

五酯胶囊对肾移植受者他克莫司全血浓度的影响☆

胡建敏, 陈桦, 李民, 赵明

Effect of *Wuzhi* capsules on whole blood concentration of Tacrolimus in renal transplantation recipients

Hu Jian-min, Chen Hua, Li Min, Zhao Ming

Abstract

BACKGROUND: It has reported that the combination of Tacrolimus and *Wuzhi* capsules can increase the peak concentration and area under curve of Tacrolimus recipients, however, the effects of this combination on recipients is poorly understood.

OBJECTIVE: To investigate the effects of *Wuzhi* capsules on the blood concentration of Tacrolimus recipients.

METHODS: A total of 38 renal transplantation recipients receiving triple therapy regime (Tacrolimus+mycophenolate+Prednisolone) were involved in the study and were divided into the experimental group ($n=21$) and control group ($n=17$). Recipients in the experimental group were taking *Wuzhi* capsules simultaneously, and those in the control group were not taking *Wuzhi* capsules. The Tacrolimus dosage to therapeutic concentration window and renal function were compared between the two groups at months 1, 3 and 6 after transplantation. The incidence rates of acute rejection and diabetes mellitus, and renal and liver functions were observed at 6 months after transplantation.

RESULTS AND CONCLUSION: The Tacrolimus dosage to therapeutic concentration window of the experimental group was significantly smaller than that of the control group ($P < 0.05$). However, incidence rate of acute rejection, diabetes mellitus, and renal and liver functions had no dramatically difference in 2 groups ($P > 0.05$). Results suggest that *Wuzhi* capsules may improve the immunosuppressive efficacy of Tacrolimus in renal recipients, therefore, can decrease the toxic effect of Tacrolimus with reduction dosage.

Hu JM, Chen H, Li M, Zhao M. Effect of *Wuzhi* capsules on whole blood concentration of Tacrolimus in renal transplantation recipients. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2010;14(5): 887-890.
[http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 国内有关于健康受试者他克莫司与五酯胶囊合用后他克莫司峰浓度和药时曲线下面积明显增加的报道, 但关于该药物组合对临床肾移植受者的影响还未见报道。

目的: 观察五酯胶囊对肾移植受者他克莫司全血浓度的影响。

方法: 将 38 例采用他克莫司+霉酚酸酯+泼尼松三联免疫方案的首次肾移植受者作为观察对象, 按随机数字表法分成 2 组, 试验组 21 例同时服用五酯胶囊, 对照组 17 例未服用五酯胶囊, 检测并比较两组受者肾移植后第 1, 3, 6 个月达到治疗窗他克莫司全血浓度时的他克莫司剂量和肾功能, 观察两组肾移植后 6 个月内急性排斥反应发生率、肝肾功能及糖尿病发生率。

结果及结论: 试验组肾移植后第 1, 3, 6 个月达到治疗窗他克莫司全血浓度时的他克莫司剂量均显著低于对照组($P < 0.05$)。两组肾功能、肝功能损害发生率、急性排斥反应发生率、糖尿病发生率差异均无显著性意义($P > 0.05$)。结果提示, 五酯胶囊能明显提高肾移植受者他克莫司全血浓度, 减少他克莫司服用量及其产生的毒性作用。

关键词: 五酯胶囊; 他克莫司; 肾移植; 器官移植; 全血浓度

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.030

胡建敏, 陈桦, 李民, 赵明. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司全血浓度的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(5):887-890. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

在肾移植受者临床监测他克莫司全血浓度过程中, 某些中药或中药有效成分和他克莫司合用时, 会影响他克莫司血药浓度。五酯胶囊为木兰科植物五味子果实中提取的木脂素衍生物精制而成, 药理及临床结果表明, 其有效成分在改善心肌营养^[1-2]、肝损伤治疗^[3-4]、镇静抗失眠^[5]、抗氧化作用^[6]、抗肿瘤等领域得到广泛应用^[7]。作者前期实验发现五酯胶囊与他克莫司合用时, 他克莫司血药浓度明显提高, 有些受者甚至将此药物组合作为节约他克莫司的方

法。国内有关于健康受试者他克莫司与五酯胶囊合用后他克莫司峰浓度和药时曲线下面积明显增加的报道^[8], 但关于该药物组合对临床肾移植受者的影响还未见报道。本文选择 38 例肾移植后服用他克莫司的受者为观察对象, 分析五酯胶囊对他克莫司血药浓度的影响及其临床应用意义。

1 对象和方法

设计: 随机对照观察。

时间及地点: 于 2007-11/2008-12 在南方医科大学珠江医院器官移植科完成。

Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Hu Jian-min☆, Studying for doctorate, Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China
hjm1226@yahoo.com.cn

Correspondence to: Zhao Ming, Doctor, Chief physician Professor, Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China
zhaoming02@hotmail.com

Received:2009-07-21
Accepted:2009-10-10

南方医科大学珠江医院器官移植科, 广东省广州市 510282

胡建敏☆, 男, 1979 年生, 江西省新干县人, 汉族, 在读博士, 主要从事移植免疫方面的研究。
hjm1226@yahoo.com.cn

通讯作者: 赵明, 博士, 主任医师, 教授, 南方医科大学珠江医院器官移植科, 广东省广州市 510282
zhaoming02@hotmail.com

中图分类号:R617
文献标识码:B
文章编号:1673-8225 (2010)05-00887-04

收稿日期: 2009-07-21
修回日期: 2009-10-10
(20090702025/G · Z)

对象: 选择本院2007-11/2008-12收治的38例肾移植受者为观察对象, 原发病均为慢性肾小球肾炎。

纳入标准: ①首次接受肾移植。②单纯肾移植患者。③患者及其家属对治疗方案知情同意, 且自愿接受调查并定期随访。

排除标准: ①供受者ABO血型不合。②移植前最后一次测定的群体反应性抗体>10%。③有临床意义的感染需要继续治疗。④恶性肿瘤患者、糖尿病患者。⑤肝功能异常。⑥人类免疫缺陷病毒阳性。⑦HbsAg或HCV阳性。⑧准备怀孕、妊娠期或/和哺乳期女性。

组织配型: 入选病例供受者ABO血型均相容, 群体反应性抗体均为阴性。在淋巴细胞毒交叉配合试验。供受者HLA配型符合可允许错配原则。

方法:

免疫抑制方案: 移植后3 d静脉注射甲基泼尼松龙(Pfizer Manufacturing生产, 每支500 mg)500 mg/d, 第4天250 mg; 以后口服他克莫司(Astellas Pharma Manufacturing生产, 0.5 mg/片)+吗替麦考酚酯(Roche生产, 0.25 g/粒)+泼尼松(浙江仙琚制药, 5 mg/片)。移植后第1个月他克莫司剂量按0.10 mg/(kg·d)计算, 以其近似值给药, 于每日早、晚8:00分2次服用, 移植后根据受者他克莫司血浓度逐渐调整他克莫司剂量, 使他克莫司血药浓度在相应时期的治疗窗范围内(移植后一两个月7~9 μg/L, 3~6个月6~8 μg/L)。移植后霉酚酸酯剂量为500 mg, 1次/d(每日早、晚8:00服药)。泼尼松初始为30 mg, 1次/d, 2个月内逐渐减至20 mg, 1次/d。对发生急性排斥反应者应用甲基泼尼松龙300~500 mg/d, 连续3 d; 对耐激素排斥, 应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(法国IMTIX-SANGSTAT公司, 25 mg/d)治疗3~7 d。

病例分组: 为避免CYP3A5基因多态性可能导致的他克莫司血药浓度差异^[9-10], 本文入选病例均为汉族, 所有观察对象按随机数字表法分成2组: ①对照组17例, 移植后直接应用他克莫司、霉酚酸酯、泼尼松三联免疫抑制治疗, 不使用五酯胶囊。②试验组21例, 移植后采用他克莫司、霉酚酸酯、泼尼松三联免疫抑制治疗; 同时给予五酯胶囊(四川禾正制药有限公司生产, 每粒含五味子甲素11.25 mg, 化学结构式C₂₄H₃₂O₆), 服用方法: 与他克莫司同时服用, 2粒/次, 2次/d, 5 d后开始测定血中他克莫司的浓度, 根据其浓度调整他克莫司的剂量, 使之稳定达窗, 其余治疗方法两组间均相同。

主要观察指标: 患者移植后服用他克莫司的第1个月, 每周采血2次, 第二三个月每周采血1次, 3个月以后至半年内每2周采血1次。采血时间为清晨8时服药前, 空腹抽静脉血2 mL, 置于加有乙二胺四乙酸二钠抗凝的试管中待测(若是首次测定他克莫司谷值浓度, 要求服药3 d以上)。观察两组试验对象急性排斥反应的发生情况、

并发症、自身和移植器官的恢复和存活情况、肝肾功能、血糖等和他克莫司用量的变化。

急性排斥反应判断标准: ①尿量骤减, 发热, 移植区胀痛、压痛。②24 h内血清肌酐升高≥ 26.4 μmol/L或超过基线值的25%, 且已排除其他原因。③彩色超声波提示移植物体积增大, 血管阻力指数高于正常。④经甲基泼尼松龙500 mg/d冲击(或使用人抗胸腺细胞球蛋白等)治疗后上述各项均缓解。

设计、实施、评估者: 试验设计为第一、二、三作者, 干预实施为第一、二作者, 评估为第三、四作者。

统计学分析: 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用t检验, 计数资料为 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。资料分析由第一、三作者采用SPSS 13.0软件完成。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入肾移植受者38例, 对照组17例, 试验组21例, 其中试验组2例、对照组1例因出现爬行肌酐退出本次试验。

2.2 两组病例一般资料 两组性别、年龄、体质量、供体类型、HLA配型差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 两组病例临床资料
Table 1 Clinical data of patients in two groups

Item	Control group (n=17)	Experimental group (n=21)
Gender (n)		
Male	12	14
Female	5	7
Age (yr)		
Average value ($\bar{x} \pm s$)	38.5±7.6	41.5±6.4
Range	21-69	24-73
Body mass (kg)		
Average value ($\bar{x} \pm s$)	52.5±6.6	59.0±8.2
Range	42-68	41-73
Type of donor (n)		
Cadaver	14	17
Living related	3	4
HLA matching (n)		
0 mismatching	1	0
1 mismatching	3	2
2 mismatching	2	2
3 mismatching	8	12
4 mismatching	3	5

2.3 两组病例他克莫司剂量比较 见表2。

表2 肾移植后第1, 3, 6个月他克莫司剂量及肾功能比较
Table 2 Comparison of dose of tacrolimus and renal function at months 1, 3 and 6 after transplantation ($\bar{x} \pm s$)

Time	Tacrolimus [mg/(kg·d)]		Serum creatinine (μmol/L)	
	Control group (n=17)	Experimental group (n=21)	Control group (n=16)	Experimental group (n=19)
1 mon	0.087±0.018	0.062±0.024 ^a	132.6±24.4	128.8±38.5
3 mon	0.072±0.015	0.046±0.019 ^a	141.2±34.6	136.7±26.7
6 mon	0.054±0.012	0.033±0.014 ^a	152.7±28.2	148.8±34.5

^a $P < 0.05$, vs. control group

表2可见, 肾移植后第1, 3, 6个月, 试验组达到治疗窗他克莫司全血浓度时的他克莫司剂量均显著低于对照组($P < 0.05$), 试验组剂量分别减少了28.7%, 36.1%, 38.9%。

2.4 两组病例排斥反应、肝肾功能比较 见表3。

Item	Control group (n=17)	Experimental group (n=21)
Acute rejection	3	4
Abnormal liver function	3	3
Diabetes mellitus	2	3

表3可见, 肾移植后3个月试验组2例、对照组1例因出现爬行肌酐退出本次试验。

试验组发生急性排斥反应4例(19%), 对照组3例(17、6%), 其中试验组2例、对照组1例经病理穿刺活检确诊为细胞性排斥反应, 余为临床诊断确诊; 两组急性排斥反应发生率差异无显著性意义($P > 0.05$)。试验组有3例发生肝功能损害(14.2%), 对照组3例次(17.6%), 均为轻度肝功能损害, 经过免疫抑制剂调整和护肝治疗均得到恢复, 两组肝损害发生率差异无显著性意义($P > 0.05$)。肾移植后第1, 3, 6个月试验组血清肌酐浓度与对照组差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表2, 3。

2.5 不良事件及副反应 两组均未出现严重肝功能损害病例, 肾移植后早期试验组和对照组在分别有5例和2例出现轻度上腹部不适、食欲缺乏、烧心及疲劳等症状, 同时服用抑酸药物或碳酸氢钠后上述症状解除。

3 讨论

他克莫司是一种具有强大的免疫抑制作用的免疫抑制剂, 它与细胞内特异性受体结合, 抑制钙调神经磷酸酶的活性, 干扰细胞因子转录和T淋巴细胞的激活而发挥免疫抑制作用。自1989年开始应用于临床, 1995年经FDA获准后在美国和欧洲多个国家的临床移植中心使用至今, 只有十余年的历史, 但已经被应用于几乎所有同种、异种组织和器官移植的抗排斥治疗, 并取得较理想的免疫抑制效果^[1]。他克莫司在肝内通过肝脏细胞色素酶P450 3A5同功酶代谢, 因此许多药物可与其发生相互作用, 抑制P450 3A5代谢的药物可使他克莫司代谢减少, 血药浓度升高^[12-13], 相反诱导此酶活性的药物可使他克莫司血药浓度下降。

由于他克莫司特殊的药代动力学特征, 研究配伍药物与他克莫司的合理联用是器官移植领域必须开展的应用性项目。中药五味子在中医使用已有数千年历

史, 有研究发现主要成分为五味子丙素的联苯双酯被报道与环孢素A合用可以降低后者血药浓度^[14-15], 而主要成分为五味子甲素的五酯胶囊对他克莫司药代动力学的影响也有文献报道, 一项对健康受试者体内五酯胶囊对他克莫司药代动力学影响的研究中发现, 12名受试者的峰浓度和药时曲线下面积无一例外均显著增加, 合用五酯胶囊(早晚各3粒)后他克莫司的峰浓度、12, 24 h血药浓度分别接近合用前的3.37, 2.74和1.30倍, 合用五酯胶囊后他克莫司的总清除率下降了49%。

本试验中他克莫司与五酯胶囊配伍的试验组达到治疗窗他克莫司全血浓度的他克莫司剂量明显减少, 移植后第1, 3, 6个月试验组剂量分别减少(28.7%, 36.1%, 38.9%), 表明五酯胶囊可明显提高肾移植受者他克莫司谷值浓度, 与健康受试者的研究相符^[1], 但全血浓度升高的幅度可能不一致, 健康受试者12 h浓度提高幅度为2.74倍, 这可能与五酯胶囊给药量不一致有关, 这提示五酯胶囊提高他克莫司浓度的幅度可能与五酯胶囊剂量呈正相关性。因此在临床上根据他克莫司浓度调整免疫抑制剂剂量时, 可同时调整五酯胶囊剂量以达到适宜的浓度, 从某种意义上来说, 器官移植医生又多了一个平衡免疫抑制天平的砝码。

肾移植受者他克莫司与五酯胶囊配伍安全性研究中, 2组病例急性排斥反应和肾功能在6个月的随访过程中未见明显差异, 发现在他克莫司浓度适宜的病例中无一例出现急性排斥反应, 试验组有一病例他克莫司每日0.5 g的极低剂量服用时, 浓度适宜, 仍未发生急性排斥反应。这意味着他克莫司的免疫抑制效果与其全血浓度的相关性比其剂量相关性更大。

有趣的是, 五味子素作为护肝药在临床上应用很广泛, 有研究发现五味子甲素对肝细胞有一定保护作用, 并能加速肝组织再生, 有助于肝细胞蛋白质的合成, 从而使线粒体恢复和增加, 相应的酶活性增高, 肝细胞得以恢复和再生, 发挥降酶保肝作用^[16], 但在本文中却发现合用五酯胶囊的试验组肝损害的发生率与对照组无差别, 原因可能是肾移植受者肝损害的发生率较低, 与本次试验样本量偏少有关。

关于五酯胶囊显著增加他克莫司全血浓度的机制研究目前尚不明朗, 刘耕陶教授^[17-18]的研究证明五味子系列有效成分能够诱导肝细胞色素酶, Chiu等^[19]发现五味子可作为鼠肝细胞色素酶P450催化底物, 诱导P450的氧化反应, 从而抑制其活性, 使Tac代谢减慢, 在体内蓄积, 因而其血浓度升高。这种机制似乎可以解释他克莫司和五酯胶囊的相互作用。此外, 五味子成分复杂, 有研究还发现某些成分可通过刺激细胞内钙信号和CXCL8的产生而发挥免疫调节功能, 因此需要药学工作者进一步的研究^[20]。

综上所述, 尽管五酯胶囊成分复杂, 但在肾移植临床上, 五酯胶囊与他克莫司配伍可提高他克莫司血药浓度, 明显减少肾移植受者他克莫司用量、减轻受者经济负担, 并且有良好的安全性。

4 参考文献

- [1] Park JY, Shin HK, Choi YW, et al. Gomisins A induces Ca²⁺-dependent activation of eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J Ethnopharmacol.* 2009;125(2):291-296.
- [2] Park JY, Shin HK, Lee YJ, et al. The mechanism of vasorelaxation induced by Schisandra chinensis extract in rat thoracic aorta. *J Ethnopharmacol.* 2009;121(1):69-73.
- [3] Yan F, Zhang QY, Jiao L, et al. Synergistic hepatoprotective effect of Schisandrae lignans with Astragalus polysaccharides on chronic liver injury in rats. *Phytomedicine.* 2009;16:805-813.
- [4] Chiu PY, Tang MH, Mak DH, et al. Hepatoprotective mechanism of schisandrin B: role of mitochondrial glutathione antioxidant status and heat shock proteins. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(4):368-380.
- [5] Huang F, Xiong Y, Xu L, et al. Sedative and hypnotic activities of the ethanol fraction from Fructus Schisandrae in mice and rats. *J Ethnopharmacol.* 2007;110(3):471-475.
- [6] Wang LW. *Zhongguo Xiandai Yingyong Yaoxue.* 2006;23(5):363-365.
王丽薇. 五味子的化学成分研究[J]. *中国现代应用药学*, 2006, 23(5): 363-365.
- [7] Schobert R, Kern W, Milius W, et al. Synthesis of the first unnatural schisantherins and their effects in multi drug-resistant cancer cells. *Tetrahedron Lett.* 2008;49:3359-3362.
- [8] Wu XC, Xin HW, Li Q, et al. *Zhongguo Xinyao Zazhi.* 2007;16(8):647-650.
吴笑春, 辛华雯, 李馨, 等. 五酯胶囊对健康受试者他克莫司药动学的影响[J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(8): 647-650.
- [9] Chen YM, Li Y, Han ZY, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.* 2008;12(31):6055-6059.
陈艳梅, 李英, 韩志友, 等. CYP3A5基因多态性对他克莫司血药浓度的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(31): 6055-6059.
- [10] Wang XD, Lu YX, Cui J, et al. *Zhongguo Linchuang Yaolixue Zazhi.* 2008;24(4):295-298.
王向党, 鲁燕侠, 崔佳, 等. 肝移植患者他克莫司血药浓度与细胞色素P450 3A5 1* 3基因多态性的关系[J]. *中国临床药理学杂志*, 2008, 24(4):295-298.
- [11] Ao JH, You XR, Li YT, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.* 2000;21(3):149-150.
敖建华, 有序仁, 李炎唐, 等. 肾移植术后应用他克莫司的临床观察[J]. *中华器官移植杂志*, 2000, 21(3): 149-150.
- [12] Zhang G, Hu ZS, Gao ZY, et al. *Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi.* 2002;22(2):106-108.
张戈, 呼自顺, 高仲阳, 等. 他克莫司的药物相互作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2002, 22(2): 106-108.
- [13] Huang CB, Zhang YF, Feng JY, et al. *Chongqing Yixue.* 2008;37(14):1522-1524.
黄赤兵, 张银甫, 冯嘉瑜, 等. 用地尔硫卓提高他克莫司在肾移植中的应用效能[J]. *重庆医学*, 2008, 37(14):1522-1524.
- [14] Li Q, Wu XC, Xin HW, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.* 2005;26(4):243-245.
李馨, 吴笑春, 辛华雯, 等. 联苯双酯滴丸降低肾移植受者全血环孢素A浓度[J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26(4): 243-245.
- [15] Wu JQ, Liu D, Li C, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.* 2004;25(5):311
吴家清, 刘东, 黎程, 等. 联苯双酯对肾移植患者血环孢素A浓度的影响[J]. *中华器官移植杂志*, 2004, 25(5):311.
- [16] Huang TK. Beijing: China Medical Pharmaceutical Science & Technology Publishing House. 1995:752.
黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995:752.
- [17] Liu KT, Cresteil T, Le Provost E, et al. Specific evidence that schizandrins induce a phenobarbital-like cytochrome P-450 from separated rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 1981; 103(4):1131-1137.
- [18] Liu KT, Lesca P. Pharmacological properties of Dibenzo[a, c]cyclooctene derivatives isolated from Fructus Schisandrae Chinensis III. Inhibitory effects on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation, metabolism and covalent binding of carbon tetrachloride to lipids. *Chem Biol Interact.* 1982; 39(3): 301-314.
- [19] Chiu PY, Mak DH, Poon MK, et al. Role of cytochrome P-450 in schisandrin B-induced antioxidant and heat shock responses in mouse liver. *Life Sci.* 2005;77:2887-2895.
- [20] Lee YJ, Shim JW, Lee YJ, et al. Identification of a novel compound that stimulates intracellular calcium increase and CXCL8 production in human neutrophils from Schisandra chinensis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(4):928-932.

来自本文课题的更多信息--

文章的倚或不足: 在肾移植后随访过程中, 五酯胶囊可提高他克莫司血药浓度, 并在临床上得到应用, 但其机制目前仍不明确, 需在基础研究中进一步深入研究以验证。

提供临床借鉴的意义: 很多中成药可能对他克莫司血药浓度产生影响, 在临床上需慎用, 五酯胶囊剂量可作为平衡免疫抑制天平的砝码。

CRTER 杂志“器官移植”栏目 2010 年组稿重点: 本刊学术部

内容简介	更多内容网站点击
“器官移植研究”栏目基础研究与临床研究重点	www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=85593
器官移植中免疫抑制剂研究重点	www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=85574
器官移植与组织工程学研究重点	www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=88863
组织移植和细胞移植领域的临床和实验研究重点	www.crter.org/sites/MainSite/Detail.aspx?StructID=85576