对移植术后血脂异常的研究[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(31): 39-42.
- [5] SHARIF A, BABOOLAL K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 8(1): 34-42.
- [6] COLL E, BOTEY A, ALVAREZ L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and

as a marker for early renal impairment[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(1): 29-34.

- [7] RISCH L, HERKLOTZ R, BLUMBERG A, et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(11): 2055-2059.
- [8] 钟震帮, 莫立乾, 陈艳, 等. 肾移植术后患者他克莫司血药浓度与血清胱抑素C的相关性及其对糖脂代谢的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(6): 817-821.
- [9] 蒋艳, 邹素兰, 陈荣, 等. 他克莫司血药浓度与胱抑素C在肾移植受者中的相关性分析[J]. *中国药师*, 2017, 20(3): 488-491.
- [10] 唐薇, 胡丹. FK-506对肾移植术后患者糖代谢的影响[J]. *护理学杂志*, 2008, 23(2): 70-71.
- [11] LEE JR, MUTHUKUMAR T, DADHANIA D, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122399.
- [12] ORLANDO G, BAIOCCHI L, CARDILLO A, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNl-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(1): 46-54.
- [13] CIFTCI HS, AYNA TK, CALISKAN YK, et al. Lipid parameters, doses and blood levels of calcineurin inhibitors in renal transplant patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2013, 28(2): 164-168.
- [14] BADIOU S, CRISTOL JP, MOURAD G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment[J]. *Curr Diab Rep*, 2009, 9(4): 305-311.
- [15] DELEUZE S, GARRIGUE V, DELMAS S, et al. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(7): 2311-2313.
- [16] 郭凯, 刘旭华, 朱明慧. 他克莫司替代环孢素A后对肾移植术后患者血脂的影响[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(6): 16-18.
- [17] WENG LC, CHIANG YJ, LIN MH. Association between use of FK506 and prevalence of post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 529-531.
- [18] FILLER G, WEBB NJ, MILFORD DV, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion[J]. *Pediatr Transplant*, 2005, 9(4): 498-503.
- [19] CHAKKERA HA, KUDVA Y, KAPLAN B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(1): 114-120.
- [20] AYUB S, ZAFAR MN, AZIZ T, et al. Evaluation of renal function by cystatin C in renal transplant recipients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2014, 12(1): 37-40.
- [21] 张鹰, 龚菁, 谢能轩. 他克莫司不同血药浓度对肾移植患者肝肾功能的影响[J]. *抗感染药学*, 2018, 15(9): 1569-1571.

(收稿日期: 2019-12-16)