

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.009

肾移植受者他克莫司代谢率与肝肾功能及基因多态性的关系^{*}

魏菁菁,傅冬梅,刘 莉[△]

中部战区总医院汉口院区检验科,湖北武汉 430014

摘要:**目的** 研究肾移植术后长期服用他克莫司受者的药物代谢率(C_0/D 值)与肝肾功能、基因多态性的关系。**方法** 选择2013年1月至2023年12月在某院接受他克莫司血药浓度监测的肾移植受者211例作为研究对象,肾移植时间>12个月。应用化学发光免疫法检测他克莫司谷药物浓度(C_0)。采用基因测序的方法,检测肾移植受者细胞色素P450 3A5(CYP3A5) c. 6986A>G(rs776746)和三磷酸腺苷结合盒转运体B1(ABCB1) c. 3435C>T(rs1045642)2个位点的基因多态性,比较CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T不同基因型的 C_0/D 值。根据所纳入的肾移植受者他克莫司 C_0/D 值的中位数将受者分为快代谢组(C_0/D 值<中位数)和慢代谢组(C_0/D 值≥中位数),比较2组的肝肾功能指标、血浆蛋白水平、血红蛋白(Hb)水平及CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T基因型,采用多因素Logistic回归分析影响肾移植受者发生他克莫司快代谢的因素。**结果** CYP3A5 c. 6986A>G等位基因*3频率为73.46%,ABCB1 c. 3435C>T等位基因T频率为36.49%。211例肾移植受者中,CYP3A5 c. 6986A>G *1/*3型和*1/*1型受者的 C_0/D 值明显低于*3/*3型受者($P<0.05$);ABCB1 c. 3435C>T C/C型受者的 C_0/D 值明显低于T/T型和T/C型受者($P<0.05$)。211例肾移植受者 C_0/D 值为2.00(1.30,3.13)ng·mL⁻¹·mg⁻¹。慢代谢组108例, C_0/D 值为3.12(2.44,4.14)ng·mL⁻¹·mg⁻¹;快代谢组103例, C_0/D 值为1.28(0.86,1.63)ng·mL⁻¹·mg⁻¹。与慢代谢组相比,快代谢组间接胆红素(IBIL)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、Hb水平和肾小球滤过率(GFR)较低,肌酐(Cr)水平较高,携带CYP3A5 c. 6986A>G *1/*3型、*1/*1型及携带ABCB1 c. 3435C>T C/C型的比例较高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,高GFR($OR=0.977$,95% $CI:0.959\sim0.995$)是肾移植受者发生他克莫司快代谢的独立保护因素($P<0.05$),CYP3A5 c. 6986A>G *1/*3型($OR=2.301$,95% $CI:1.236\sim4.285$)、CYP3A5 c. 6986A>G *1/*1型($OR=3.872$,95% $CI:1.173\sim12.780$)以及ABCB1 c. 3435C>T C/C型($OR=3.238$,95% $CI:1.143\sim9.173$)是肾移植受者发生他克莫司快代谢的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 肾移植受者长期使用他克莫司时,需关注患者的CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T基因多态性及GFR,结合治疗药物监测结果及时调整他克莫司用药方案,提高用药的安全性和有效性。

关键词:他克莫司; 肾移植; 基因多态性; 肝功能; 肾功能

中图法分类号:R446.1;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)16-2207-07

Association of tacrolimus metabolism rate with hepatic and renal function, and gene polymorphism in renal transplant recipients^{*}

WEI Jingjing, FU Dongmei, LIU Li[△]

Department of Clinical Laboratory, General Hospital of the Central Theatre

Command, Wuhan, Hubei 430014, China

Abstract: Objective To investigate the association of the drug metabolic rate (C_0/D value) of tacrolimus in long-term recipients after renal transplantation and hepatic and renal function, as well as gene polymorphism. **Methods** A total of 211 renal transplant recipients who underwent tacrolimus blood concentration monitoring at a certain hospital from January 2013 to December 2023 were selected as the research subjects, with renal transplantation time >12 months. Chemiluminescence immunoassay was applied to detect tacrolimus trough concentration (C_0). Gene sequencing was used to detect the gene polymorphisms at 2 loci: P450 enzyme 3A5 (CYP3A5) c. 6986A>G (rs776746) and ATP-binding protein subfamily B carrier 1 (ABCB1) c. 3435C>T (rs1045642) in renal transplant recipients, and tacrolimus C_0/D values of different genotypes of CYP3A5 c.

^{*} 基金项目:湖北省自然科学基金指导性项目(2022CFC062)。

作者简介:魏菁菁,女,副主任技师,主要从事分子生物学方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:Liuli161yy@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20250725.1332.002\(2025-07-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20250725.1332.002(2025-07-25))

6986A>G and ABCB1 c. 3435C>T C₀/D were compared. According to the median C₀/D value of tacrolimus in the included kidney transplant recipients, the recipients were divided into the fast metabolism group (C₀/D value <median) and the slow metabolism group (C₀/D value ≥median). The levels of hepatic and renal function-related indicators, plasma protein and hemoglobin (Hb), as well as genotypes of CYP3A5 c. 6986A>G and ABCB1 c. 3435C>T, were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the occurrence of tacrolimus fast metabolism in kidney transplant recipients. **Results** The frequency of the CYP3A5 c. 6986A>G allele * 3 was 73.46%, and the frequency of the ABCB1 c. 3435C>T allele T was 36.49%. Among the 211 renal transplant recipients, the tacrolimus C₀/D values of CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3 and * 1/* 1 types were significantly lower than those of * 3/* 3 type ($P<0.05$); the tacrolimus C₀/D value of ABCB1 c. 3435C>T C/C type was significantly lower than that of T/T and T/C types ($P<0.05$). The tacrolimus C₀/D value of the 211 renal transplant recipients was 2.00 (1.30, 3.13) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹. There were 108 cases in the slow metabolism group, with tacrolimus C₀/D value of 3.12 (2.44, 4.14) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹, and 103 cases in the fast metabolism group, with tacrolimus C₀/D value of 1.28 (0.86, 1.63) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹. Compared with the slow metabolism group, the fast metabolism group had lower indirect bilirubin (IBIL), aspartate aminotransferase (AST), total protein (TP) and Hb levels, and glomerular filtration rate (GFR), as well as higher creatinine (Cr) level and higher proportions of CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3, * 1/* 1 types and ABCB1 c. 3435C>T C/C type, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that high GFR ($OR=0.977, 95\%CI:0.959-0.995$) was an independent protective factor for the occurrence of tacrolimus fast metabolism in renal transplant recipients ($P<0.05$), while CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3 type ($OR=2.301, 95\%CI:1.236-4.285$), CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 1 type ($OR=3.872, 95\%CI:1.173-12.780$) and ABCB1 c. 3435C>T C/C type ($OR=3.238, 95\%CI:1.143-9.173$) were the independent risk factors for the occurrence of tacrolimus fast metabolism in renal transplant recipients ($P<0.05$). **Conclusion** When long-term using tacrolimus in renal transplant recipients, it is necessary to pay attention to the CYP3A5 c. 6986A>G, ABCB1 c. 3435C>T gene polymorphisms and GFR of the patients, and the tacrolimus dosing regimens should be timely adjusted based on the therapeutic drug monitoring results to enhance medication safety and efficacy.

Key words: tacrolimus; renal transplantation; gene polymorphism; hepatic function; renal function

他克莫司是一种钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI),是肾移植中免疫抑制方案的一线药物。然而,药物毒性以及个体间药代动力学和药效学的显著差异给临床应用带来了隐患^[1]。他克莫司的血药浓度目标在 5~10 μg/L,似乎是预防排斥反应的最佳选择,但长期使用他克莫司可能会引起肾毒性^[2],包括肾小管纤维化、肾小管微钙化、肾小球硬化症等^[3]。肾移植术后的 3 个月内,发生的急性肾损伤可以恢复;术后 3 个月后肾脏的慢性损伤通常持续存在。他克莫司的代谢率(C₀/D 值)是影响器官毒性的主要因素^[4-5],受个体因素和遗传因素共同作用,而其中细胞色素 P450 3A5(CYP3A5)和三磷酸腺苷结合盒转运体 B1(ABCB1)基因多态性是影响他克莫司血药浓度的重要因素^[6-7]。研究表明,肾移植术后早期 CYP3A5 和他克莫司血药浓度有着密切的联系。在移植术后 1 周、1 个月和 3 个月时,CYP3A5 表达者(* 1/* 1 型)的 C₀/D 值显著低于 CYP3A5 非表达者(* 3/* 3 型)^[6]。关于 ABCB1 多态性和他克莫司药代动力学之间关系的研究存在争议。有研究表明 ABCB1 c. 3435C>T C/C 型携带者的 P 糖蛋白(P-gp)活性高于

T/T 型携带者。在 C/C 型受者中,他克莫司能更有效地被从细胞中泵出,这导致他克莫司血药浓度较低。最近陆晓玲等^[7]研究表明 ABCB1 c. 3435C>T C/T 型受者他克莫司血药浓度高于 T/T 型和 C/C 型受者。除药物基因组学因素外,一些生化指标也是导致他克莫司用药初期个体差异的重要因素^[8]。目前,大部分研究关注的是用药初期影响他克莫司代谢率的因素^[9-10],关注长期使用他克莫司的肾移植受者用药及不良反应的研究较少。因此,目前亟需一个有效的方式用于评估肾移植术后 12 个月以上受者他克莫司的用药情况。本研究拟结合肾移植受者基因多态性以及生化指标探讨影响他克莫司代谢率的因素,以降低长期使用他克莫司对肾移植受者肝肾功能的影响,同时达到有效的免疫抑制作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2023 年 12 月在某院接受他克莫司血药浓度监测的肾移植受者 211 例作为研究对象。所有受者均居住在湖北地区。纳入标准:(1)接受肾移植的时间大于 12 个月;(2)连续使用他克莫司(商品名:普乐可复;生产企业:日本安

斯泰来制药有限公司;批准文号:国药准字 J20090141)4 周以上;(3)检测血药浓度当天同时进行血常规、肝肾功能以及基因多态性检测。排除标准:(1)接受器官联合移植的受者;(2)使用环孢素、西罗莫司与他克莫司交替治疗的受者;(3)联用五酯胶囊、唑类抗菌药等显著增加他克莫司浓度药物的受者;(4)相关资料不完整的受者;(5)随访失访受者。本研究符合医学伦理学要求,并经医院伦理委员会批准([2024]101-01),符合豁免签署知情同意书的伦理审查要求。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 基于医院电子病历系统及血药浓度监测记录,采用 Excel 表格收集入组肾移植受者的一般资料,如性别、年龄、体质量指数。

1.2.2 血他克莫司浓度及代谢率的测定 肾移植受者根据医嘱早上 8 点和(或)晚上 8 点 2 次服用他克莫司(商品名:普乐可复;生产企业:日本安斯泰来制药有限公司;规格:0.5 mg/颗;批准文号:国药准字 J20090141),每次服用剂量 0.5~3.0 mg(根据医嘱确定具体剂量);最后一次服药时间为谷药物浓度(C_0)检测前 12 h。次日清晨服用他克莫司前,用紫色乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集静脉血 2 mL。应用 Abbott Architect 他克莫司测定试剂盒(美国雅培公司,试剂批号:93006M800),采用化学发光免疫法在 ARCHITECT i2000SR 全自动免疫分析仪(美国雅培公司)上检测血他克莫司浓度。以测定的 C_0 与他克莫司使用的日剂量的比值表示他克莫司代谢率,他克莫司 C_0/D 值的计算公式: C_0/D 值($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$)= $C_0(\text{ng/mL})/\text{日剂量}(\text{mg})$ 。将 C_0/D 值从大到小进行排序,根据中位数值将所有肾移植受者分为 2 组,将 C_0/D 值 $\geq$ 中位数的受者纳入慢代谢组,将 C_0/D 值 $<$ 中位数的受者纳入快代谢组。

1.2.3 CYP3A5 c. 6986A>G(rs776746)及 ABCB1 c. 3435C>T(rs1045642)基因多态性的测定 在进行 C_0 检测的当天,用紫色 EDTA 抗凝管采集静脉血 2 mL,进行基因多态性检测。采用全血 DNA 提取试剂盒提取外周血 DNA,试剂盒为 Qiagen 血液标本提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,试剂批号:R6201]。按下列体系配置聚合酶链反应(PCR)体系:DNA 模板 2 μL ,上游、下游引物各 1 μL (10 $\mu\text{mol/L}$), $2 \times \text{Tag}$ 聚合酶(TOYOBO Quick HS Dyemix,试剂批号:336000)10 μL ,6 μL H_2O ,共 20 μL 体系。扩增条件:预变性 94 $^\circ\text{C}$ 5 min;变性、退火、延伸条件分别为 94 $^\circ\text{C}$ 15 s、55 $^\circ\text{C}$ 25 s、72 $^\circ\text{C}$ 1 min,共 40 个循环;72 $^\circ\text{C}$ 5 min。取 PCR 产物 5 μL ,加入虾碱性磷酸酶[SAP,赛默飞世尔科技(中国)有限公司,试剂批号:B601BA]2 μL 混匀后,于 37 $^\circ\text{C}$ 温浴 60 min,于 80 $^\circ\text{C}$ 15 min 进行灭活,最后于 4 $^\circ\text{C}$ 下保存。选取阳性 PCR 酶解产物 3 μL 、测序试剂 Big-

DyeTM Terminator(Applied Biosystems 公司,试剂批号:2016002)1 μL 和测序引物(3 $\mu\text{mol/L}$,北京索莱宝科技有限公司)2 μL 进行 PCR 扩增。扩增条件:预变性 96 $^\circ\text{C}$ 1 min;变性、退火、延伸条件分别为 96 $^\circ\text{C}$ 10 s、50 $^\circ\text{C}$ 5 s、60 $^\circ\text{C}$ 4 min,共 30 个循环;4 $^\circ\text{C}$ 5 min。产物经 BigDyeTM X TerminatorTM 试剂(Applied Biosystems 公司,试剂批号:154063)纯化后,在一代测序仪(美国 ABI 公司,型号:ABI 3500DX)上测序。测序的相关试剂由武汉康路有限公司提供。CYP3A5 c. 6986A>G(rs776746)的正向引物为 5'-CCTTGT-GAGCACTTGAATGATTT-3',反向引物为 5'-CCATACCC-CTAGTTGTACGACAC-3';ABCB1 c. 3435C>T(rs1045642)的正向引物为 5'-TTGTGC-TACATTCAAAGTGTGCTG-3',反向引物为 5'-CAGGTAAGGGTGTGATTTGGTTG-3'。

1.2.4 肝肾功能、血浆蛋白和血红蛋白(Hb)检测 于受者进行 C_0 检测当日,分别使用 EDTA- K_2 抗凝管(紫色管帽)采集静脉血 2 mL,使用肝素锂抗凝管(绿色管帽)采集静脉血 4~6 mL。EDTA- K_2 抗凝管血液标本用于 Hb 检测,标本无需离心,混匀后立即上机检测,检测仪器为 Mindray 公司 BC-6800 全血五分类血球仪,检测方法为光学法。肝素锂抗凝管血液标本于采集后 30 min 内,在室温条件下以 3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血浆,在日立 H7600 全自动生化分析仪上采用酶法检测肝肾功能指标及血浆蛋白指标,检测的肝功能指标包括血浆总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST),肾功能指标包括血浆尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA),并应用慢性肾脏疾病流行病学协作组公式(CKD-EPI)^[11] 估算肾小球滤过率(GFR),血浆蛋白指标包括血浆总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白,并计算 ALB/球蛋白比值(A/G),各指标检测试剂盒均购自日本积水医疗株式会社。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料利用 Kolmogorov-Smirnov 检验和 Levene 检验进行正态性及方差齐性检验;正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Wilcoxon 秩和检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响肾移植受者发生他克莫司快代谢的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T 基因多态性结果及不同基因型的肾移植受者 C_0/D 值比

较 211 例肾移植受者中:CYP3A5 c. 6986A>G * 3/* 3 型、* 1/* 3 型及 * 1/* 1 型发生频率分别为 54. 50% (115/211)、37. 92% (80/211) 和 7. 58% (16/211),等位基因 * 3 的频率为 73. 46%,等位基因 * 1 的频率为 26. 64%,各等位基因频率达到遗传平衡。ABCB1 c. 3435C>T T/T 型、T/C 型及 C/C 型发生频率分别为 12. 32% (26/211)、48. 34% (102/211)、39. 34% (83/211),等位基因 T 的频率为 36. 49%,等位基因 C 的频率为 63. 51%;各等位基因频率达到遗传平衡。

CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3 型和 * 1/* 1 型肾移植受者的 C₀/D 值明显低于 * 3/* 3 型受者,差异均有统计学意义($P<0. 05$);ABCB1 c. 3435C>T C/C 型肾移植受者的 C₀/D 值明显低于 T/T 型和 T/C 型受者,差异均有统计学意义($P<0. 05$)。见表 1。

2.2 慢代谢组和快代谢组肾移植受者基线资料、肝肾功能、血浆蛋白、Hb 水平及 CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T 基因型的比较 211 例肾移植受者 C₀/D 值为 2. 00 (1. 30, 3. 13) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹,将 C₀/D 值≥2. 00 ng · mL⁻¹ · mg⁻¹ 的受者纳入慢代谢组,C₀/D 值<2. 00 ng · mL⁻¹ · mg⁻¹ 的受者纳入快代谢组。慢代谢组 108 例,C₀/D 值为 3. 12 (2. 44, 4. 14) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹;快代谢组 103

例,C₀/D 值为 1. 28 (0. 86, 1. 63) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹。与慢代谢组相比,快代谢组 IBIL、AST、TP、Hb 水平和 GFR 较低,Cr 水平较高,携带 CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3 型、* 1/* 1 型及携带 ABCB1 c. 3435C>T C/C 型的比例较高,差异均有统计学意义($P<0. 05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析肾移受者发生他克莫司快代谢的影响因素 以肾移植受者他克莫司代谢快慢作为因变量(慢代谢=0,快代谢=1),以 IBIL(原值输入)、AST(原值输入)、TP(原值输入)、Hb(原值输入)、Cr(原值输入)、GFR(原值输入)、CYP3A5 c. 6986A>G 基因型(* 3/* 3 型=0,* 1/* 3 型=1,* 1/* 1 型=2)、ABCB1 c. 3435C>T 基因型(T/T 型=0,T/C 型=1,C/C 型=2)为自变量,采用逐步后退法筛选变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,高 GFR($OR=0. 977,95\%CI:0. 959\sim0. 995$)肾移植受者发生他克莫司快代谢的独立保护因素($P<0. 05$),CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3 型($OR=2. 301,95\%CI:1. 236\sim4. 285$)、CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 1 型($OR=3. 872,95\%CI:1. 173\sim12. 780$)以及 ABCB1 c. 3435C>T C/C 型($OR=3. 238,95\%CI:1. 143\sim9. 173$)是肾移植受者发生他克莫司快代谢的独立危险因素($P<0. 05$)。见表 3。

表 1 CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T 不同基因型肾移植受者他克莫司 C₀/D 值比较($n=211$)

基因	基因型	n	C ₀ /D 值[$M(Q_1, Q_3)$, ng · mL ⁻¹ · mg ⁻¹]	基因	基因型	n	C ₀ /D 值[$M(Q_1, Q_3)$, ng · mL ⁻¹ · mg ⁻¹]
CYP3A5 c. 6986A>G				ABCB1 c. 3435C>T			
	* 3/* 3	115	2. 30(1. 55, 3. 47)		T/T	26	2. 26(1. 37, 2. 96) ^b
	* 1/* 3	80	1. 73(1. 17, 2. 61) ^a		T/C	101	2. 18(1. 51, 3. 70) ^b
	* 1/* 1	16	1. 53(0. 87, 2. 47) ^a		C/C	83	1. 82(1. 04, 2. 50)
	H		8. 880		H		7. 787
	P		<0. 05		P		<0. 05

注:与 CYP3A5 c. 6986A>G * 3/* 3 型比较,^a $P<0. 05$;与 ABCB1 c. 3435C>T C/C 型比较,^b $P<0. 05$ 。

表 2 慢代谢组和快代谢组肾移植受者基线资料、肝肾功能、血浆蛋白、Hb 水平及 CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T 基因型的比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	n	年龄(岁)	性别		体质量指数 (kg/m ²)	C ₀ /D 值 (ng · mL ⁻¹ · mg ⁻¹)	TBIL (μmol/L)
			男	女			
慢代谢组	108	43. 85±13. 57	86(79. 63)	22(20. 37)	25. 13±5. 09	3. 12(2. 44, 4. 14)	14. 24±6. 80
快代谢组	103	44. 69±11. 62	76(73. 79)	27(26. 21)	24. 75±5. 57	1. 28(0. 86, 1. 63)	12. 80±6. 47
$t/\chi^2/Z$		-4. 810	0. 858		0. 524	12. 547	1. 728
P		0. 631	0. 416		0. 601	<0. 001	0. 084
组别	n	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(U/L)	
慢代谢组	108	3. 65(2. 90, 4. 70)	9. 30(6. 80, 12. 98)	20. 00(13. 00, 32. 50)	17. 00(14. 00, 21. 00)	73. 75(69. 85, 75. 68)	
快代谢组	103	3. 10(2. 20, 4. 47)	8. 50(5. 30, 11. 80)	18. 00(12. 00, 26. 00)	15. 00(13. 00, 19. 00)	71. 70(68. 20, 74. 50)	
$t/\chi^2/Z$		1. 944	2. 503	1. 646	2. 285		2. 423
P		0. 053	0. 012	0. 102	0. 021		0. 016

续表 2 慢代谢组和快代谢组肾移植受者基线资料、肝肾功能、血浆蛋白、Hb 水平及 CYP3A5 c. 6986A>G、ABCB1 c. 3435C>T 基因型的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	<i>n</i>	ALB(U/L)	A/G	Hb(g/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
慢代谢组	108	44.05(42.60,46.50)	1.57(1.40,1.70)	134.44±21.08	5.97(4.83,7.52)	97.00(83.00,118.75)
快代谢组	103	43.90(40.00,45.70)	1.58(1.40,1.71)	127.90±21.58	6.62(4.91,8.91)	109.00(85.00,136.00)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		1.163	−0.389	2.227	−1.613	−2.115
<i>P</i>		0.245	0.697	0.027	0.107	0.034

组别	<i>n</i>	UA(μ mol/L)	GFR	CYP3A5 c. 6986A>G 基因型			ABCB1 c. 3435C>T 基因型		
			[mL/(min·1.73 m ²)]	*3/*3	*1/*3	*1/*1	T/T	T/C	C/C
慢代谢组	108	382.84±98.77	78.39±24.80	70(64.81)	32(29.63)	6(5.56)	17(15.74)	57(52.78)	34(31.48)
快代谢组	103	395.64±85.10	68.64±25.14	45(43.69)	48(46.60)	10(9.71)	9(8.74)	45(43.69)	49(47.57)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		−0.927	2.834		10.543			5.721	
<i>P</i>		0.354	0.005		0.001			0.024	

表 3 多因素 Logistic 回归分析肾移植受者他克莫司快代谢的影响因素					
因素	β	<i>SE</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>
AST	−0.024	0.017	0.976(0.944~1.010)	2.029	0.162
TP	−0.030	0.027	0.970(0.922~1.021)	1.625	0.243
Hb	−0.013	0.008	0.987(0.974~1.001)	2.113	0.079
GFR	−0.020	0.008	0.977(0.959~0.995)	3.716	0.049
CYP3A5 c. 6986A>G 基因型(以 *3/*3 型为参照)					
*1/*3	0.833	0.323	2.301(1.236~4.285)	7.602	0.009
*1/*1	1.354	0.609	3.872(1.173~12.780)	4.818	0.026
ABCB1 c. 3435C>T 基因型(以 T/T 型为参照)					
T/C	0.611	0.515	1.842(0.662~5.127)	1.409	0.242
C/C	1.175	0.525	3.238(1.143~9.173)	4.547	0.027

3 讨 论

肾移植受者的长期生存率高度依赖移植肾功能的稳定维持,而他克莫司作为核心免疫抑制剂,其代谢速率的个体差异已成为影响肾功能结局的关键因素。快代谢型患者因药物清除加速,被迫接受更高剂量药物以维持有效血药浓度,这一特性通过直接肾毒性和间接免疫抑制不足两条途径协同加速移植肾功能衰退^[12]。

他克莫司代谢率易受多种因素影响,如种族、遗传差异、性别、年龄和病理生理状态等。其中,遗传差异是导致个体差异的主要原因^[13-18]。目前,国内外研究报道证实了 CYP3A5 基因多态性是影响血他克莫司代谢率的主要因素^[6,14-15]。与既往研究一致,本研究表明,携带 CYP3A5 c. 6986A>G *3/*3 型的肾移植受者代谢较慢,有较高的 C₀/D 值。与 CYP3A5 c. 6986A>G *3/*3 型受者相比,携带 CYP3A5 c. 6986A>G *1/*1 型或 *1/*3 型的肾移植受者他克莫司代谢较快,需要更高的他克莫司剂量才能维持目标血药浓度。ABCB1 26 号外显子上的 C3435T 变

异属于沉默突变,使 ABCB1 活性降低^[14]。关于 ABCB1 是否影响他克莫司的药代动力学,仍存在很大的争议^[16-18]。有研究表明,ABCB1 c. 3435C>T 突变使 ABCB1 的活性降低,引起肾脏他克莫司的浓度增加,导致肾功能不全^[18]。也有一些研究表明 ABCB1 c. 3435C>T 突变和早期肾移植受者 C₀/D 值无显著相关性^[9,19]。本研究发现,ABCB1 c. 3435C>T C/C 型肾移植受者他克莫司的代谢率增加,C₀/D 值明显低于 ABCB1 c. 3435C>T T/T 型和 T/C 型受者。多因素 Logistic 回归分析表明,CYP3A5 c. 6986A>G *1/*3 型、*1/*1 型以及 ABCB1 c. 3435C>T C/C 型是肾移植受者发生他克莫司快代谢的独立危险因素,携带上述基因型的肾移植受者,C₀/D 值较低,他克莫司代谢较快,且有较低的血药浓度。

为了进一步探讨影响他克莫司代谢率的非遗传性因素,本研究根据 C₀/D 值的中位数将肾移植受者分为快、慢代谢组。研究发现肾移植受者的肝功能指标除了 AST、IBIL 外,其他指标在快、慢代谢组之间的比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。虽然

AST 和 IBIL 水平在慢代谢组较高,但是仍然在正常人群参考范围之内,说明他克莫司虽然长期使用,但对肝脏的损伤较小,肝毒性发生率低,这与相关研究^[20-21]结果相似。本研究结果显示,快代谢组的 TP、Hb 水平低于慢代谢组。有研究表明他克莫司结合的蛋白主要分布在红细胞上,在吸收入血后,75%~80%进入红细胞内,10%~25%与血浆蛋白结合,因此 Hb 水平会影响他克莫司的血药浓度^[22]。这也提示如果肾移植受者出现贫血症状或者低血浆蛋白症状,应警惕他克莫司血浆浓度过低引起的移植器官排斥反应。此外,本研究中慢代谢组 Cr 水平较低,GFR 较高,提示慢代谢组的肾移植受者肾功能维持较好。门莎莎等^[23]研究表明,在肾移植术后男性组中,BUN、Cr 水平随着他克莫司浓度升高呈下降趋势,而 GFR 随着他克莫司浓度升高呈上升趋势。笔者在既往研究中也发现慢代谢组肾移植受者的肾功能维持情况较好^[24],这可能与较低的给药剂量能减少药物的肾毒性以及减少药物代谢产物的肾毒性有关。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示高 GFR 是肾移植受者发生他克莫司快代谢的保护因素。这结果说明除了遗传因素外,GFR 是影响肾移植术后受者他克莫司代谢率个体差异的关键因素。而另外一些研究表明,肾移植受者初期用药与该受者的体质量、血细胞比容、红细胞计数以及 CYP3A4、CYP3A5、ABCB1、POR * 28、IL-10 的基因多态性相关^[25-28]。

根据专家共识,免疫抑制治疗分为免疫诱导治疗和维持治疗^[19]。既往大多数研究关注的是肾移植术后初始用药剂量^[8]或者 0~6 个月他克莫司用药剂量^[10,28]的相关因素分析,而本研究关注的则是术后 12 个月以上肾移植受者用药剂量的相关因素。尽管目前 C₀/D 值检测是监测及调整用药剂量最为方便和经济的手段,但是对于快代谢患者,不宜简单地通过提高剂量去提高 C₀,而应考虑分次给药或改用缓释剂型,以降低高浓度他克莫司引起的肾功能损伤^[29-30]。在维持治疗阶段,仍需密切关注肾移植术后受者他克莫司代谢率、肝肾功能、血浆蛋白水平及 Hb 水平,从而提高用药的安全性和有效性。

综上所述,他克莫司代谢率的个体差异可能受多方面因素的影响,包括遗传因素和非遗传因素。遗传因素 CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 3 型、CYP3A5 c. 6986A>G * 1/* 1 型、ABCB1 c. 3435C>T C/C 型和非遗传因素(低 GFR)是肾移植受者发生他克莫司快代谢的独立危险因素。本研究的局限性在于,检测样本来源于单中心,可能导致结果存在地域性偏倚,难以推广到其他中心或不同种族群体,且探讨的相关因素有限。因此,今后的研究中需要进一步扩大样本量、多中心合作、延长随访时间,并纳入更多的遗传和

非遗传因素进行研究。

参考文献

- [1] WOJCIECHOWSKI D, WISEMAN A. Long-term immunosuppression management: opportunities and uncertainties[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(8): 1264-1271.
- [2] FAROUK S S, REIN J L. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27(1): 56-66.
- [3] DELEERSNIJDER D, VAN C A, SPRANGERS B. Deconvolution of focal segmental glomerulosclerosis pathophysiology using transcriptomic techniques[J]. Glomerular Dis, 2021, 1(4): 265-276.
- [4] SHENOY M T, MANAVALAN J, A H, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio: a tool for guiding tacrolimus dosage post-renal transplantation[J]. Cureus, 2024, 16(2): e53421.
- [5] THÖLKING G, SCHÜTTE-NÜTGEN K, SCHMITZ J, et al. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1586.
- [6] XIE Q, XIANG Q, LIU Z, et al. Effects of CPY3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of extended-release and immediate-release tacrolimus formulations in renal transplant recipients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Curr Drug Metab, 2021, 22(10): 758-771.
- [7] 陆晓玲, 王雨萍, 邵琨, 等. CYP3A5、ABCB1 基因多态性对中国肾移植受者服用他克莫司剂量和血药浓度的影响[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(6): 481-485.
- [8] 付绍杰, 王彦斌, 于立新, 等. 肾移植受者他克莫司剂量/浓度个体差异影响因素及其变化规律[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2161-2164.
- [9] 辛华雯, 欧阳萌, 唐霞. 相关基因多态性与肾移植术后他克莫司个体化用药的关系[J]. 医药导报, 2016, 35(8): 877-881.
- [10] 朱琳, 矫喜梅, 王京峰, 等. 遗传与非遗传因素对他克莫司血药浓度的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 257-260.
- [11] ZELNICK L R, KATZ R, YOUNG B A, et al. Echocardiographic measures and estimated GFR decline among african americans: the jackson heart study[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(2): 199-206.
- [12] MASLAUSKIENE R, VAICIUNIENE R, RADZE-VICIENE A, et al. The influence of tacrolimus exposure and metabolism on the outcomes of kidney transplants[J]. Biomedicine, 2024, 12(5): 1125.
- [13] CHENG X, CHEN Y, ZHANG L, et al. Influence of CYP3A5, IL-10 polymorphisms and metabolism rate on tacrolimus exposure in renal post-transplant recipients [J]. Pharmacogenomics, 2022, 23(18): 961-972.
- [14] YILDIRIM E, ŞAHİN G, KALTUŞ Z, et al. Effect of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on tacrolimus

blood concentration in renal transplant recipients[J]. Clin Lab, 2019, 65(11):2079-2089.

[15] 赵佳,闫美玲,张飞雨,等. CYP3A5 基因多态性对胆道闭锁儿童活体肝移植受者他克莫司个体化给药的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(20):2139-2143.

[16] YU M, LIU M, ZHANG W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(6):513-522.

[17] KORKOR M S, EL-DESOKY T, MOSAAD Y M, et al. Multidrug resistant 1 (MDR1) C3435T and G2677T gene polymorphism: impact on the risk of acute rejection in pediatric kidney transplant recipients [J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1):57.

[18] LI Z, WANG X, LI D, et al. The impact of ABCB1 SNPs on tacrolimus pharmacokinetics in liver or kidney transplant recipients: a Meta-analysis [J]. Curr Pharm Des, 2023, 29(29):2323-2335.

[19] 陈晨,张晏洁,贺小露,等. 他克莫司个体化用药指南解读[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(4):342-347.

[20] 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.

[21] 徐琳,金米聪. 他克莫司和环孢素 A 对肾移植术后患者肝肾功能及代谢的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(5):574-576.

[22] 冯林林,魏坤,张德容. 基于治疗药物监测他克莫司超警戒浓度原因分析[J]. 临床合理用药, 2025, 18(18):38-42.

[23] 门莎莎,南京柱,洪权,等. FK506 血药浓度与肾移植受者肝肾等功能的关联关系探讨[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(8):845-849.

[24] 魏菁菁,王冬梅,胡俊,等. 肾移植术后受者血液他克莫司代谢率(C_0/D 值)对肝肾功能的影响研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3):112-115.

[25] HUANG S, SONG W, JIANG S, et al. Pharmacokinetic interactions between tacrolimus and Wuzhi capsule in liver transplant recipients: genetic polymorphisms affect the drug interaction[J]. Chem Biol Interact, 2024, 391(4):110906.

[26] 王爽,刘嘉,张月丽. POR*28 基因多态性与中国肾移植受者他克莫司稳定剂量的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(9):991-997.

[27] 冯圯,杨春兰,冯丽娟,等. 肾移植患者基因多态性对五酯胶囊增加他克莫司血药浓度的影响[J]. 中国药房, 2020, 31(4):477-484.

[28] 余靓平,欧阳华,鹿全意,等. CYP3A4 和 MDR1 基因多态性对异基因造血干细胞移植受者他克莫司血药浓度和稳态剂量的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 26(2):92-96.

[29] RYSZ J, FRANCZYK B, RADEK M, et al. Diabetes and cardiovascular risk in renal transplant patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7):3422.

[30] QAYYUM S, SHAHID K. Comparative safety and efficacy of immunosuppressive regimens post-kidney transplant: a systematic review [J]. Cureus, 2023, 15(8):e43903.

(收稿日期:2024-12-26 修回日期:2025-07-13)

(上接第 2206 页)

[14] CHU M, LUO Y H, WANG D S, et al. Systemic inflammation response index predicts 3-month outcome in patients with mild acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis[J]. Front Neurol, 2023, 14:1095668.

[15] AKBOGA M K, INANC I H, SABANOGLU C, et al. Systemic immune inflammation index and C-reactive protein/albumin ratio could predict acute stent thrombosis and high SYNTAX score in acute coronary syndrome [J]. Angiology, 2023, 74(7):701.

[16] VAN DER MEIJDEN P E J, HEEMSKERK J W M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3):166-179.

[17] RUSSEK N S, JENSEN M B. Histological quantification of brain tissue inflammatory cell infiltration after focal cerebral infarction: a systematic review[J]. Int J Neurosci, 2013, 124(3):160-165.

[18] ZHOU Y, ZHANG Y, CUI M, et al. Prognostic value of the systemic inflammation response index in patients with acute ischemic stroke [J]. Brain Behav, 2022, 12(6):e2619.

[19] YI H J, SUNG J H, LEE D H. Systemic inflammation response index and systemic Immune-Inflammation index are associated with clinical outcomes in patients treated with mechanical thrombectomy for large artery occlusion [J]. World Neurosurg, 2021, 153:e282-e289.

[20] KALYONCUOGLU M, DURMUS G. Relationship between C-reactive protein-to-albumin ratio and the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevated myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(2):130136.

[21] 王宜梅,张梦强,陈志鹏,等. C 反应蛋白与血清白蛋白的比值与下肢动脉硬化闭塞症患者股腘支架置入术后再狭窄的相关性研究[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(12):1058-1064.

(收稿日期:2024-12-05 修回日期:2025-05-18)