

· 临床研究 ·

性别对肾移植受体霉酚酸血药浓度影响的临床分析

曾维胜 李珍 宋秘 张长升 祝敏 曾云俊

【摘要】 目的 探讨性别对肾移植术后受体霉酚酸(MPA)血药浓度的影响。方法 以115例接受活体肾移植的受体作为研究对象,根据性别将受体分为两组,男性为S1组(61例),女性为S2组(54例)。术后采用他克莫司(每次2 mg,每日2次)+吗替麦考酚酯(MMF,每次0.75 g,每日2次)+泼尼松三联免疫抑制方案至少1周,检测两组受体服药后1、2、3周和1、2、3个月的MPA血药谷浓度。分析两组受体不良反应发生情况。结果 服药后1、2、3周和1、2、3个月,S1组受体的MPA血药谷浓度均低于S2组,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。服药后不同时间点S1组与S2组受体MPA血药谷浓度均数的比值较稳定,波动在0.71~0.84。S1组MPA血药谷浓度 $<1.0 \mu\text{g/mL}$ 者的例数较多,尤其是服药后1、2周,达到44%、20%,而S2组MPA血药谷浓度 $>3.5 \mu\text{g/mL}$ 者的例数较多,波动在30%~78%。S1组中4例发生急性排斥反应,其中3例因急性排斥反应导致移植体失功;S2组中7例发生胃肠道紊乱,3例发生肺部感染。结论 性别对于肾移植受体术后服用MPA类药物的血药浓度有一定影响,女性受体术后MPA血药谷浓度明显高于男性受体。

【关键词】 性别;雌激素;肾移植;霉酚酸;吗替麦考酚酯;血药浓度;尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶;木黄酮

【中图分类号】R617 【文献标志码】A 【文章编号】1674-7445(2018)05-0011-05

Clinical analysis of the influence of gender on blood concentration of mycophenolic acid in recipients undergoing renal transplantation

Zeng Weisheng, Li Zhen, Song Mi, Zhang Changsheng, Zhu Min, Zeng Yunjun. Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Li Zhen, Email: 24225695@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of gender on the blood concentration of mycophenolic acid (MPA) in the recipients after renal transplantation. **Methods** A total of 115 recipients receiving living donor renal transplantation were recruited and divided into the S1 (61 male cases) and S2 groups (54 female cases). After the operation, triple immunosuppressive regimen of tacrolimus (2 mg for each time, twice daily) + mycophenolate mofetil (MMF, 0.75 g for each time, twice daily) + prednisone was administered for at least one week. The trough blood concentration of MPA was statistically compared between two groups at 1-, 2-, 3-week, 1-, 2- and 3-month after drug administration, and the incidence of adverse reactions were analyzed between two groups. **Results** At 1-, 2-, 3-week, 1-, 2- and 3-month after drug administration, the trough blood concentration of MPA in the S1 group was significantly lower than that in the S2 group (all $P<0.05$). At different time points after drug administration, the ratio of the mean trough blood concentration of MPA between the S1 and S2 groups was relatively stable and fluctuated between 0.71 and 0.84. The percentage of recipients with trough blood concentration of MPA $<1.0 \mu\text{g/mL}$ in the S1 group was high, especially at 1 week (44%) or

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.011

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目 [2017FE467(-036)]

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心

作者简介: 曾维胜, 男, 1990年生, 硕士研究生, 研究方向为器官移植, Email: 1445356997@qq.com

通讯作者: 李珍, 女, 1983年生, 硕士, 主管护师, 研究方向为外科护理, Email: 24225695@qq.com

2 week (20%) after drug administration. In the S2 group, the proportion of recipients with trough blood concentration of MPA $>3.5 \mu\text{g/mL}$ was high with the fluctuations ranging from 30% to 78%. In the S1 group, 4 cases suffered from acute rejection, in whom 3 patients had graft failure due to acute rejection. In the S2 group, 7 patients presented with gastrointestinal disorder and 3 had pulmonary infection. **Conclusions** Gender exerts certain influence on the trough blood concentration of MPA in the recipients after renal transplantation. The trough blood concentration of MPA in the female recipients is significantly higher than that in the male recipients.

【Key words】 Gender; Estrogen; Renal transplantation; Mycophenolic acid; Mycophenolate mofetil; Blood concentration; UDP-glucuronosyltransferases; Genitein

肾移植是目前全球公认的终末期肾病的最好治疗方法^[1]。霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物作为免疫抑制剂, 常被广泛用于肾移植术后, 大幅降低了术后排斥反应的发生率。吗替麦考酚酯 (MMF) 是 MPA 类药物的典型代表, 为 MPA 的脂化前体药物, 能够在体内水解脱酯转化 MPA 活性成分发挥作用^[2-3]。MPA 通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶 (IMPDH), 阻断鸟嘌呤的合成途径, 有效抑制 T、B 细胞增殖, 从而起到有效的免疫抑制作用。随后在肝中经尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferases, UGT) 代谢为失活产物葡萄糖醛酸 MPA (7-O-MPA-glucuronide, MPAG), 主要经肾清除^[4]。MPA 在肾移植受体体内的血药浓度可能受多种因素的影响, 如种族、基因的多态性、体质量指数以及其他共用药物的影响^[5]。本研究旨在探讨性别对肾移植术后受体 MPA 血药浓度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

该研究以 2009 年 1 月至 2017 年 5 月在昆明医科大学第一附属医院器官移植中心接受活体肾移植的 115 例受体作为研究对象。115 例受体中, 男 61 例, 女 54 例, 年龄 (30 ± 7) 岁, 原发病分别为慢性肾小球肾炎 38 例、高血压肾病 35 例、糖尿病肾病 21 例、肾病综合征 11 例、多囊肾 6 例、IgA 肾病 3 例及其他 1 例。供、受体配型成功, 补体依赖淋巴细胞毒性试验阴性。供、受体的关系分别为父子 11 例、父女 10 例、母子 29 例、母女 24 例、夫妻 5 例、兄弟 8 例、姐妹 16 例、兄妹 12 例。供、受体均为直系血亲、三代以内旁系血亲及配偶关系人员, 无帮扶关系人员, 且均为自愿无偿捐献, 严格遵守医学伦理学的“无害、有利、公正、尊重、互助”原则, 术前所有供、受体关系均经过法律鉴定, 通过医院的伦理委员会审理批

准, 报省卫生和计划生育委员会备案。

1.2 筛选标准

术前按照博鳌会议制定的《中国活体供肾肾脏移植指南》相关要求对供、受体进行严格评估。受体入选标准: (1) 入选患者均为首次接受肾移植手术; (2) 术后采用的免疫抑制剂方案均为他克莫司 + MMF + 泼尼松三联免疫抑制疗法; (3) 术后肝功能指标正常。受体排除标准: (1) 发生明显药品不良反应, 如腹泻和粒细胞减少症 (白细胞计数 $<2.5 \times 10^6/L$) 等; (2) 巨细胞病毒感染或其他活动性感染; (3) 发生急性排斥反应; (4) 合并服用可能影响 MPA 药代动力学药物, 如质子泵抑制剂等; (5) 合用可能对他克莫司代谢有影响药物, 如酮康唑、利福平等; (6) 研究期间发生严重外科并发症; (7) 肝功能明显损伤; (8) 临床病例资料不全。

1.3 分组

根据受体性别不同, 分为两组: S1 组 (男) 和 S2 组 (女)。S1 组 61 例, 年龄 (32 ± 7) 岁, 体质量指数 (20 ± 6) kg/m^2 , 术前血液透析时间 (8.6 ± 3.9) 个月, 冷缺血时间 (2.3 ± 0.6) min, 热缺血时间 (2.5 ± 1.5) min; S2 组 54 例, 年龄 (29 ± 6) 岁, 体质量指数 (21 ± 6) kg/m^2 , 术前血液透析时间 (9.3 ± 2.8) 个月, 冷缺血时间 (2.4 ± 0.6) min, 热缺血时间 (2.5 ± 1.3) min。两组的年龄、体质量指数、术前血液透析时间、冷缺血时间、热缺血时间比较, 差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。

1.4 手术方法

所有供体均采取开放手术切取供肾。在供体手术开始后不久, 开始对受体进行手术。肾移植手术方法均采用经腰部切口, 充分显露髂血管, 待供肾切取后用最短的时间完成血管吻合。根据受体情况将供肾植入左髂窝或右髂窝, 移植肾动脉与受体髂内动脉端端吻合, 移植肾静脉与受体髂外静脉端侧吻合, 输尿管、

表 2 两组受体服药后不同时间 MPA 血药谷浓度 < 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 与 > 3.5 $\mu\text{g/mL}$ 的例数分布

Table 2 The case distribution of MPA trough blood concentration of recipients less than 1.0 $\mu\text{g/mL}$ and greater than 3.5 $\mu\text{g/mL}$ at different time after drug administration in the two groups [n (%)]

MPA 血药谷浓度	S1 组 (n=61)	S2 组 (n=54)
服药后 1 周		
<1.0 $\mu\text{g/mL}$	27 (44)	15 (28)
>3.5 $\mu\text{g/mL}$	10 (16)	16 (30)
服药后 2 周		
<1.0 $\mu\text{g/mL}$	12 (20)	10 (19)
>3.5 $\mu\text{g/mL}$	8 (13)	20 (37)
服药后 3 周		
<1.0 $\mu\text{g/mL}$	4 (7)	1 (2)
>3.5 $\mu\text{g/mL}$	20 (33)	24 (44)
服药后 1 个月		
<1.0 $\mu\text{g/mL}$	2 (3)	0
>3.5 $\mu\text{g/mL}$	19 (31)	26 (48)
服药后 2 个月		
<1.0 $\mu\text{g/mL}$	3 (5)	0
>3.5 $\mu\text{g/mL}$	27 (44)	32 (59)
服药后 3 个月		
<1.0 $\mu\text{g/mL}$	2 (3)	1 (2)
>3.5 $\mu\text{g/mL}$	32 (52)	42 (78)

表 3 两组受体服药后不良反应的发生情况

Table 3 Occurrence of adverse reactions in recipients after drug administration between two groups [n (%)]

组别	n	不良反应				
		移植 失功	急性排斥 反应	感染	胃肠道 紊乱	其他
S1 组	61	3 (5)	4 (7)	1 (2)	3 (5)	1 (2)
S2 组	54	1 (2)	1 (2)	3 (6)	7 (13)	0

显存在性别差异,近来越来越受到专家们的关注^[10]。UGT 在雌性、雄性个体中的活性差异是影响 MPA 血浆暴露量的决定因素,有研究通过染料木黄酮证实雌性小鼠体内 UGT 代谢木黄酮的速率低于雄性小鼠。雌激素对 UGT 代谢活性起着重要作用,雌激素与 UGT 在肝脏中竞争受体,从而降低了 MPA 代谢速率^[11],导致服用同等剂量 MPA 类药物的女性肾移植受体体内 MPA 的血药浓度明显高于男性。有研究表明雌激素水平降低的围绝经期(年龄 >45 岁)女性受体,其 MPA 血药浓度低于年轻(年龄 <45 岁)女性

受体^[12]。

临床应用 MPA 类免疫抑制剂抑制机体对移植物的排斥反应,一般情况下采用固定剂量,欧美国家推荐的 MMF 标准剂量为 1.0 g (每日 2 次)。国内各移植中心所采用的 MMF 标准剂量不同,一般介于 0.5~1.0 g (每日 2 次),我中心采用的 MMF 标准剂量为 0.75 g (每日 2 次)。由于白种人与黄种人体质的不同,国内推荐的标准剂量普遍低于欧美国家,但仍能取得较好的 MPA 血浆暴露量^[13]。固定剂量下,由于患者的个体差异部分患者的 MPA 血药谷浓度不在国际上推荐的 1.0~3.5 $\mu\text{g/mL}$ 范围内。以我中心选取的 115 例受体服药后血药谷浓度为例,S1 组 MPA 血药谷浓度 <1.0 $\mu\text{g/mL}$ 者的数量多于 S2 组,尤其是服药后 1、2 周,达到 44%、20%,而 S2 组 MPA 血药谷浓度 >3.5 $\mu\text{g/mL}$ 者的数量多于 S1 组,波动在 30%~78%,且随时间呈递增趋势。由此可见长期固定剂量下,受体 MPA 血药浓度并不能维持在国际推荐的血药浓度范围内,这种情况下不良事件发生率将增加。MPA 血药谷浓度长期 <1.0 $\mu\text{g/mL}$,急性排斥反应发生率增加,严重者将导致移植物失活;MPA 血药谷浓度长期 >3.5 $\mu\text{g/mL}$ 将大大增加药物不良反应,如胃肠道紊乱(特别是腹泻)、各种机会性感染(肺部感染尤为凶险)及造血系统抑制^[14],严重者将危及患者生命。笔者认为,服药后早期(1 周)根据性别对 MPA 血药浓度的影响,可以适当降低 <45 岁女性受体 MPA 类药物的用药剂量,尤其是伴有术后感染患者,可将 MMF 剂量降至 1.5 g/d,甚至降至 1.0 g/d;适当增加男性患者的用药剂量,尤其是疑似急性排斥反应患者,可将 MMF 剂量增至 1.75 g/d,甚至 2.0 g/d,以保证患者早期 MPA 血药浓度控制在国际推荐的血药浓度范围内。后期血药浓度稳定后可以通过对 MPA 血药浓度监测来调整用药剂量,大量数据也表明 MPA 血药浓度监测非常有必要^[15]。然而,实际操作中,由于出院患者进行门诊随访时限不确定,血药浓度监测比较困难,而明确性别对 MPA 血药浓度影响的预测作用可适当延长血药浓度监测的周期,提高患者门诊随访的依从性。

综上所述,性别(雌激素)通过影响 MPA 代谢酶 UGT 的活性,从而影响 MPA 血药浓度。临床上对于女性患者,在随访、监测血药浓度、调整免疫抑制剂的剂量时,应考虑到雌激素水平对于 MPA 血药浓度的影响。

参考文献:

- [1] THURET R, KLEINCLAUSS F, TERRIER N, et al. Challenges in renal transplantation[J]. *Prog Urol*, 2016, 26(15): 1001-1044. DOI: 10.1016/j.purol.2016.09.056.
- [2] FETURI FG, WEINSTOCK M, ZHAO W, et al. Mycophenolic acid for topical immunosuppression in vascularized composite allotransplantation: optimizing formulation and preliminary evaluation of bioavailability and pharmacokinetics[J]. *Front Surg*, 2018, 5:20. DOI: 10.3389/fsurg.2018.00020.
- [3] SLOVAK JE, RIVERA SM, HWANG JK, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid after intravenous administration of mycophenolate mofetil to healthy cats[J]. *J Vet Intern Med*, 2017, 31(6): 1827-1832. DOI: 10.1111/jvim.14827.
- [4] ZHANG D, CHOW DS. Clinical pharmacokinetics of mycophenolic acid in hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(2): 183-189. DOI: 10.1007/s13318-016-0378-6.
- [5] RUSCHEL LR, SCHMITT VM, SILVA AB, et al. Study on the association of UGT1A9 gene c.98T>C polymorphism and mycophenolic acid plasma levels in renal transplant patients[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(2). DOI: 10.4238/gmr16029598.
- [6] 李朋梅, 张相林, 唐崑, 等. 人血浆中霉酚酸浓度测定方法研究及药物监测应用[J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(19): 1490-1493. DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2007.19.015.
- LI PM, ZHANG XL, TANG K, et al. Determination of mycophenolic acid concentration in human plasma and its application to therapeutic drug monitoring in renal transplantation patient[J]. *Chin Pharm J*, 2007, 42(19): 1490-1493. DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2007.19.015.
- [7] JEONG H, KAPLAN B. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(1): 184-191.
- [8] MATHEW BS, FLEMING DH, ANNAPANDIAN VM, et al. A reliable limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the concentration time curve in adult renal transplant patients in the stable posttransplant period[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(2): 136-140. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181cd550f.
- [9] JIA Y, PENG B, LI L, et al. Estimation of mycophenolic acid area under the curve with limited-sampling strategy in Chinese renal transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(1): 29-36. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000360.
- [10] LIU W, KULKARNI K, HU M. Gender-dependent differences in uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase have implications in metabolism and clearance of xenobiotics[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(12): 1555-1569. DOI: 10.1517/17425255.2013.829040.
- [11] WU B, KULKARNI K, BASU S, et al. First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(9): 3655-3681. DOI: 10.1002/jps.22568.
- [12] 谢晓纯, 王洪阳, 李嘉丽, 等. 性别对肾移植患者霉酚酸酯药代动力学影响的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(6): 456-458,462. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.06.017.
- XIE XC, WANG HY, LI JL, et al. Influence of gender on mycophenolate mofetil pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2015, 31(6): 456-458,462. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.06.017.
- [13] 张丽娟, 陈璐, 朱宇轩, 等. 有限采样法用于肾移植受者霉酚酸酯血药浓度监测的分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(7): 187-190. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.07.57.
- ZHANG LJ, CHEN L, ZHU YX, et al. Use of limited sampling strategy to analyse MMF blood concentration in renal transplant recipients[J]. *Chin J Biochem Pharmacol*, 2016, 36(7): 187-190. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.07.57.
- [14] WOILLARD JB, REROLLE JP, PICARD N, et al. Risk of diarrhoea in a long-term cohort of renal transplant patients given mycophenolate mofetil: the significant role of the UGT1A8 2 variant allele[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(6): 675-683. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03625.x.
- [15] ALVAREZ-ELÍAS AC, YOO EC, TODOROVA EK, et al. A retrospective study on mycophenolic acid drug interactions: effect of prednisone, sirolimus, and tacrolimus with MPA[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(3): 220-228. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000403.

(收稿日期: 2018-06-28)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)