

· 药物与临床 ·

肾移植患者用他克莫司替换环孢素 A 后的疗效及不良反应的回顾性分析

卫泽武, 张文文, 马多玲, 毕娟, 谌介秀, 杨云云 (第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

[摘要] **目的** 研究肾移植患者用基础免疫抑制剂他克莫司替换环孢素 A 后的疗效与不良反应。**方法** 收集他克莫司替换环孢素 A 的肾移植患者随访资料, 使用 SPSS17.0 分析替换后 1 年内相关药源性疾病 (DIDs) 和急性排异反应 (AR) 的改善情况。**结果** 肾移植患者用他克莫司替换环孢素 A 后的 1 年内, 慢性爬行肌酐升高 (CScr) 者和 AR 者的血肌酐 (Scr) 及尿素氮 (BUN) 均逐渐下降, 两者有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 药物性肝损伤 (DILI) 者的总胆红素 (TB) 和直接胆红素 (DB) 逐渐下降, 并呈显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 第 12 个月转氨酶 (ALT) 显著降低 ($P < 0.05$); 牙龈增生 (GO) 现象停止。然而, 空腹血糖 (FBG) 在第 12 个月显著升高 ($P < 0.05$)。**结论** 使用环孢素 A 的肾移植患者, 若发生环孢素相关的 AR 和 (或) 其所致 DIDs, 可用他克莫司替换, 但需警惕换药所致的肾移植后新发糖尿病。

[关键词] 他克莫司; 环孢素 A; 肾移植; 药源性疾病; 急性排异反应

[中图分类号] R699.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)01-0075-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.016

A retrospective analysis of the efficacy and adverse reactions for the renal transplant patients converted from cyclosporine A to tacrolimus

WEI Zewu, ZHANG Wenwen, MA Duoling, BI Juan, CHEN Jiexiu, YANG Yunyun (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and adverse reactions for renal transplant patients converted from cyclosporine A to tacrolimus. **Methods** The follow-up data of renal transplant patients converted from cyclosporine A to tacrolimus were collected. The clinical therapeutic outcomes including drug induced diseases (DIDs) and acute rejection (AR) induced by cyclosporine A were analyzed during the first year after conversion with SPSS 17.0 software. **Results** The levels of Scr and BUN were significantly decreased during the first year after conversion for renal transplant patients with CScr and AR ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of direct bilirubin (DB) and total bilirubin (TB) were also significantly lowered ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) during the first year for drug-induced liver injury (DILI) patients. The average level of ALT was significantly decreased in 12 months after conversion ($P < 0.05$). The complications of gingival overgrowth (GO) stopped with the medication replacement. However, the fasting blood glucose (FBG) level increased significantly in 12 months after conversion ($P < 0.05$). **Conclusion** For renal transplant patients suffered from AR or the serious DIDs induced by cyclosporine A, conversion from cyclosporine A to tacrolimus could be considered. However, it should be aware of the high blood glucose or the new diabetes caused by tacrolimus.

[Key words] tacrolimus; cyclosporine A; kidney transplantation; drug induced disease; acute rejection

环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 也被称为“环孢菌素或环孢霉素”, 是由 11 个氨基酸构成的中性环状多肽, 是第 1 个钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)^[1]。自 1984 年 CsA 进入中国市场后, 大大提高了我国肾移植患者的长期生存率和生活质量。相对于二联方案 [硫唑嘌呤 (azathioprine,

AZA) + 泼尼松], 三联方案 (CsA + AZA + 泼尼松) 的应用使得尸体肾移植的 1 年存活率从 50% 提高到 80%, 5 年存活率从 25% 提高到 60%, 并大大降低了相关并发症的发生率。然而, 在使用 CsA 的过程中, 部分肾移植患者会因 CsA 疗效不佳而发生急性排异反应 (acute rejection, AR) 以及长期使用 CsA 而导致药源性疾病 (drug induced diseases, DIDs), 如慢性爬行肌酐升高 (creeping serum creatinine, CScr)、药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 和牙龈增生 (gingival overgrowth, GO) 等^[2-8]。

[作者简介] 卫泽武, 本科, 药师, Tel: (021) 31162335, Email: wzw3401@163.com

[通讯作者] 杨云云, 硕士, 药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 13262246965, Email: 13262246965@163.com

他克莫司(tacrolimus, TAC, 又称 FK506)是第2个CNI,是由日本大阪藤泽制药公司于1984年从筑波链霉菌的培养基中分离获得的大环内酯类抗生素^[2]。国家食品药品监督管理局(SFDA)于1999年正式批准其上市。TAC化学结构与CsA完全不同,且免疫抑制作用强于CsA,但其作用机制与CsA相似。在预防肾移植排异反应方面,TAC具有有效剂量低、排异反应发生率低及排异程度低的优势。用其替代CsA后,可减少约30%的AR,同时可减少抗淋巴细胞制剂及类固醇激素的用量。对于使用CsA的肾移植患者如果发生顽固性排异反应,将其基础免疫抑制剂CsA替换为TAC后,即可挽救约70%的肾移植患者。与CsA相比,TAC具有同样的不良反应发生率,但较少引起高血压、高胆固醇血症、高脂血症、GO和多毛症等现象^[9-11]。

第二军医大学附属长海医院有75%的肾移植患者使用CsA抗排异治疗,其中25%已将CsA替换为TAC。本研究回顾性分析上述群体以TAC替换CsA后的疗效及血糖的变化,为肾移植患者调整给药方案提供理论和科学依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

自1995年3月至2014年12月在本院泌尿外科进行同种异体肾移植的患者92例。

1.2 免疫抑制剂给药方案

1.2.1 初始免疫抑制剂方案

霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)制剂(0.25~1.0 g/次, q12 h, po)/AZA [1~5 mg/(kg·d), q24 h, po]+CsA [2~6 mg/(kg·d), q12 h, po]+强的松(prednisone, Pred)(5~20 mg/d, 每天早晨1次, po)。

1.2.2 替换后的免疫抑制剂方案

MPA制剂(0.25~1.0 g/次, q12 h, po)/AZA [1~5 mg/(kg·d), q24 h, po]+TAC [0.1~0.2 mg/(kg·d), q12 h, po]+Pred(5~20 mg/d, 每天早晨1次, po)。

1.3 生化指标

记录TAC替换CsA后1年内患者的肾功能:血肌酐(Ser)和尿素氮(BUN)、肝功能:直接胆红素(DB)、总胆红素(TB)、转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、空腹血糖(FBG),电解质(K⁺)浓度和血常规。

1.4 统计分析

用SPSS17.0统计软件分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示。分别将发生CScr、AR、DILI和GO的肾移植患者在替换方案后1、3、6和12个月的肾功能、肝功能和空腹血糖等指标与替换时(即替换后0个月)进行 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

共收集92例肾移植病例(活体供肾27例,尸体供肾65例),初始抗排异方案为MPA/AZA+CsA+Pred,14例术后出现了AR,57例出现了CScr,4例出现了GO,15例出现了DILI,患者本人要求替换用药方案的有2例;在发生AR或CsA相关的DIDs后,医师将上述肾移植患者的免疫抑制剂方案MPA/AZA+CsA+Pred替换为MPA/AZA+TAC+Pred。患者基本资料见表1。

表1 TAC替换CsA的肾移植患者基本资料($\bar{x}\pm s, n=92$)

生化指标	例数	性别(男/女)	体重指数(m/kg)	年龄(岁)	凝血酶原时间(t/mon)
CScr	57	43/14	62.8±8.7	42.1±11.8	53.8±31.0
AR	14	7/7	46.6±3.2	39.0±8.3	0.5±0.2
DILI	15	10/5	59.7±5.5	39.3±7.4	93.4±65.4
GO	4	3/1	57.0±10.6	53.0±0	96.3±41.2
其他	2	1/1	60.0±13.0	41.0±5.0	97.0±68.6

2.2 CScr肾移植患者肾功能变化

用TAC替换CsA的57例(62.0%)CScr肾移植患者中,有3例(3.3%)替换方案失败。替换成功的54例肾移植患者中,与替换时(0月)相比,替换后1、3、6和12个月的Ser和BUN均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明在替换用药方案后患者肾功能逐渐恢复正常(图1、图2)。

2.3 AR移植患者肾功能变化

用TAC替换CsA的14例(15.2%)AR肾移植患者,与替换时(0月)相比,替换后1、3、6和12个月的Ser和BUN均显著下降($P<0.01$),表明肾功能在换药后逐渐恢复正常(图3、图4)。

2.4 DILI肾移植患者肝功能变化

用TAC替换CsA的15例(16.3%)DILI肾移植患者,与替换时(0月)相比,替换后1、3、6和12个月的DB和TB均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见图5、图6;患者ALT和AST在换药后均呈下降趋势,但仅有ALT在换药后第12个月下降显著($P<$

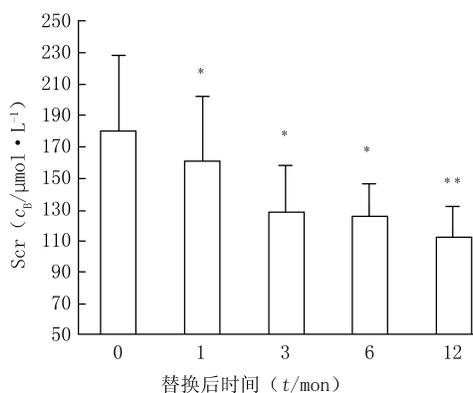


图1 CSr肾移植患者Scr变化(n=54)
* P<0.05, ** P<0.01, 与0月比较

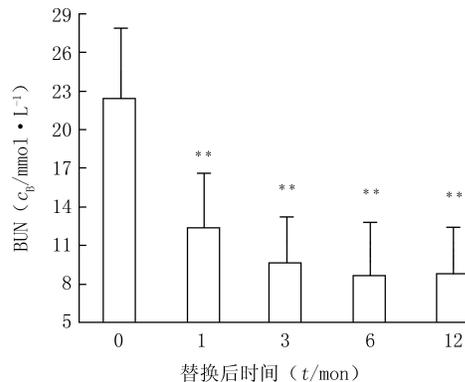


图4 AR肾移植患者BUN变化(n=14)
** P<0.01, 与0月比较

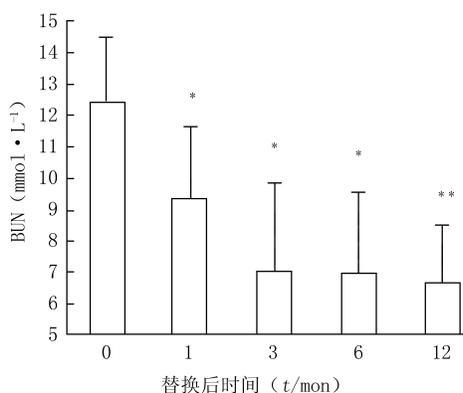


图2 CSr肾移植患者BUN变化(n=54)
* P<0.05, ** P<0.01, 与0月比较

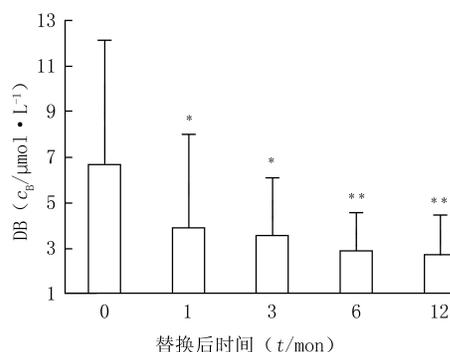


图5 DILI肾移植患者DB变化(n=15)
* P<0.05, ** P<0.01, 与0月比较

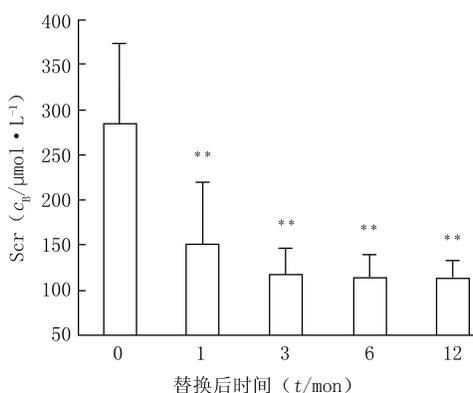


图3 AR肾移植患者Scr变化(n=14)
** P<0.01, 与0月比较

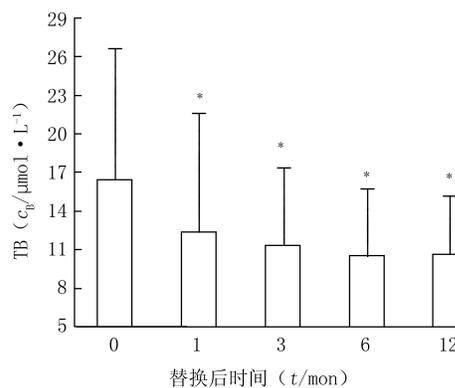


图6 DILI肾移植患者TB变化(n=15)
** P<0.01, 与0月比较

0.05), 见图7、图8。

2.5 GO肾移植患者牙龈变化

用TAC替换CsA的4例(4.3%)GO肾移植患者,在替换方案1个月后,牙龈停止增生。

2.6 血糖变化

在92例肾移植患者中,有7例(7.6%)在TAC替换CsA后发生了移植后糖尿病。肾移植患者的

FBG逐渐升高,与未换用药方案患者的FBG相比,替换后第12个月FBG已显著升高(P<0.05),见图9。

3 讨论

CsA作为肾移植患者的基础免疫抑制剂之一,大大提高了移植肾患者的存活率和生存质量^[1]。然而,使用CsA的肾移植患者AR的发生率较高^[12]。

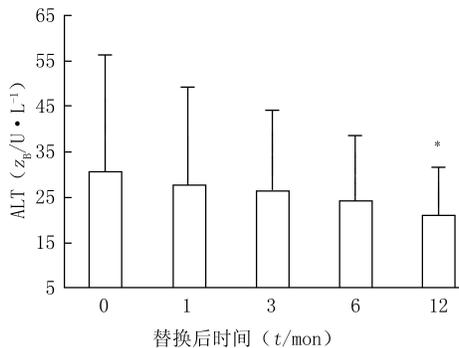


图7 DILI肾移植患者ALT变化(n=15)
* P<0.05,与0月比较

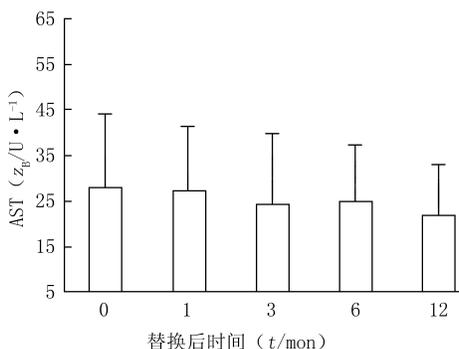


图8 DILI肾移植患者AST变化(n=15)

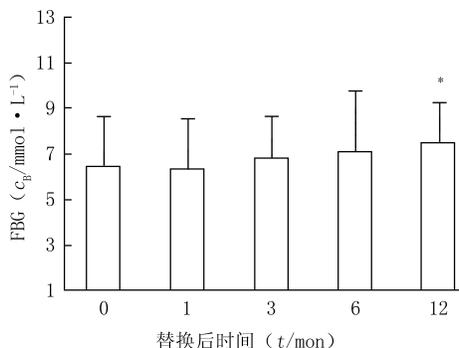


图9 肾移植患者FBG变化(n=92)
* P<0.05,与未替换用药方案患者比较

长期使用CsA往往会导致DIDs,多累及泌尿系统、消化系统和牙龈等。CsA通过刺激转录生长因子β(transforming growth factor β,TGF-β)的表达,导致移植肾肾间质纤维化,临床主要以CScr为特点^[13]。90%的CsA从胆道排泄,可干扰胆盐依赖性和(或)非依赖性胆汁排出,导致胆汁阻塞性肝病,表现为TB和DB的异常^[14]。另外,CsA可增加5α-二氢睾酮(5α-dihydrotestosterone,5α-DUT)的合成与活化,活化的5α-DUT特异性激活成纤维细胞,进而降低成胶原酶活性和增加胶原蛋白合成,从而导致GO,此外,TGF-β在GO的发生中也发挥着重要

作用^[15,16]。

TAC是继CsA后的第2个CNI,免疫抑制强度是CsA的10~100倍,故AR的发生率低于CsA。鉴于TAC免疫抑制作用强和肝肾毒性小等优势,它已经成为目前肾移植患者最常用的CNI。因此,大量的研究支持,将CsA替换为TAC,用于改善或治愈CsA所致的GO、CScr、DILI和多毛症等DIDs^[9-11]。

本研究发现,在用TAC替换CsA后的1年内,CScr或AR肾移植患者的肾功能逐渐恢复正常或保持稳定;DILI肾移植患者的TB、DB和ALT逐渐降至正常;TAC抑制了肾移植患者的GO。以上研究结果表明,用TAC替换CsA可改善或治愈CsA所致的DIDs和逆转AR,从而提高移植肾的生存期和患者的生活质量。此外,用TAC替代CsA后,有7例发生了空腹血糖升高现象,发生率为7.6%,表明TAC对肾移植患者血糖的影响较CsA要大,长期使用可能会诱发移植后高血糖或移植后糖尿病^[17,18]。此外,TAC引起的神经毒性(如头痛)和胃肠道毒性(如腹痛、腹泻)等不良反应的严重程度均大于CsA。然而,本研究的不足之处在于,仍需进一步扩大样本量,并考察TAC替代CsA后的长期(1年以上)疗效和安全性。

4 结论

对于使用CsA的肾移植患者,若发生了CScr、AR、DILI和GO等严重并发症,临床医生和药师应对肾移植患者状况加以评估,权衡利弊,再将CsA替换为TAC,同时应警惕TAC所致的高血糖或移植后糖尿病。

【参考文献】

- [1] Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation[J]. N Engl J Med, 2004, 351(26):2715-2729.
- [2] Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results [J]. Transpl Int, 2016, 29(3):307-314.
- [3] Ateyya H. Amelioration of cyclosporine induced nephrotoxicity by dipeptidyl peptidase inhibitor vildagliptin [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1):571-577.
- [4] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy [J]. N Engl J Med, 2003, 349(24):2326-2333.
- [5] Gau CH, Tu HP, Chin YT, et al. Can chlorhexidine mouthwash twice daily ameliorate cyclosporine-induced gingival overgrowth? [J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(3):131-

- 137.
- [6] Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2010, 24(3): 105-120.
- [7] Rezzani R. Cyclosporine A and adverse effects on organs: histochemical studies[J]. *Prog Histochem Cytochem*, 2004, 39(2):85-128.
- [8] Kamel M, Kadian M, Srinivas T, et al. Tacrolimus confers lower acute rejection rates and better renal allograft survival compared to cyclosporine [J]. *World J Transplant*, 2016, 6(4):697-702.
- [9] Franke GH, Trampenau C, Reimer J, et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus leads to improved disease-specific quality of life in patients after kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(5):1293-1294.
- [10] Videla CO. Two-year experience with tacrolimus in renal transplantation after late conversion from cyclosporine therapy[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6):2659-2663.
- [11] Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, et al. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing ciclosporin-related side-effects[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(7):816-823.
- [12] 黄晓宁, 陈小娟, 李 勇. 肾移植术后患者应用他克莫司与环孢素 A 发生急性排斥反应的 Meta 分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(5):636-639.
- [13] Tao Y, Hu L, Li S, et al. TraniLAST prevents the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity through regulation of transforming growth factor β /Smad pathways[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5):1985-1988.
- [14] Seeland S, Török M, Kettiger H, et al. A cell-based, multiparametric sensor approach characterises drug-induced cytotoxicity in human liver HepG2 cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(3):1109-1120.
- [15] Cond SAP, Bastos MG, Vieira BJ, et al. Down-regulation of transforming growth factor beta-2 expression is associated with the reduction of cyclosporin induced gingival overgrowth in rats treated with roxithromycin: an experimental study [J]. *BMC Oral Health*, 2009, 9(1):33.
- [16] Al-Hamilly NS, Radwan LR, Abdul-Rahman M, et al. Biological roles of KGF, CTGF and TGF- β in cyclosporine-A- and phenytoin-induced gingival overgrowth: A comparative experimental animal study. [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 66:38-43.
- [17] 余爱华, 辛华雯, 吴笑春, 等. 环孢素和他克莫司对肾移植后发生糖尿病的影响研究[J]. *中国药师*, 2011, 14(4):521-523.
- [18] Sinangil A, Celik V, Barlas S, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation and pretransplant hypomagnesemia [J]. *Prog Transplant*, 2016, 26(1):55-61.
- [收稿日期] 2017-02-20 [修回日期] 2017-06-30
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 70 页)

- [2] 苏显中, 于 敏, 李 明, 等. HP20 树脂分离纯化赤芍抑菌活性成分的研究 [J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(20):12067-12069.
- [3] 向楚兵, 倪彩霞, 陈 林, 等. 赤芍二基原药材的抗炎、镇痛作用比较研究 [J]. *中药与临床*, 2011, 2(1):46-48.
- [4] 郑世存, 李晓宇, 欧阳兵, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(2):100-103.
- [5] 李 静. HPLC 测定舒胃颗粒中芍药苷的含量 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(4):349.
- [6] 肖 焕, 马再鸿. HPLC 测定养血当归片中芍药苷的含量 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2012, 10(2):154-155.
- [7] 杨媛媛, 马晓康, 顾政一, 等. 不同产地新疆赤芍中芍药苷的含量测定 [J]. *医药导报*, 2008(7):763-764.
- [8] 钟美霞, 肖佳尚, 劳海燕. HPLC 法测定通络胶囊中芍药苷的含量 [J]. *广东药学院学报*, 2007(3):252-253.
- [9] 杨金草. HPLC 谱法测定清肺平喘口服液中药药苷的含量 [J]. *临床合理用药杂志*, 2009, 2(13):71-72.
- [10] 尹宁宁, 徐华玲, 徐丽华. 白芍中芍药苷含量测定影响因素的实验研究 [J]. *中国医药导报*, 2009, 6(11):43-44.
- [11] Shin HK, Seo CS. Simultaneous determination of nine marker compounds in the traditional Korean medicine, Dangguisusan by high-performance liquid chromatography [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(43):555-561.
- [12] Sumino M, Saito Y, Ikegami F, et al. A simultaneous determination of principal compounds in tokishakuyakusan by high-performance liquid chromatography with diode array detector [J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53(2):320-324.
- [13] 龚 青, 鲁 敏, 戚雁飞. 高效液相色谱法测定小儿肠胃康颗粒中芍药苷的含量 [J]. *医药导报*, 2008, 27(3):328-329.
- [14] 陈 赟. 煎煮法提取赤芍中芍药苷的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(3):645-646.
- [15] 解江纯, 刘志东, 田 慧, 等. 芍药苷稳定性研究 [J]. *天津中医药*, 2010, 27(4):344-345.
- [16] 董明纲, 郭春燕, 张 力, 等. 赤芍中芍药苷提取溶剂的选择 [J]. *四川中医*, 2006, 24(6):35-37.
- [收稿日期] 2017-04-10 [修回日期] 2017-12-29
[本文编辑] 陈盛新