

# 肾移植术后患者血液他克莫司代谢率( $C_0/D$ 值)对肝肾功能的影响研究

魏菁菁, 王冬梅, 胡俊, 丁进亚(中部战区总医院汉口院区检验科, 武汉 430014)

**摘要:** 目的 探讨肾移植患者体内他克莫司(Tac)代谢率( $C_0/D$ 值)和肝肾功能、血浆蛋白的关系,以期对临床的合理用药提供依据。方法 收集211例肾移植术后12个月以上并服用他克莫司的血液标本,化学发光免疫法检测血 Tac 浓度;酶法测定 TBIL, DBIL, ALT, AST, Urea, Cr, UA,  $CO_2$ , TP 和 ALB;全自动血液分析仪检测 HGB。根据  $C_0/D$  值从小到大排列并平均分组,将肾移植受者分为快代谢、中间代谢和慢代谢三组。通过比较三个代谢组的肝、肾功能以及血浆蛋白水平,探讨 Tac 的代谢率对肾移植受者的肝、肾功能的影响。结果 肾移植患者 ALT, Urea, Cr, eGFR,  $CO_2$ , ALB 和 HGB 水平在不同 Tac 代谢组之间,差异均有统计学意义( $F=3.311\sim 6.382$ ,均  $P<0.05$ ),而 TBIL, DBIL, AST, UA 和 TP 水平在不同代谢组之间差异无统计学意义( $F=0.9\sim 2.379$ ,均  $P>0.05$ )。结论 在血药浓度控制相对稳定的情况下,肾移植术后患者血液他克莫司代谢率( $C_0/D$ 值)影响体内 ALT, Urea, Cr, eGFR,  $CO_2$ , ALB 和 HGB 的水平,而对 TBIL, DBIL, IBIL, UA 和 TP 的影响不大。

**关键词:** 他克莫司;  $C_0/D$  值; 肾移植; 肝功能; 肾功能

中图分类号: R699.2; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)03-112-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.030

## Metabolic Rate of Tacrolimus( $C_0/D$ ratio) and the Effects on Hepatic Function Renal Function after Renal Transplantation

WEI Jing-jing, WANG Dong-mei, HU Jun, DING Jin-ya

(Department of Clinical Laboratory, Central War Zone General Hospital Hankou Area, Wuhan 430014, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the  $C_0/D$  ratio(blood trough concentration/dosage)and the hepatic function renal function and plasma protein levels after renal transplantation in order to guide the reasonable follow-up treatment.

**Methods** 211 cases and blood samples were collected who took kidney transplantation operation after 12 month and took Tac after operation. The Tac were detected by the method of chemiluminescent immunoassay. TBIL, DBIL, ALT, AST, Urea, Cr, UA,  $CO_2$ , TP and ALB were detected by the Enzymatic method, and HGB were detected by Automatic blood analyzer. The  $C_0/D$  ratio were ranked from small to large and were divided into three groups equally. Renal recipients were divided into three groups: rapid metabolism, intermediate metabolism and poor metabolism groups. To investigate weather metabolic rate of the Tac was the key factor to affect the hepatic and renal function of the renal transplant recipients through comparing the hepatic and renal function and plasma protein level among there metabolic groups. **Results** There were significant differences in ALT, Urea, Cr,  $CO_2$ , ALB and HGB levels among different metabolic groups of Tac in renal transplantation patients ( $F=3.311\sim 6.382$ , all  $P<0.05$ ), but there were no significant difference in TBIL, DBIL, AST, UA and TP levels ( $F=0.9\sim 2.379$ , all  $P>0.05$ ). **Conclusion** Under the condition of relatively stable blood concentration control, the  $C_0/D$  ratio of the Tac in the renal transplantation would affect the levels of ALT, Urea, Cr, eGFR,  $CO_2$ , ALB and HGB, but little effects on the levels of TBIL, DBIL, IBIL, UA and TP.

**Keywords:** tacrolimus;  $C_0/D$  ratio; renal transplantation; hepatic function; renal function

他克莫司(Tac)是一种有大环内酯结构普遍用于临床的强效免疫抑制剂,目前广泛用于肝、肾移植术后。由于 Tac 的治疗窗窄,患者个体间和个体自身药动力学差异大,给药剂量和全血浓度之间的相关性差,临床应用时为获得最佳的免疫效果并

减少不良反应的发生,应实时监测患者的血药浓度并调整用药剂量。为了更好地达到疗效同时避免不良反应,本研究收集211例肾移植患者 Tac 药谷浓度和当天检测的生化与血细胞检测的结果,回顾分析 Tac 的不同代谢率( $C_0/D$ 值)对肝肾功能,血浆

基金项目:2019省卫健委联合项目(编号:WJ2019H117)。

作者简介:魏菁菁(1985-),女,博士,主管技师,从事临床生物化学与分子生物学研究, E-mail: 380067024@qq.com。

通讯作者:丁进亚(1967-),男,硕士,副主任医师,从事临床分子生物学与微生物学研究, E-mail:whzyydjy@163.com。

蛋白相关指标的影响,供临床医生用药参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,收集武汉地区中部战区总医院肾移植术后病人标本。选择2014年~2016年来我院检查血药浓度的肾移植受者211例,其中男性162例,女性49例,年龄 $44.26 \pm 12.63$ 岁。接受移植的时间 $\geq 12$ 个月。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗和检测均得到受者或家属的知情同意。纳入标准:肾移植患者术后治疗方案主要是:FK506+吗替麦考酚酯+皮质类固醇激素三联免疫抑制治疗,FK506每日服用2次,剂量随术后时间、血药浓度检测结果及患者临床状况进行适当调整,临床情况稳定。

1.2 仪器与试剂 检测试剂盒来源为:日本积水;检测生化仪器:日立7600-110生化分析仪。血红蛋白(HGB)检测仪器为Mindray公司BC-6800全血五分类血细胞仪。Tac血药浓度的检测:应用Abbott ARCHITECT 他克莫司测定试剂盒,仪器:ARCHITECT i2000SR全自动免疫分析仪。肝功能的检测指标包括总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST);肾功能的检测指标包括尿素氮(Urea)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、二氧化碳(CO<sub>2</sub>)以及肾小球率过滤(eGFR)。蛋白检测指标包括总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、血红蛋白(HGB)。

### 1.3 方法

1.3.1 肝肾功能的检测:均采用酶法测定,测定在日立7600-110型全自动生化仪上完成。

1.3.2 血红蛋白检测:全自动血液分析仪检测HGB。

1.3.3 血 Tac 浓度及代谢率的测定:血 Tac 药谷浓

度的测定:于检测日前晚20:00口服 Tac,次日清晨8:00服用 Tac 前采血,采用化学发光免疫法检测血 Tac 浓度。实验方法参考试剂说明书。

1.3.4 Tac 代谢率的计算:使用测定的药谷浓度(C<sub>0</sub>)和 Tac 使用的日剂量的比值表示 Tac 代谢率<sup>[7, 10]</sup>,即 $C_0/D(\text{ng/ml}/1/\text{mg})=\text{Tac 药谷浓度}(\text{ng/ml})/\text{Tac 日剂量}(\text{mg})$ 。将C<sub>0</sub>/D值从小到大进行排序,平均分为三组。快代谢(rapid metabolizer, RM)组70例,C<sub>0</sub>/D值范围0.48~1.52,均值为1.04;中间代谢(intermediate metabolizer, IM)组70例,C<sub>0</sub>/D值范围1.53~2.63,均值为2.03;慢代谢(poor metabolizer, PM)组71例,C<sub>0</sub>/D值范围2.65~22.8,均值为4.98。

1.4 统计学分析 本研究所得数据采用SPSS(19.0版)软件统计处理。运用K-S检验对数据是否符合正态分布进行检验。符合正态分布的数据,多组数据之间的比较采用F检验,两组数据之间的比较用t检验,各组间性别的比较用卡方检验。数据描述方式为均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ ), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Tac 代谢率对体重、身高、年龄、性别、用药剂量的影响 见表1。我们对所有符合纳入条件的肾移植受者的身高、体重、年龄、性别、日用药剂量、Tac的谷药物浓度进行归档记录;将 Tac 药谷浓度/Tac日剂量的比值(C<sub>0</sub>/D值)从小到大进行排序,并平均分为三组。三个代谢组肾移植受者的年龄、身高、体重、BMI值以及性别( $\chi^2=2.759$ )之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。用药剂量:RM组>IM组>PM组。药谷浓度:RM组<IM组<PM组。三组数据在用药剂量和血药浓度之间比较,差异有统计学意义( $P=0.000$ )。

表1 不同代谢组体重、身高、年龄、性别、用药剂量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	RM组(n=70)	IM组(n=70)	PM组(n=71)	$F/\chi^2$	P
体重(kg)	71.03 ± 12.05	72.51 ± 11.65	70.53 ± 11.93	0.529	0.590 <sup>a</sup>
身高(m)	1.72 ± 0.14	1.69 ± 0.12	1.70 ± 0.10	1.241	0.291 <sup>a</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.38 ± 5.20	25.84 ± 5.68	24.63 ± 5.02	1.516	0.222 <sup>a</sup>
年龄(years)	44.31 ± 10.74	45.19 ± 14.04	43.30 ± 13.00	0.393	0.675 <sup>a</sup>
性别(m/f)	53/17	50/20	59/12	-	0.252 <sup>b</sup>
剂量(mg/d)	5.49 ± 1.50	3.39 ± 0.89	1.97 ± 0.93	169.384	0.000 <sup>a</sup>
Tac 谷药浓度(ng/ml)	5.62 ± 1.89	6.78 ± 1.56	8.05 ± 3.04	20.406	0.000 <sup>a</sup>
C <sub>0</sub> /D值(ng/ml/mg)	1.04 ± 0.29	2.03 ± 0.30	4.98 ± 3.69	63.936	0.000 <sup>a</sup>

注: BMI: 身体质量指数; a: P值来源于单因素方差分析; b: P值来源于卡方检验。

2 Tac 代谢率对肾移植受者肝、肾功能以及血浆蛋白的影响 见表2。为了探索长期服用 Tac 是否对肾移植受者的肝功能和肾功能有影响,我们比较三个代谢组之间肝功能和肾功能以及血浆蛋白的相

关生化指标。统计学分析表明:肝功能相关指标中,ALT在PM组的水平较RM组高( $P=0.026$ ),ALT在PM组和IM组的比较,差异无统计学意义( $P=0.962$ );TBIL, DBIL, IBIL和AST的组间比较,

差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。

肾功能相关指标中, Urea 在 RM 组的水平较 IM 组 ( $P=0.005$ ) 和 PM 组 ( $P=0.001$ ) 高; Cr 在 RM 组的水平较 IM 组 ( $P=0.022$ ) 和 PM 组 ( $P=0.034$ ) 高, Urea ( $P=0.696$ ), Cr ( $P=0.849$ ) 在 PM 组和 IM 组之间的比较差异无统计学意义。eGFR 在 RM 组的水平较 IM 组 ( $P=0.018$ ) 和 PM ( $P=0.001$ ) 组低, eGFR 在 PM 组和 IM 组的比较差异无统计学意义 ( $P=0.273$ )。CO<sub>2</sub> 在 RM 组水平较 PM 组低 ( $P=0.009$ ),

CO<sub>2</sub> 在 RM 组和 IM 组之间 ( $P=0.102$ ) 以及 IM 和 PM 组之间 ( $P=0.321$ ) 的比较差异无统计学意义。UA 的组间比较差异无统计学意义 ( $P=0.731$ )。

血浆蛋白相关指标中, ALB 在 RM 组水平较 IM 组 ( $P=0.000$ ) 和 PM 组 ( $P=0.059$ ) 低, ALB 在 PM 组和 IM 组的比较差异无统计学意义 ( $P=0.094$ )。HGB 在 RM 组水平较 IM 组 ( $P=0.014$ ) 和 PM 组 ( $P=0.004$ ) 低, HGB 在 PM 组和 IM 组之间的比较差异无统计学意义 ( $P=0.657$ )。

表 2 不同代谢组肾移植受者肾功能以及血浆蛋白的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	RM 组 (n=70)	IM 组 (n=70)	PM 组 (n=71)	F	P
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	12.20 $\pm$ 6.11	13.92 $\pm$ 6.24	14.49 $\pm$ 7.44	2.267	0.106
DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	3.43 $\pm$ 1.65	3.99 $\pm$ 1.66	3.97 $\pm$ 1.87	2.379	0.095
IBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	8.78 $\pm$ 4.83	9.93 $\pm$ 5.16	10.52 $\pm$ 6.01	1.929	0.148
ALT(U/L)	18.41 $\pm$ 10.58	25.67 $\pm$ 25.16	25.52 $\pm$ 17.84 <sup>a</sup>	3.407	0.035
AST(U/L)	16.27 $\pm$ 5.08	19.31 $\pm$ 15.22	19.68 $\pm$ 8.68	2.218	0.111
Urea(mm $\text{mol/L}$ )	8.64 $\pm$ 5.44 <sup>b</sup>	6.80 $\pm$ 2.76	6.55 $\pm$ 2.52	6.34	0.002
Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	154.09 $\pm$ 145.89 <sup>b</sup>	110.87 $\pm$ 64.89	114.41 $\pm$ 105.34	3.311	0.038
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	392.81 $\pm$ 89.39	388.84 $\pm$ 95.25	380.34 $\pm$ 101.90	0.313	0.731
CO <sub>2</sub> (mm $\text{mol/L}$ )	21.96 $\pm$ 3.59 <sup>d</sup>	23.24 $\pm$ 2.63	24.01 $\pm$ 6.59	3.553	0.03
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	65.41 $\pm$ 27.04 <sup>b</sup>	75.40 $\pm$ 21.01	79.99 $\pm$ 25.80	6.382	0.002
TP(g/L)	69.32 $\pm$ 7.53	73.01 $\pm$ 4.27	81.23 $\pm$ 81.88	1.151	0.318
ALB(g/L)	41.80 $\pm$ 5.58 <sup>b</sup>	44.54 $\pm$ 3.30	43.25 $\pm$ 4.48	6.364	0.002
A/G	1.55 $\pm$ 0.22	1.59 $\pm$ 0.26	1.77 $\pm$ 1.78	0.9	0.408
HGB(g/L)	124.83 $\pm$ 21.80 <sup>b</sup>	133.64 $\pm$ 17.31	135.23 $\pm$ 23.74	4.935	0.008

注: a: 与 RM 组比,  $P<0.05$ ; b: 与 IM, PM 组比,  $P<0.05$ ; d: 与 PM 组比,  $P<0.05$ 。

### 3 讨论

钙调神经蛋白抑制剂联合吗替麦考酚酯及类固醇激素类药物的三联免疫抑制方案已广泛用于临床, 并以其确切的免疫抑制疗效获得临床医生的认可<sup>[1]</sup>。Tac 广泛应用于实体器官移植领域<sup>[1-3]</sup>, 但其治疗窗窄, 血液中浓度太低易导致排斥反应的发生, 因此在初始治疗的数周内, 应将 Tac 保持在一个必要血药浓度之上, 但浓度过高 ( $>15 \mu\text{g/L}$ ) 又较易引起严重的副反应以及肾脏毒性<sup>[2]</sup>。不同国家不同中心所采用的 Tac 稳态药谷浓度的范围也有所不同, 但一般控制在  $5\sim 15 \mu\text{g/L}$  之间<sup>[11]</sup>。本研究中 211 例肾移植受者有 154 例 (72.99%) 肾移植受者药谷浓度维持在  $5\sim 10 \mu\text{g/L}$  之间, 40 例 (18.96%) 肾移植受者药谷浓度低于  $5 \mu\text{g/L}$ , 17 例 (8.06%) 肾移植受者药谷浓度高于  $10 \mu\text{g/L}$  但小于  $15 \mu\text{g/L}$ , 说明本中心 Tac 的血药浓度控制相对比较稳定。

Tac 口服后很快在空肠、十二指肠等部位吸收, 除不到 1% 的药物以原形形式从胆汁、尿液及粪便中排出外, 大部分通过 CYP3A5 代谢分解<sup>[4]</sup>。因此, 肾移植受者肝功能正常与否对药物在体内的

代谢影响较大。本研究中肾移植受者的肝功能指标 (除了 ALT 以外) 在三个代谢组之间的比较差异无统计学意义。虽然 ALT 在 PM 组较高 ( $P<0.05$ ), 但是仍然在正常人群参考范围之内, 考虑 Tac 长期用药对肝脏的损伤较小, 肝毒性发生率低。李佳<sup>[10]</sup>、牛志立<sup>[12]</sup>、张鹰<sup>[14]</sup> 等的研究结果与我们相似, 只是他们的研究发现 AST 在不同血药浓度组的比较差异有统计学意义。ALB 和 HGB 在不同代谢之间比较差异有统计学意义, 它们在 RM 组的水平低于其他两组 ( $P<0.05$ )。有研究表明血浆中绝大多数 Tac 结合在血浆蛋白上 (98.8%), 血浆蛋白低将导致未结合的 Tac 增加, 从而加快 Tac 的清除<sup>[5]</sup>。这也提示我们如果肾移植受者在术后出现贫血症状或者低血浆蛋白症状, 应警惕 Tac 血浆浓度过低引起的移植器官排斥反应。eGFR 被认为是影响移植肾功能的重要因素之一, 可作为短期和长期预测肾移植的结果<sup>[14]</sup>。本研究中肾功能相关指标 (Urea, Cr, eGFR, CO<sub>2</sub>) 在不同代谢组之间的比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Urea, Cr 在 RM 组较高, eGFR 在 RM 组较低, 这可能与下列因素有关: 一是 RM



组的用药剂量大,二是RM组的血药浓度低,三是RM组的药物代谢产物增多,这些因素都可能不利于肾功能的维持,引起肾毒性的发生<sup>[6-9, 14]</sup>。

既往研究关注较多的是药谷浓度和肾移植术后肝肾功能,血浆蛋白之间的关系<sup>[10-14]</sup>,较少人关注 Tac 的代谢率( $C_0/D$ 值)对肾移植术后肝肾功能的影响。 $C_0/D$ 值一方面反映药谷浓度情况,另一方面反映临床医生用药情况,是判断 Tac 代谢的一个更好的综合指标。 $C_0/D$ 评估 Tac 的代谢率在一些国外研究中也得以应用<sup>[7]</sup>。他们定义  $C_0/D=1.05$  为快代谢组的 cutoff 值<sup>[9]</sup>。我们研究中 RM 组  $C_0/D$  的均值为  $1.04 \pm 0.29$ ,与 THÖL KING 等<sup>[7]</sup>的研究结果相近。

虽然 Tac 已经广泛应用于肾移植术后,但是 Tac 的血药浓度受到很多因素的影响,单独检测血药浓度可能不能完全满足临床需求。临床医生可以根据肾移植受者的  $C_0/D$  值评估该患者的 Tac 代谢情况,并参考其肝肾功能指标,从而调整 Tac 的用药量,进而使长期服用 Tac 的肾移植受者达到最好的疗效。

#### 参考文献:

- [1] RONG Yan, MAYO P, ENSOM M H H, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid Coadministered with tacrolimus in corticosteroid-free adult kidney transplant patients [J]. Clin Pharmacokinet, 2019,58(11):1483-1495.
- [2] 郭晨煜,王科,孙永旭,等.肾移植患者他克莫司血药浓度与肝肾毒性分析[J].临床肾脏病杂志,2014,14(8):484-487.  
GUO Chenyu, WANG Ke, SUN Yongxu, et al. Analysis of the relationship between tacrolimus blood concentration with hepatotoxicity and nephrotoxicity in kidney transplant recipients [J]. Journal of Clinical Nephrology, 2014, 14(8): 484-487.
- [3] FERJANI H, EL AREM A, BOURAOUI A, et al. Protective effect of mycophenolate mofetil against nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by tacrolimus in Wistar rats[J]. J Physiol Biochem, 2016, 72(2): 133-144.
- [4] VICARI-CHRISTENSEN M, REPPER S, BASILE S, et al. Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence [J]. Prog Transplant, 2009, 19(3): 277-284.
- [5] ZHU Lin, ZHANG Jing, SONG Hongtao, et al. Relationships of related genetic polymorphisms and individualized medication of tacrolimus in patients with renal transplantation[J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(10): 19006-19013.
- [6] 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.
- [7] THÖL KING G, FORTMANN C, KOCH R, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111128.
- [8] TOKI D, OKUMI M, INUI M, et al. Glomerular abnormalities associated with chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity in late renal allograft biopsies[J]. Transplantation, 2018, 102: S490.
- [9] THÖL KING G, GERTH H U, SCHUETTE-NUETGEN K, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation[J]. World Journal of Transplantation, 2017, 7(1): 26-33.
- [10] 李佳,廖丽雯,孙萍萍,等.118例肾移植患者他克莫司血药谷浓度与肝肾功能及血常规指标的关系[J].中国医院药学杂志,2016,36(3):219-222.  
LI Jia, LIAO Liwen, SUN Pingping, et al. Correlation of blood though concentration of tacrolimus with results of hepatic functions, renal functions and routine blood test in 118 patients after renal transplantation[J]. Chin Hosp Pharm J, 2016, 36(3): 219-222.
- [11] 孙艺哲,张平安.肾移植患者他克莫司血药谷浓度与肝肾功能及血常规指标的关系[J].贵州医药,2019,43(1):79-82.  
SUN Yizhe, ZHANG Ping'an. Relationship between tacrolimus concentration and results of liver and renal function routine blood test in renal transplant patients[J]. Guizhou Medical Journal, 2019, 43(1): 79-82.
- [12] 牛志立,张平安.肾移植患者FK506浓度与肝肾功能、血常规指标的关系[J].现代检验医学杂志,2013,28(5):123-125.  
NIU Zhili, ZHANG Ping'an. Relationship between FK506 concentration and results of liver and renal function routine blood test in renal transplant patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(5): 123-125.
- [13] 秦伟,王晓雪,张相林,等.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[J].中国药房,2019,30(15):2105-2110.  
QIN Wei, WANG Xiaoxue, ZHANG Xianglin, et al. Correlation of tacrolimus concentrations among transplant patients' whole blood, plasma and blood cells[J]. China Pharmacy, 2019, 30(15): 2105-2110.
- [14] 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):1569-1570.  
ZHANG Ying, GONG Jing, XIE Nengxuan. The effect of the different blood concentration of tacrolimus on renal and hepatic fuction in renal transplant patients[J]. Anti Infect Pharm, 2018, 15(9): 1569-1570.

收稿日期:2019-12-26

修回日期:2020-01-15