

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.033

# 1 例他克莫司用于 *CYP3A5*\*3 突变伴肾功能不全药学监护\*

张传洲,陈 杰,全香花,赵 俊,仓怀芹,赵振寰<sup>△</sup>

(青岛大学附属医院,山东 青岛 266003)

**摘要:**目的 为基因突变伴肾功能不全患者安全、有效应用他克莫司提供参考。方法 临床药师参与 1 例肾病综合征患者的临床治疗,提出他克莫司基因检测,根据检测结果 *CYP3A5*\*3 突变建议他克莫司剂量减半,并进行药学监护。结果 医师采纳临床药师的建议,患者他克莫司血药浓度持续达标,临床症状有效改善,无明显药品不良反应发生。结论 临床药师通过对肾病综合征患者进行药学监护,能提高其用药有效性,减少药品不良反应发生。

**关键词:**基因突变;肾功能不全;肾病综合征;他克莫司;药学监护

中图分类号:R95;R983

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)17-0125-04

## Pharmaceutical Care of Tacrolimus in the Treatment of *CYP3A5*\*3 Mutation with Renal Insufficiency: A Case Report

ZHANG Chuanzhou, CHEN Jie, QUAN Xianghua, ZHAO Jun, CANG Huaiqin, ZHAO Zhenhuan

(The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China 266003)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the safe and effective use of tacrolimus in patients with gene mutation and renal insufficiency. **Methods** The clinical pharmacist participated in the clinical treatment of a patient with nephrotic syndrome, and proposed the gene detection for tacrolimus. According to the detection result of *CYP3A5*\*3 mutation, the clinical pharmacist suggested that the dosage of tacrolimus should be reduced by half and pharmaceutical care should be carried out. **Results** The physicians adopted the suggestions of the clinical pharmacist. The blood concentration of tacrolimus continued to reach the standard,

\*基金项目:中国药学会科技开发中心科普项目[CMEI2020KPYJ(JZX)00207]。

第一作者:张传洲,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)mikechuanzhou@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:赵振寰,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0532-82919360。

### 参考文献

- [1] 林 巧,熊 亮,刘昭华,等. 益母草制剂的开发与应用[J]. 世界中医药,2020,15(9):1247-1252.
- [2] 赵 红,李世民,窦立雯,等. 益母草生物碱药理毒理学研究进展[J]. 中国药物警戒,2015,12(12):722-726.
- [3] 刘 爽,乔 艳,刘高峰. 中药注射剂不良反应与不合理用药问题分析[J]. 中南药学,2016,14(11):1177-1182.
- [4] 四川省卫生健康委员会,四川省中医药管理局. 关于印发《四川省医疗机构合理用药评估工作方案》的通知[EB/OL]. (2020-11-03)[2021-11-15]. <http://wsjkw.sc.gov.cn/scwsjkw/zewj11/2020/11/5/969d5e87801f4d22a7f05ae11e15b6ad.shtml>.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(9):641-646.
- [6] 林其德,贺 晶,刘兴会. 益母草注射液防治产后出血的应用共识(2017)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(10):1053-1056.
- [7] 沈 铿,马 丁. 妇产科学(第3版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:103-109.
- [8] 陈新谦,金有豫,汤 光. 陈新谦新编药理学(第18版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:701-710.
- [9] RADLEY DC, FINKELSTEIN SN, STAFFORD RS. Off-label prescribing among office-based physicians[J]. Archives of Internal Medicine,2006,166(9):1021-1026.
- [10] 黄惠莹,戴玉兰,黄巧珍. 宫腔注射益母草注射液在子宫肌瘤切除术中应用的临床观察[J]. 广西中医药大学学报,2016,19(3):35-36.
- [11] 吉萌萌,王 忠,荆志伟. 益母草注射液安全性研究文献评价[J]. 世界中医药,2020,15(9):1258-1262.
- [12] 刘莹莹,吴嘉瑞,郭思宇,等. 益母草注射液临床联合用药研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(2):140-143.
- [13] 谢晓芳,熊 亮,李 丹,等. 益母草注射液有效部位对大鼠离体子宫活动的影响[J]. 中成药,2015,37(5):1103-1106.
- [14] 李金满,王雪舟. 卡贝缩宫素联合益母草注射液在剖宫产中的疗效研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(17):3630-3632.
- [15] 李宗培,王 双,孙兰敏. 卡前列素氨丁三醇联合益母草注射液预防剖宫产产后出血的疗效分析[J]. 基层医学论坛,2019,23(1):3-4.
- [16] 陈元花,裴雄越,王金香,等. 益母草注射液联合马来酸麦角新碱预防剖宫产产后出血的效果及对凝血功能的影响[J]. 中国妇幼保健,2019,34(10):2253-2255.
- [17] 吴晓燕,张海霞,葛卫红. 我院药品不良反应/事件主动监测系统构建[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(4):437-442.

(收稿日期:2021-12-11;修回日期:2022-03-25)

and the clinical symptoms of the patient were effectively improved. No obvious adverse drug reactions occurred. **Conclusion** The clinical pharmacist's practice on the pharmaceutical care for patients with nephrotic syndrome can improve the effectiveness of medication, and reduce the occurrence of adverse drug reactions.

**Key words:** gene mutation; renal insufficiency; nephrotic syndrome; tacrolimus; pharmaceutical care

他克莫司是治疗肾小球疾病的主要药物,可抑制钙调神经磷酸酶的活性,与细胞受体结合,促使靶细胞内蛋白磷酸化、钙离子通道信息传递改变,从而产生免疫抑制作用<sup>[1-2]</sup>。但其治疗效果、安全性存在较大个体化差异。在此报道了临床药师参与1例CYP3A5\*3突变伴肾功能不全患者的临床治疗并进行药学监护,以保障用药安全、有效。

## 1 临床资料

患者,男,59岁,3年无明显诱因出现下肢水肿,入院前1个月于当地医院行肾穿刺活检,病理分型符合Ⅱ期膜性肾病,慢性肾小管-间质损伤。近20 d水肿明显加重,伴尿量减少,次数增多,伴腰痛,无发热,于2021年3月4日首次入院。既往“类风湿关节炎”20年,指关节膨大;“脑血栓”病史10年,近年未口服药物;“低血钾”5年余,间断口服枸橼酸钾;“高血压”1年,最高200/100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),口服硝苯地平缓释片,血压控制不理想,停药10 d;“血糖升高”半年,未口服药物。否认药物和食物过敏史。

入院体格检查示:体温36.7℃,脉搏63次/分,呼吸16次/分,血压176/90 mmHg,身高170 cm,体质量75 kg。神志清,精神可,双肺呼吸音清,未闻及干湿罗音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部膨隆,移动性浊音阳性,腹软,双下肢水肿,右下肢胫前皮肤破溃渗液。辅助检查示:1)血常规。白细胞计数 $15.01 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $14.16 \times 10^9/L$ ,C反应蛋白21.19 mg/L。2)肝肾功。丙氨酸氨基转移酶(ALT)39.3 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)22.1 U/L,总蛋白33.1 g/L,白蛋白15.8 g/L,尿素13.24 mmol/L,肌酐144.8  $\mu\text{mol/L}$ ,血沉34.0 mm/h。尿液分析示:葡萄糖3+,蛋白质3+,尿潜血2+,24 h尿蛋白定量6 438.6 mg/24 h,血清白蛋白16.6 g/L。

入院诊断:肾病综合征,急性肾衰竭,膜性肾病,免疫球蛋白A(IgA)肾病,皮肤软组织感染,高血压病3级(极高危),冠状动脉粥样硬化性心脏病、美国纽约心脏病协会(NYHA)分级心功能Ⅲ级,陈旧性脑梗死。

治疗过程:入院后予氨氯地平(5 mg,每天2次)降血压,泼尼松(30 mg,每天1次)治疗原发病,给予保胃、保肾、补钾、利尿药物治疗。全身重度水肿,给予人血白蛋白(10 g)补充白蛋白、扩容、利尿、消肿。输注血浆(400 mL)扩容,提高渗透压。入院第4天(3月8日),患者腹腔积液及下肢水肿较重,大量利尿剂对肾功能影

响较大,影响肾脏灌注,故行临时腹膜透析置管,进行腹膜透析治疗。泼尼松减量(15 mg,每天1次),加用他克莫司(1.5 mg,每天2次)治疗原发病。入院第6天(3月10日),胸腹腔积液常规检查示:李凡他试验弱阳性,白细胞总数 $282.00 \times 10^6/L$ ,考虑患者有自发性腹膜炎,暂停他克莫司,腹膜透析液中加用头孢他啶抗感染,3 d后复查腹腔积液常规未见异常。入院第11天(3月15日),患者白细胞计数 $11.22 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $9.02 \times 10^9/L$ ,尿素11.16 mmol/L,肌酐122.0  $\mu\text{mol/L}$ ,ALT 66.7 U/L,AST 27.1 U/L,总蛋白38.1 g/L,白蛋白17.7 g/L,尿酸无明显异常。自发性腹膜炎好转;加用他克莫司(1.5 mg,每天2次),联合甲泼尼龙片(12 mg,每天1次),继续规律腹膜透析。入院第14天(3月18日),患者一般情况正常,准予出院。出院当天检测他克莫司血药浓度,谷浓度为36.08 ng/mL。

患者出院后规律服用保肾、补钙等药物及行腹膜透析治疗,出院第5天(3月23日),出现双下肢水肿,指压凹陷性,伴尿量减少(300~400 mL)。出院第7天(3月25日),以“肾病综合征”再次收住住院。

第2次入院第1天(3月26日),检测他克莫司血药谷浓度为17.70 ng/mL。实验室检查示:尿素20.46 mmol/L,肌酐156.8  $\mu\text{mol/L}$ ,ALT 80.3 U/L,白蛋白19.1 g/L。立即停用他克莫司,继续予甲泼尼龙片(12 mg,每天1次)治疗原发病,并请临床药师会诊。临床药师详细询问患者抽血和服药时间,主诉他克莫司在饭后2 h口服,抽血时间在服药前30 min,排除抽血时间因素影响。他克莫司可与经CYP3A5酶代谢的药物发生相互作用,主要有红霉素等大环内酯类抗菌药物、氟康唑及伊曲康唑等唑类抗真菌药物,以及地尔硫革、硝苯地平等钙离子拮抗剂<sup>[3]</sup>。患者目前服用的药物有氨氯地平、卡维地洛,可能对他克莫司血药浓度有影响,影响相对较小,且通常不会导致他克莫司血药浓度大幅上升。与医师沟通,病区其他肾病综合征患者均使用这2种药物,他克莫司血药浓度未见异常升高表现。第2次入院时,患者肌酐156.8  $\mu\text{mol/L}$ ,而他克莫司在男性患者中仅不足1%的剂量会以原形排泄到尿中,约93%经粪便消除。药品说明书中提及对于任何程度的肾功能不全者,无需调整初始剂量,故不考虑他克莫司在体内的药物蓄积问题。综合考虑患者可能存在基因变异,送检相关基因检测。停药5 d后,4月1日再次检测他克莫司血药谷浓度为3.8 ng/mL。他克莫司代谢相关基因CYP3A4: A/A野

生型纯合子,无明显异常;染色体荧光原位杂交分析(他克莫司用药基因): $58CYP3A5^*3(A) - , 58CYP3A5^*3(G) + , MDR1(3435C) + , MDR1(3435T) + , CYP3A5$ 完全缺失,P糖蛋白部分突变。故给予他克莫司(0.5 mg, 每天1次)联合泼尼松(20 mg, 每天1次)治疗原发病。服药7 d后,4月8日检测他克莫司血药谷浓度为3.2 ng/mL,调整他克莫司给药方法为早、晚各1次,每次0.5 mg。他克莫司血药谷浓度4月15日为9.72 ng/mL,4月29日为8.0 ng/mL,患者他克莫司血药浓度维持在目标水平,治疗期间诉未腹痛、恶心、头疼、失眠、水肿、乏力等药品不良反应(ADR)。

## 2 讨论

### 2.1 患者他克莫司血药浓度不达标原因分析

他克莫司用于肾病综合征,初始剂量为0.05~0.10 mg/(kg·d),每12 h 1次;前6个月调整剂量使目标谷浓度为5~10 ng/mL,后3个月为4~6 ng/mL,逐渐减量,并在12个月后停药<sup>[4]</sup>。治疗期间应密切监测血药浓度,避免急性肾毒性<sup>[5]</sup>。他克莫司在不同患者体内的药代动力学存在较大差异<sup>[6]</sup>,按常规方案给药,可能存在药物谷浓度过高或过低情况,难以有效预防ADR的发生<sup>[7]</sup>。

遇到患者他克莫司血药浓度检测不达标,可考虑与以下因素有关:1)患者服药的正确性,他克莫司需空腹给药,一般建议餐前至少1 h或餐后2~3 h服用;2)监测血药浓度时是否已达稳态血药浓度;3)是否是给药前30 min采血;4)合用药物是否存在相互作用;5)患者肝药酶的遗传多态性;6)其他如年龄、肝功能等因素。与医师及护理人员沟通后,确认患者按时、正确服药,采血时机合适,故本研究中主要讨论药物相互作用及肝药酶CYP3A4和CYP3A5的遗传多态性。

### 2.2 肝药酶 CYP3A4 和 CYP3A5 的遗传多态性

他克莫司主要通过肠黏膜上皮细胞P糖蛋白转运,在肝脏通过细胞色素P450酶系的CYP3A亚家族进行代谢,产物通过胆汁和粪便排出。他克莫司在肝脏中主要通过肝药酶CYP3A4和CYP3A5进行代谢,其中CYP3A5基因分型是指导他克莫司药物初始剂量的指标<sup>[8]</sup>。CYP3A5根据内含子3的6986位点密码子(A>G)突变情况<sup>[9]</sup>,可将人群分为快代谢型(\*1/\*1,野生纯合型AA),中代谢型(\*1/\*3,杂合型AG)及慢代谢型(\*3/\*3,突变纯合型GG)。本例患者为突变纯合型,初始给药剂量通常要减半。CYP3A5\*3在中国汉族人群的突变率为71%~76%<sup>[10-11]</sup>。

考虑他克莫司属治疗窗狭窄的药物,通过CYP3A5基因分型可判断患者的代谢类型,结合患者基本情况可有效预测他克莫司的初始剂量。用药过程中,应密切

监测病情变化、肝肾功能及生化指标,持续监测他克莫司的血药浓度,可有效避免严重ADR的发生。

### 2.3 药物相互作用

唑类抗真菌药物、钙通道阻滞剂等经过CYP3A酶代谢的药物在与他克莫司合用时,会不同程度地抑制他克莫司的代谢,导致他克莫司体内蓄积,ADR的发生风险升高<sup>[12]</sup>。本研究中患者联用降压药氨氯地平、卡维地洛对他克莫司血药浓度的影响均相对较小,通常不会导致他克莫司的血药浓度大幅上升。

目前,临床通常合用五酯胶囊提高他克莫司的血药浓度,以减少他克莫司的用药剂量,减少ADR及药品费用。经查阅医嘱,未发现患者服用五酯胶囊,故可基本排除药物相互作用对血药浓度的影响。

### 2.4 ADR 监测

他克莫司可引起急性或慢性肾毒性,尤其是高剂量使用时,可表现为血清肌酐升高、尿量减少等<sup>[13]</sup>。3月23日,患者出现双下肢水肿,指压凹陷性,伴尿量减少,肾功能检查示尿素20.46 mmol/L,肌酐156.8 μmol/L,考虑可能与他克莫司血药浓度过高有关。与有肾毒性的药物(如氨基苷类、两性霉素B、万古霉素、复方磺胺甲噁唑、非甾体抗炎药等)联用时,应监测患者的肾功能及他克莫司的血药浓度,必要时减少给药剂量。

他克莫司属免疫抑制药物,患者用药后感染病原微生物的可能性会增加,可能还会加重已有的感染性疾病。第1次入院时,为避免患者腹膜炎加重的可能,及时停用他克莫司。他克莫司为治疗肾病综合征的一线药物,影响其血药浓度的因素较多。对于初次使用他克莫司的患者,可考虑给予他克莫司基因检测,了解患者代谢类型,以便制订个体化的初始给药方案。同时,通过重整处方,结合他克莫司血药浓度监测结果,能及时、有效地调整给药剂量。临床药师通过参与此例患者的临床诊治,提高了医师对他克莫司基因检测指导用药的认识与重视,有助于促进其临床合理使用;同时,临床药师从专业角度关注药物之间的相互作用、基因多态性等,真正实现他克莫司临床的个体化应用,实现药学监护,可减少ADR的发生。

## 参考文献

- [1] 吴晓明,夏正坤. 他克莫司在儿童肾脏疾病中的临床应用及作用机制[J]. 国际儿科学杂志,2014,41(4):386-389.
- [2] FATHY M, KAMAL M, MOHY A, et al. Impact of CYP3A5 and MDR - 1 gene polymorphisms on the dose and level of tacrolimus among living - donor liver transplanted patients: single center experience[J]. Biomarkers, 2016, 21(4):335-341.
- [3] 王志宏,刘 蕾. 他克莫司的药物相互作用研究进展[J]. 中国全科医学,2010,13(4):430-434.
- [4] LIANG Q, LI H, XIE XS, et al. The efficacy and safety of tacro-