

他克莫司血药浓度监测在膜性肾病治疗中的意义[△]

叶冬梅^{1*}, 吴潮清^{2#}, 申庆荣¹, 金雪峰¹ (1. 广西壮族自治区人民医院药学部, 南宁 530021; 2. 广西壮族自治区人民医院肾内科, 南宁 530021)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3649-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.14

摘要 目的: 探讨他克莫司血药浓度监测在膜性肾病治疗中的意义。方法: 41例膜性肾病患者服用他克莫司达到稳态血药浓度后, 用酶扩大免疫分析法测定他克莫司血药谷浓度, 对患者进行随访, 记录临床治疗效果, 应用统计学软件SPSS 16.0分析他克莫司血药浓度与临床疗效的相关性。结果: 完全缓解(CR)组的他克莫司平均血药浓度为(7.47±2.74)ng/ml, 部分缓解(PR)组为(5.72±1.19)ng/ml, 无缓解(NR)组为(3.30±1.08)ng/ml, 总缓解率为75.61%。CR组血药浓度最高, 其次为PR组, NR组明显低于前二者, 三者两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 他克莫司治疗膜性肾病的临床疗效与血药浓度相关, 监测全血他克莫司谷浓度在膜性肾病治疗中具有重要的临床指导意义。

关键词 他克莫司; 膜性肾病; 血药浓度; 临床疗效

Significance of Tacrolimus Blood Concentration Monitoring to the Therapy of Membranous Nephropathy

YE Dong-mei¹, WU Chao-qing², SHEN Qing-rong¹, JIN Xue-feng¹ (1. Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; 2. Dept. of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the significance of tacrolimus blood concentration monitoring to the therapy of membranous nephropathy. METHODS: 41 patients with membranous nephropathy received tacrolimus, and the blood concentration of tacrolimus reached to steady state. The trough concentration of tacrolimus was determined by EMIT. The patients were followed up, and clinical therapeutic efficacies were recorded. The relationship of blood concentration of tacrolimus with clinical efficacy was evaluated by SPSS 16.0 software. RESULTS: The blood concentration of tacrolimus was (7.47±2.74)ng/ml in complete remission (CR) group, (5.72±1.19) ng/ml in partial response (PR) group, and (3.30±1.08) ng/ml in no response (NR) group, with total remission rate of 75.61%. The blood concentration of CR group was the highest, followed by PR group and NR group, there was statistical significance among 3 groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome is correlate to the blood concentration intimately. Trough concentration monitoring of tacrolimus has important significance to the treatment of membranous nephropathy.

KEYWORDS Tacrolimus; Membranous nephropathy; Blood concentrations; Clinical efficacy

膜性肾病的治疗至今尚无公认的最佳方案, 临床上主要使用免疫抑制剂治疗。传统的糖皮质激素联合环磷酰胺(CTX)或苯丁酸氮芥治疗只对部分患者有效, 不少患者难以耐受药物的不良反应而中断治疗^[1]。文献报道应用他克莫司(Tacrolimus, TAC, FK506)联合小剂量泼尼松治疗膜性肾病取得了较好的疗效^[2]。FK506是一种强力的新型免疫抑制剂, 通过抑制白介素(IL)-2等多种细胞因子的产生和T细胞活化, 达到抑制抗宿主反应和迟发性变态反应。FK506血药浓度个体差异大, 有效剂量与中毒剂量之间的安全范围较窄, 国内尚未

见膜性肾病患者FK506血药浓度监测的文献报道, 有必要探讨FK506血药浓度与其疗效及安全性的关系, 以使膜性肾病患者更安全、有效地使用FK506, 降低不良反应发生率, 减少患者血药浓度测定次数, 降低医疗费用。

1 材料

1.1 仪器与试剂

Viva.E全自动生化仪(德国西门子公司); FK506检测试剂(批号: 8R019UL-E2)、FK506定标液(批号: 8R019UL-E2)、FK506样本前处理液(批号: 8S079UL-E1)均购自西门子医学诊断有限公司; FK506/CsA多水平全血质控品(美国More Diagnostics公司, 批号: 250-0279); 甲醇(天津市光复精细化工研究所, 色谱纯)。

1.2 入选标准

于2013年1月—2014年1月在广西壮族自治区人民医院住院患者中, 选择经肾活检诊断为原发性膜性肾病, 符合以下

△ 基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(No.桂卫重2012105); 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(No.桂卫自2013351)

* 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0771-2186165。E-mail: yedong1225@163.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 慢性肾炎、肾病综合征等肾脏疾病的诊治及肾脏病危重症的救治。电话: 0771-2186192。E-mail: wchaoqing123@126.com

条件的病例41例为研究对象:(1)临床表现符合肾病综合征或肾小球肾炎标准;(2)病理诊断为膜性肾病(包括不典型膜性肾病);(3)血肌酐(Scr) $<221\ \mu\text{mol/L}$,无肝肾功能、血象及血糖值异常;(4)育龄女性患者妊娠试验结果阴性,并同意采取避孕措施。其中男性21例,女性20例,年龄18~79岁,平均年龄 (48.39 ± 16.60) 岁,男、女年龄组差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2 方法^[3-4]

2.1 治疗方案

所有患者均采用FK506联合小剂量泼尼松治疗。FK506初始给药剂量为 $0.05\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,严格间隔12 h给药,空腹口服(餐前0.5 h或餐后1 h)。视血药浓度、临床疗效及患者耐受情况减少或增加剂量。1周后若血药浓度 $<4.5\ \text{ng/ml}$,FK506剂量增加 $0.01\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$;若 $>10\ \text{ng/ml}$,FK506剂量减少 $0.01\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。第2~3周,血药浓度 $<4.5\ \text{ng/ml}$,若尿蛋白明显下降,维持原给药剂量,若尿蛋白无明显下降,FK506剂量增加 $0.01\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$;血药浓度 $>10\ \text{ng/ml}$,FK506剂量减少 $0.01\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

2.2 FK506血药浓度测定

取FK506质控品和患者服药前30 min加乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)抗凝剂的全血200 μl ,按顺序先后加甲醇200 μl 及样品预处理液(红细胞溶解剂)50 μl ,涡旋混合器振荡40 s,混匀后静置5 min,以转速为14 000 r/min离心15 min,取上清液测定FK506血药浓度,仪器自动操作,根据存储的标准曲线换算出血药浓度并打印结果。

2.3 临床疗效观察

给药治疗后1、2周及1、2、3、6个月以酶扩大免疫分析(EMIT)法测定FK506全血谷浓度(c_{min}),同时检查血常规、尿蛋白、白蛋白、水肿程度、肝肾功能及凝血五项,进行临床疗效评价。临床评价标准:(1)完全缓解(CR):24 h尿蛋白 $<0.3\ \text{g/h}$,血清白蛋白正常,水肿消失,肾功能稳定;(2)部分缓解(PR):肾功能稳定的前提下,血清白蛋白 $\geq 30\ \text{g/L}$,24 h尿蛋白定量下降 $\geq 50\%$,但仍未达到CR,水肿基本消失;(3)无缓解(NR):24 h尿蛋白下降 $<50\%$,血清白蛋白 $<30\ \text{g/L}$,伴水肿或肾功能不稳定。随访6个月。

2.4 药品不良反应评价

评价疗效的同时监测血常规、肝肾功能、血糖、血脂等实验室指标,观察神经、骨骼系统反应等临床症状,评价药品不良反应。

2.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用非参数统计方法,多组之间比较采用Kruskal-Wallis检验,两组之间比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 临床疗效

完成治疗的41例患者中,31例患者(75.61%)于治疗6个月后尿蛋白转阴或减少,其中8例在治疗1个月后完全恢复至正常水平,4例治疗2个月后完全恢复至正常范围。CR组:(1)

24 h尿蛋白变化:用药后1周较用药前有明显下降,降幅 $\geq 50\%$,差异有统计学意义($P<0.05$)。用药后2周及1、2、3、6个月24 h尿蛋白较用药前明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。用药3个月24 h尿蛋白水平基本回归正常,且用药后6个月与3个月比较,24 h尿蛋白继续降低($P=0.024$)。提示该组治疗3个月后基本达到CR状态,继续治疗可以增强疗效。(2)白蛋白变化:用药后1、2周与1、2、3、6个月白蛋白较用药前明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。用药后2个月白蛋白水平基本回归正常。用药后2周与1周、1个月与2周、2个月与1个月、3个月与2个月比较,24 h尿蛋白、白蛋白变化差异均无统计学意义($P=0.123$ 、 $P=0.123$ 、 $P=0.159$ 、 $P=0.224$ 、 $P=0.224$ 、 $P=0.45$ 、 $P=0.573$ 、 $P=0.491$)。用药后6个月与3个月比较,24 h尿蛋白、白蛋白均有显著改善($P=0.024$ 、 $P=0.023$)。提示该疗效组在治疗后3个月基本达到CR,在3个月后疗效仍继续增强。PR组:(1)24 h尿蛋白变化:用药后1个月较用药前有明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。用药后2、3、6个月24 h尿蛋白均较用药前明显下降,下降幅度 $\geq 50\%$,差异有统计学意义($P<0.01$)。但用药6个月后24 h尿蛋白水平仍 $>0.3\ \text{g/h}$,未达到CR。(2)白蛋白变化:用药后1、2周与1、2、3、6个月白蛋白较用药前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。用药后3个月白蛋白水平基本回归正常。在用药后1个月24 h尿蛋白显著下降($P=0.012$),白蛋白明显升高($P=0.006$)。用药后2周与1周、1个月与2周、2个月与1个月、3个月与2个月、6个月与3个月比较,24 h尿蛋白、白蛋白变化差异均无统计学意义($P=0.299$ 、 $P=0.184$ 、 $P=0.204$ 、 $P=0.084$ 、 $P=0.435$ 、 $P=0.603$ 、 $P=0.341$ 、 $P=0.470$ 、 $P=0.668$ 、 $P=0.495$)。NR组:在治疗6个月后24 h尿蛋白有下降趋势,与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),未出现缓解;白蛋白与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者的肌酐值在治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。FK506治疗前后实验室检查参数见表1。

3.2 血药浓度与疗效的关系

根据FK506治疗膜性肾病的临床评价标准,尿蛋白 $<0.3\ \text{g/h}$ 、血清白蛋白正常、血清肌酐值正常即为CR;肾功能稳定的前提下,血清白蛋白 $\geq 30\ \text{g/L}$,24 h尿蛋白定量下降 $\geq 50\%$,但仍未达到CR为PR;24 h尿蛋白定量下降 $<50\%$ 为NR。FK506治疗3个月后10例患者得到CR,6个月后共计15例获得CR,占36.6%;16例获得PR,占39.0%;10例NR,占24.4%。治疗过程中无患者复发。CR组血药浓度最高,其次为PR组,NR组明显低于前二者,三者两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CR组的FK506最低血药浓度为 $4.69\ \text{ng/ml}$,最高血药浓度为 $10.21\ \text{ng/ml}$,PR组的最低血药浓度为 $4.53\ \text{ng/ml}$,故推断FK506治疗膜性肾病有效的血药浓度范围为 $4.53\sim 10.21\ \text{ng/ml}$ 。不同疗效组的FK506血药浓度监测结果见表2。

3.3 不良反应

临床上FK506的常见不良反应有脱发、震颤、高脂血症、高血压(可为原发性的)、高钾血症及血糖升高^[3-4]。在41例患者中,1例出现手颤现象,2例出现感音性耳聋、耳鸣,1例出现头晕、眼花、乏力,2例出现肝损害,3例出现继发性血糖升高。不同疗效组不良反应发生率如下:CR组3例,占33.3%;PR组

表1 FK506治疗前后实验室检查参数($\bar{x} \pm s, n=41$)Tab 1 Laboratory parameters before and after FK506 treatment($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	时间	血药浓度,ng/ml	24 h尿蛋白,g/h	白蛋白,g/L	肌酐, μ mol/L
CR组	用药前	0.00±0.00	6.06±4.46	23.75±4.64	76.82±22.93
	第1周	6.72±2.97	2.86±2.58*	29.58±2.76**	72.55±18.35
	第2周	8.01±2.32	1.39±1.16**	32.50±4.74**	71.09±17.13
	第1个月	6.96±2.34	0.80±0.69**	34.03±4.52**	77.27±22.68
	第2个月	7.53±2.23	0.41±0.19**	35.25±3.53**	76.00±23.38
	第3个月	7.01±1.98	0.32±0.22**	36.44±2.76**	83.18±28.93
	第6个月	8.41±2.66	0.14±0.09**	38.10±4.71**	86.10±32.60
PR组	用药前	0.00±0.00	4.04±3.21	24.02±7.07	77.00±16.38
	第1周	4.89±0.93	4.69±3.81	30.01±9.08*	80.58±15.80
	第2周	5.65±1.09	3.16±2.51	30.64±6.37*	78.17±15.11
	第1个月	6.07±1.27	2.14±1.85*	33.14±6.69**	84.58±21.10
	第2个月	5.77±1.30	1.42±0.81**	34.69±5.80**	83.50±18.31
	第3个月	5.95±1.11	1.29±0.65**	35.67±4.51**	81.90±17.18
	第6个月	6.03±1.16	1.12±0.71*	37.11±3.30**	82.86±20.14
NR组	用药前	0.00±0.00	6.01±5.30	20.97±6.19	79.11±15.33
	第1周	2.33±1.07	5.01±3.13	23.70±6.58	69.67±12.96
	第2周	2.81±0.82	5.26±4.36	24.93±5.12	68.22±15.67
	第1个月	3.54±1.17	4.67±2.70	25.97±3.46	71.78±16.15
	第2个月	3.76±1.09	3.38±2.01	25.64±4.70	72.25±19.40
	第3个月	3.62±1.01	3.49±1.47	26.80±6.29	82.00±18.87
	第6个月	3.83±1.27	3.28±1.26	26.98±4.79	78.00±14.31

注:与治疗前比较,* $P<0.01$,** $P<0.05$ Note: vs. before treatment,* $P<0.01$,** $P<0.05$ 表2 不同疗效组的FK506血药浓度监测结果($\bar{x} \pm s, n=41$)Tab 2 FK506 blood concentrations in different groups($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	例数	平均血药浓度,ng/ml
CR组	15	7.47±2.74
PR组	16	5.72±1.19
NR组	10	3.30±1.08
P		0.016

5例,占55.6%;NR组1例,占11.1%。提示不良反应发生在具有较高FK506血药浓度的CR和PR组患者中。上述不良反应除血糖升高需药物控制外,其他类型不良反应经调整FK506剂量后症状消失,余未出现明显不良反应。提示FK506不良反应相对较少,药物使用较为安全。

4 讨论

膜性肾病是成年人原发性肾病综合征常见的病理类型,其发病机制至今尚未完全阐明,临床以大量蛋白尿为主要表现。糖皮质激素一直作为其一线治疗药物,但由于部分患者应用糖皮质激素疗效不佳,在延长激素治疗时间的同时加重了其不良反应^[6],故不提倡单独使用。糖皮质激素联合细胞毒药物在缓解蛋白尿和延长肾脏存活方面有效^[6]。亦有文献报道,联用环磷酰胺、环孢素等细胞毒药物,其不良反应较大,临床疗效不肯定^[7]。因此,一种新的治疗方法就显得尤为重要。FK506为新型的免疫抑制剂,已成功应用于同种异体器官移植术后预防排斥反应的治疗^[7]。近年来,FK506在肾病综合征患

者的治疗中初步显示出效果^[8]。FK506用于膜性肾病的治疗报道不多,其用量及疗程无统一的意见^[9]。

本研究提示,FK506在CR组血药浓度最高,其次为PR组,NR组明显低于前二者,三者两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明血药浓度是影响FK506临床疗效的主要因素。FK506治疗膜性肾病的临床疗效与血药浓度呈正相关,有效的血药浓度范围为4.53~10.21 ng/ml。

本研究发现,NR组患者血药浓度与给药剂量间相关性不佳,加大给药剂量,血药浓度亦未能明显升高。文献提示FK506在体内主要由细胞色素P₄₅₀(CYP)3A亚家族代谢,代谢酶的遗传多态性对不同个体的药物治疗作用及不良反应产生重要影响^[10]。患者代谢酶的遗传多态性对FK506临床应用的影响是否为NR组患者血药浓度偏低的原因,笔者未能深入研究,有待进一步探讨。

本研究的样本数偏少、随访时间较短,需进一步扩大研究样本、延长观察时间来评估FK506血药浓度与临床疗效及不良反应之间的相关性。

参考文献

- [1] 刘志红.膜性肾病的治疗[J].肾脏病与肾移植治疗杂志,2009(4):353.
- [2] Denys A, Allain F, Masy E, et al.Enhancing the effect of secreted cyclophilin B on immunosuppressive activity of cyclosporine[J].*Transplantation*,1998,65(8):1 076.
- [3] Shapiro R, Scantlebury V, Jordan ML, et al.Posttransplant diabetes in pediatric recipients on FK506 rolimus[J].*Transplantation*,1999,67(5):771.
- [4] 李馨,李涛,唐恺.他克莫司中毒诱发药物性糖尿病[J].药物不良反应杂志,2004,6(1):44.
- [5] 石书梅,徐成刚,赵学智.环磷酰胺与环孢素A治疗难治性肾病的对比观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(4):336.
- [6] 黄赤兵,许晓婷,范明齐,等.低剂量他克莫司为基础四联免疫抑制方案在肾移植中的应用:4年随访结果[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(44):8 217.
- [7] 杜偲倩,王文,周颖,等.他克莫司二联与三联用药对肝移植术后患者有效性和安全性的Meta分析[J].中国药房,2012,23(10):918.
- [8] 谭鹤长,黄向阳.环孢素A联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病31例临床分析[J].临床医学工程,2010,17(7):81.
- [9] 章海涛,胡伟新,谢红浪,等.普乐可复与环磷酰胺诱导治疗IV型狼疮性肾炎的疗效比较[J].肾脏与透析肾移植杂志,2006(6):501.
- [10] 周永恒,石磊,唐镜波,等.影响他克莫司血药浓度的因素[J].中国药房,2005,16(24):1 909.

(收稿日期:2014-10-14 修回日期:2015-07-20)

(编辑:李 劲)