

- relationship between cardiac structure and function and heart failure risk in a biracial cohort of community-dwelling elderly persons; the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1): 173–181.
- [3] LETSAS K P, WEBER R, ASTHEIMER K, et al. Tpeak—Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype[J]. *Europace*, 2010, 12(2): 271–274.
- [4] 刘雯, 李翠兰, 刘文玲, 等. 药物导致的获得性长 QT 综合征诊断与治疗[J]. *中国药物评价*, 2013, 30(5): 278–281.
- [5] MAKITO O, YOSHIKI T, TOMOMI T, et al. Differential effects of propofol and sevoflurane on QT interval during anesthetic induction[J]. *J Clin Monit Comput*, 2013, 27(3): 243–248.
- [6] KUKLA P, JASTRZEBSKI M, FIJOREK K, et al. Electrocardiographic parameters indicating worse evolution in patients with acquired long QT syndrome and torsades de pointes[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2016, 21(6): 572–579.
- [7] CHO M S, NAM G B, KIM Y G, et al. Electrocardiographic predictors of bradycardia-induced torsades de pointes in patients with acquired atrioventricular block[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(3): 498–505.
- [8] YAMAGUCHI M, SHIMIZU M, INO H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 105(6): 671–676.
- [9] HARAGUCHI R, ASHIHARA T, NAMBA T, et al. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias[J]. *Circ J*, 2011, 75(1): 80–88.
- [10] LIU T, TRAEBERT M, JU H, et al. Differentiating electrophysiological effects and cardiac safety of drugs based on the electrocardiogram: a blinded validation[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(10): 1706–1715.
- [11] NOBORU H, FUMIKA S, NAOYUKI M, et al. Pharmacological significance of the blocking action of the intravenous general anesthetic propofol on the slow component of cardiac delayed rectifier K⁺ current[J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110(3): 334–343.

他克莫司治疗风湿免疫病患者血液系统异常 57 例

马祝悦^{1,2}, 姚瑶², 朱怀军², 束庆², 王红^{1,3}, 方芸^{1,2}

(1. 南京中医药大学鼓楼中西医结合临床医学院, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药剂科, 南京 210008; 3. 南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科, 南京 210008)

摘要 目的 探讨他克莫司治疗风湿免疫病患者血液系统异常的疗效、血药浓度、实验室检查指标之间的相关性。**方法** 收集血液系统异常并使用他克莫司治疗的 57 例住院患者的基本信息, 利用 Stata 软件统计分析用药前后实验室指标变化、血药浓度与实验室指标的相关性等。**结果** 用药后与用药前比较, 红细胞沉降率、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、红细胞压积的差异有统计学意义, 且他克莫司血药浓度与三酰甘油水平、红细胞压积呈正相关。**结论** 他克莫司治疗风湿免疫病累及血液系统的患者, 能有效改善红细胞沉降率、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、红细胞压积, 当血药浓度 $>3.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 疗效较好, 未出现严重不良反应。

关键词 他克莫司; 风湿免疫病; 血液系统; 血药浓度

中图分类号 R979.5; R593

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)04-0456-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.04.012

Effect of Tacrolimus in the Treatment of Rheumatic Immune Disease Patients with Abnormal Blood System of 57 Cases

MA Zhuyue^{1,2}, YAO Yao², ZHU Huaijun², SHU Qing², WANG Hong^{1,3}, FANG Yun^{1,2} (1. *Drum Tower Clinical College of Integrative Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China*; 2. *Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China*; 3. *Department of Rheumatology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China*)

ABSTRACT Objective To investigate the efficacy of tacrolimus in treating rheumatic immune disease patients with abnormal blood system, and relationship between tacrolimus concentration and laboratory examination indexes. **Methods** Basic

information of 57 rheumatic immune disease patients with abnormal blood system treated with tacrolimus was collected. Laboratory examination indexes and blood concentration of tacrolimus were analyzed by using STATA. **Results** The levels of ESR, WBC, HB, PLT and HCT were statistically increased after tacrolimus medication. Additionally, the concentration of tacrolimus was positively related to the levels of TRIG and HCT. **Conclusion** Tacrolimus can effectively improve the levels of ESR, WBC, HB, PLT and HCT in patients with rheumatic immune disease accompanied with abnormal blood system. While tacrolimus concentration was above $3.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, the therapeutic effect was better, without serious adverse reactions.

KEY WORDS Tacrolimus; Rheumatic immune disease; Blood system; Blood concentration

风湿免疫病(rheumatic immune disease)是一种可累及全身多器官多系统的自身免疫性疾病,包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、皮肌炎(dermatomyositis, DM)、干燥综合征(sjogren syndrome, SS)、系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)等,其中累及血液系统的以 SLE、DM、SS 较常见,表现为血小板减少、血红蛋白减少、白细胞减少^[1]。临床上常予糖皮质激素联合免疫抑制药治疗,有研究表明,以他克莫司为代表的钙调磷酸酶抑制药治疗风湿免疫病疗效较好,且他克莫司对患者肾功能影响较小,临床应用日趋广泛^[2-4]。有研究提出他克莫司可用于风湿免疫病累及血液系统病变患者的治疗,但是笔者目前未见明确的数据支持,因此本研究纳入 2014 年 2 月—2017 年 2 月入住本院风湿免疫科患者,筛选累及血液系统并使用他克莫司治疗的患者 57 例,分析其治疗效果、血药浓度、不良反应之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本院风湿免疫科住院的 57 例血液系统受累的患者。纳入标准:①符合相关风湿免疫病的诊断标准;②血液系统受累;③知情同意;④临床资料及相关检查结果完整。排除标准:①并发重大基础疾病;②并发其他可致血液系统损伤的疾病;③并发严重感染、肝功能损伤;④哺乳期、妊娠期;④临床资料及相关检查结果不完整。

1.2 试剂和仪器 Viva-E 药物浓度分析仪(德国 Siemens 公司);微量加样器(德国 Eppendorf 公司);QB-212 摇摆式混匀器(海门市其林贝尔仪器);WH-2 微型旋涡混合仪(上海沪西分析仪器厂);5424 离心机

(Eppendorf AG);低温冰箱(中国海尔公司)。他克莫司检测试剂盒(西门子医学诊断产品有限公司,批号:8R019UL-F3/G2/H1)。所有化学试剂均为色谱纯,实验用水为超纯水。

1.3 样品采集 患者服用他克莫司达稳态后,于早晨空腹静脉采血 2 mL,置乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管中,测他克莫司谷浓度(C_0)。

1.4 观察指标 分别记录他克莫司治疗前和治疗后 1 个月实验室检查指标,包括:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷酰转氨酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素(T-BiL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(ALB)、肌酐(Crea)、尿素氮(Urea)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HB)、中性粒细胞百分率(N)、血小板计数(PLT)、三酰甘油(TRIG)、钾(K)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞压积(HCT)、葡萄糖(GLU)。

1.5 统计学方法 采用 Stata13.1 版统计学软件,使用描述性统计对患者基本资料和实验室检查指标进行分析,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用混合线性模型对患者用药前后的指标进行比较分析;采用四分位法将血药浓度分为 4 组并进行单因素方差分析;采用线性回归将与血药浓度有关的指标进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料 本研究共纳入 57 例累及血液系统的风湿免疫病患者,基本信息见表 1。

2.2 他克莫司治疗前后患者实验室检查指标变化情况 将患者服用他克莫司前与用药 1 个月后实验室检查指标进行比较,发现用药前后 ESR、WBC、HB、PLT、HCT 5 个指标的差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标差异无统计学意义。见表 2。

2.3 他克莫司血药浓度分组下 ESR、WBC、HB、PLT、HCT 分布情况 将患者的血药浓度按四分位数分为 4 组,1 组 15 例(26.32%),血药浓度为 $0.28 \sim 1.70 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;2 组 14 例(24.56%),血药浓度为 $>1.70 \sim 3.15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;3 组 14 例(24.56%)血药浓度为 $>3.15 \sim 4.60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;4 组 14 例(24.56%)血药浓度为 $>4.60 \sim 8.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。观察不同组别下 ESR、WBC、HB、

收稿日期 2017-07-06 修回日期 2017-08-03

基金项目 *江苏省药学会——夏尔医院药理学基金科研课题(S201706)

作者简介 马祝悦(1992-),女,江苏扬州人,在读硕士,研究方向:临床药学。电话:025-83105670, E-mail: mzy66602@163.com。

通信作者 方芸(1959-),女,江苏南京人,主任药师,硕士,研究方向:临床合理用药和中药药理。电话:025-83105581, E-mail: njglfy@163.com。

表 1 患者基本资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups of patients								例, <i>n</i> = 57	
患者资料	年龄/ 岁	性别		体质量/ kg	诊断			日剂量/ mg	血药浓度/ (ng · mL ⁻¹)
		男	女		DM	SLE	SS		
数值	39.4±16.8	7	50	59.6±8.5	18	15	24	2.6±0.6	3.06±1.96
范围	13~76	—	—	42.0~75.5	—	—	—	1~4	0.28~8.50
构成比/%		12.28	87.72		31.58	26.32	42.10		

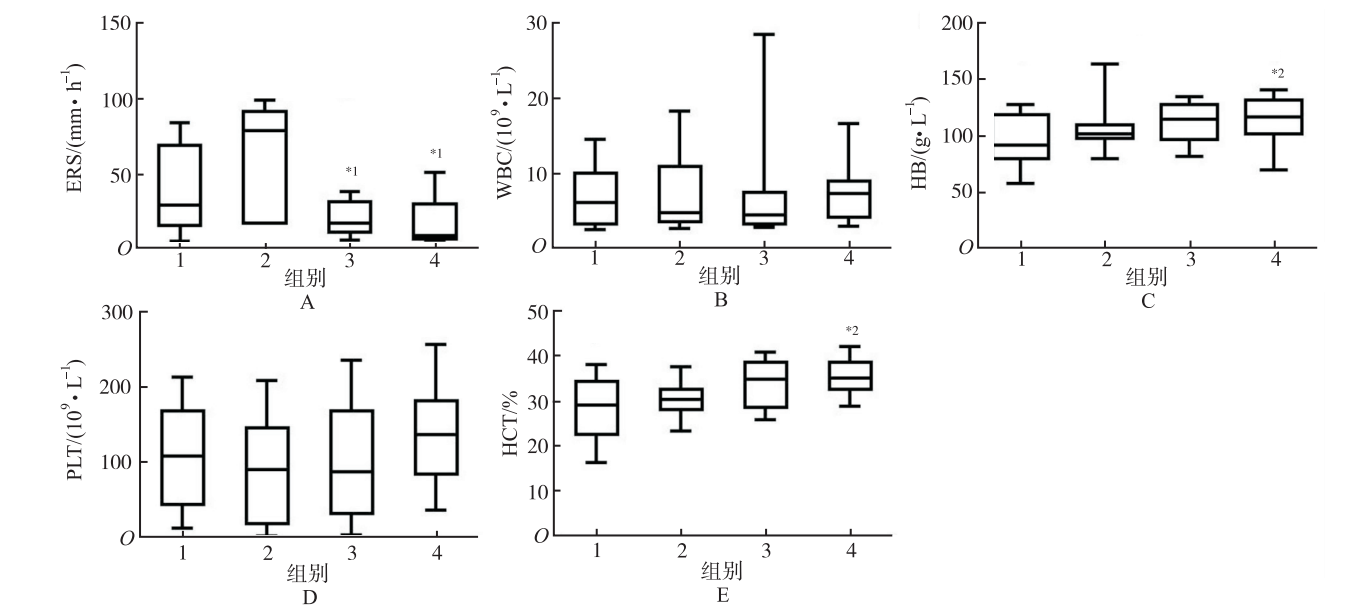
表 2 治疗前后患者基本检查指标变化

Tab.2 Variation of clinical and laboratory parameters before and after treatment										<i>n</i> = 57
时间	ALT	AST	GGT	LDH	T-BiL	Crea	TP	ALB	HB	ESR/
	(U · L ⁻¹)				(μmol · L ⁻¹)		(g · L ⁻¹)		(mm · h ⁻¹)	
用药前	32.0±32.6	33.6±35.7	110.8±244.7	286±132	9.6±7.5	51±17	59.8±12.0	33.1±6.6	98±24	43.5±29.2
用药后	38.0±36.5	33.8±47.1	81.6±153.5	275±125	10.3±14.1	50±13	59.5±10.4	33.8±5.7	107±21 ^{*1}	30.7±27.2 ^{*1}
<i>Z</i>									4.43	-2.76
时间	Urea	TRIG	K	GLU	WBC	PLT	N	HCT	CRP/	
	(mmol · L ⁻¹)				(×10 ⁹ · L ⁻¹)		%		(mg · L ⁻¹)	
用药前	5.9±2.1	2.07±1.52	3.87±0.40	5.90±1.79	5.9±4.4	74±72	71.9±12.7	29.8±6.2	6.9±7.6	
用药后	8.4±11.7	2.08±1.43	3.85±0.38	5.38±2.35	7.2±4.9 ^{*1}	107±68 ^{*1}	68.8±12.8	32.2±5.5 ^{*2}	6.5±7.6	
<i>Z</i>					2.84	5.42	2.14			

与用药前比较, ^{*1}*P*<0.01, ^{*2}*P*<0.05
Compared with the value before treatment, ^{*1}*P*<0.01, ^{*2}*P*<0.05

PLT、HCT 的分布情况。其中 ESR (*F* = 3.92)、HB (*F* = 3.05)、HCT (*F* = 5.01) 在不同组别的分布差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见图 1。

2.4 血药浓度与 TRIG、HCT 线性关系分析 经混合



与 2 组比较, ^{*1}*P*<0.05; 与 1 组比较, ^{*2}*P*<0.05
图 1 不同血药浓度分組下 ESR (A)、WBC (B)、HB (C)、PLT (D)、HCT (E) 分布
Compared with group 2, ^{*1}*P*<0.05; compared with group 1, ^{*2}*P*<0.05
Fig.1 Distribution of ESR (A), WBC (B), HB (C), PLT (D) and HCT (E) in different groups divided by blood drug concentrations

线性模型分析他克莫司血药浓度与实验室检查指标的相关性,发现他克莫司的血药浓度与 TRIG 存在显著相关性($P<0.05$),与 HCT 存在较显著相关性($P<0.01$)。见图 2。

2.5 他克莫司血药浓度与不良反应的关系 4 组血药浓度下 ALT、AST、Crea、Urea、GLU、K 的差异无统计学意义,有 3 例肝酶异常($>120 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),3 例 GLU 升高,5 例感染,其他无明显不良反应。见图 3。

3 讨论

本研究共纳入 57 例患者,服用他克莫司 1 个月,ESR、WBC、HB、PLT、HCT 较患者用药前改善明显(见表 2)。可能是他克莫司在细胞质内与钙神经素结合形成复合体并进入细胞内,抑制钙调蛋白磷酸酶的活化和多种细胞因子基因的转录表达,同时抑制 T 细胞活化以及 Th 辅助细胞依赖型 B 细胞的增殖作用,进而抑制多种自身抗体和细胞因子的转录、表达^[5-6]。从而减少附着于白细胞、血红蛋白、血小板表面的自身抗体和细胞因子,降低白细胞、血红蛋白、血小板的生成和寿命、功能受到的影响和破坏,最终使 ESR 降低, WBC、HB、PLT 提高,病情得到控制,血液系统症状改善^[7-9]。此外,他克莫司也保护红细胞,避免受到自身抗体和细胞因子的破坏,因此用药后红细胞升高,HCT 也随之升高^[10]。

他克莫司血药浓度不同分组中发现,在较高浓度($3.13\sim 4.59$ 和 $4.59\sim 8.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)的组别中,ESR、WBC、

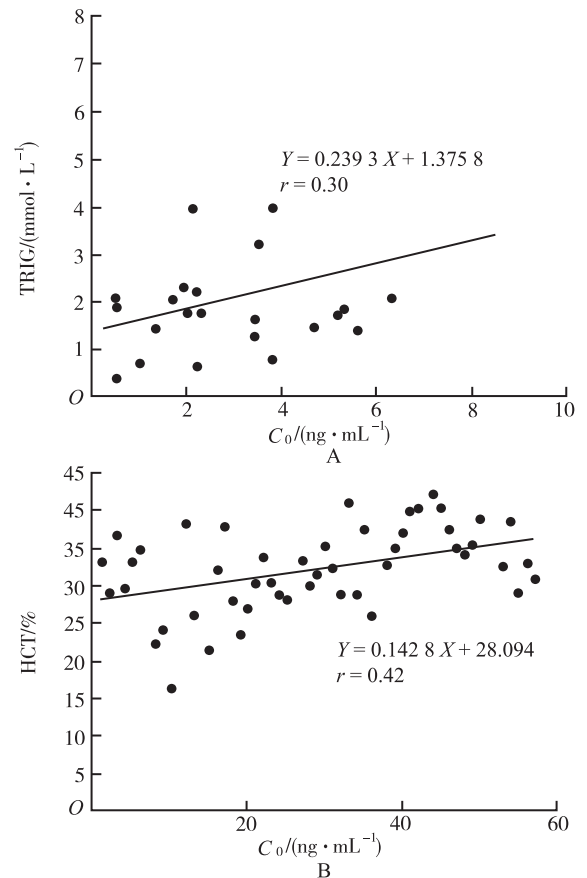


图 2 他克莫司血药浓度与 TRIG (A)、HCT (B) 线性关系

Fig.2 Linearity between the blood concentration of tacrolimus and TRIG (A) or HCT (B)

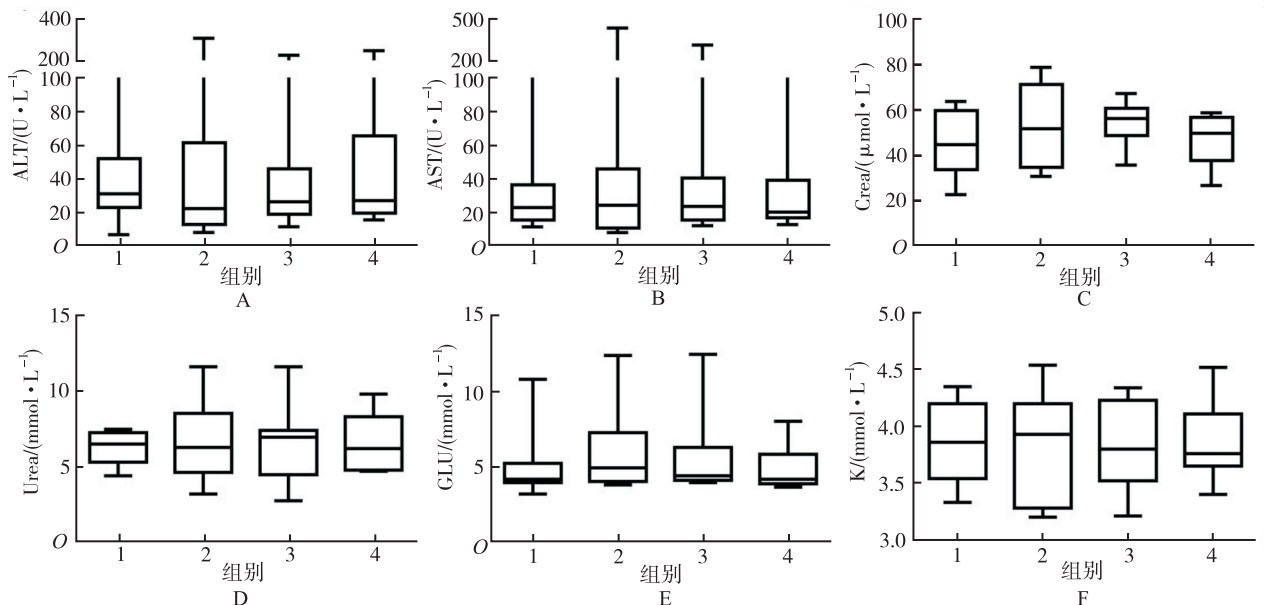


图 3 他克莫司血药浓度与 ALT (A)、AST (B)、Crea (C)、Urea (D)、GLU (E)、K (F) 的关系

Fig.3 Relationship between blood concentration of tacrolimus and ALT (A), AST (B), Crea (C), Urea (D), GLU (E) or K (F)

HB、PLT、HCT 均明显改善,即他克莫司血药浓度 $>3.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,可有效缓解疾病对血液系统的损害,控制病情进展,且 HB 与 HCT 的分布随着血药浓度组别的升高呈现上升趋势(见图 1)。有研究表明,他克莫司血药浓度控制在 $3 \sim 6 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可有效控制 DM、LN 的病情进展^[11-13],且未发现严重不良反应;而 KAWAI 等^[14]发现他克莫司血药浓度控制在 $3.8 \sim 4.8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可有效治疗 RA。本研究与以上研究结论类似但并不完全一致,造成这种差异的原因可能是监测方法、检验员技术、环境等因素的影响。

他克莫司血药浓度与 TRIG、HCT 存在正相关,可能原因有:与他克莫司引起的脂代谢异常有关。他克莫司可使脂蛋白脂肪酶合成减少或活性下降,导致对 TRIG 的清除率减少,他克莫司血药浓度越高,对 TRIG 清除率越低^[15]。与他克莫司分布特点有关。有研究表明,他克莫司与红细胞也有较强的结合能力,目前测定的他克莫司浓度为全血浓度,全血中红细胞占比越大,即 HCT 越高,血药浓度也越高^[10]。

此外,在他克莫司血药浓度下,未发现不良反应与血药浓度分组有关,仅有 3 例 DM 患者出现肝酶升高($>120 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),可能与患者 DM 病情活动有关^[16];3 例患者 GLU 异常升高,5 例患者并发感染,可能与他克莫司引起的糖代谢异常及抑制免疫导致免疫力下降有关,未发现其他严重不良反应^[17-18]。虽然他克莫司肾毒性较小,但在服用药物的过程中仍应注意监测肝功能、血糖、血钾等,出现不良反应时及时治疗。

综上所述,风湿免疫病累及血液系统的患者使用他克莫司治疗后临床疗效较好,主要表现在血常规中 WBC、HB、PLT 提高,ESR 下降。他克莫司血药浓度 $>3.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 疗效较好且未发现有明显不良反应的发生。但是本研究由于样本量较小,跟踪观察时间较短,他克莫司治疗累及血液系统的风湿免疫病的有效浓度范围以及不良反应还需要进一步研究和探讨。在今后的研究中,需进一步扩大样本量,探寻影响他克莫司血药浓度的因素,并拟合、建立模型,用于预测他克莫司血药浓度,评估药效和不良反应,指导临床精准用药。

参考文献

- [1] SCHATTFNER A, FTIEDMAN J, KLEPFISH A, et al. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjgren's syndrome[J]. Qjm Mon J Assoc Physic, 2000, 93(12): 825-829.
- [2] 罗东萍,刘秀梅,牛红青,等.他克莫司治疗难治性类风湿关节炎疗效观察[J].山西医药杂志, 2016, 45(7): 805-807.
- [3] 吴春梅.小剂量他克莫司治疗难治性狼疮肾炎的临床观

- 察[D].长沙:中南大学, 2014: 1-41.
- [4] 何迅,段西凌,陈学军,等.他克莫司软膏治疗系统性红斑狼疮面部皮损疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(8): 472-473.
- [5] BOROBIA A M, ROMERO I, JIMENEZ C, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. [J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(4): 436-442.
- [6] DU S, HIRAMATSU N, HAYAKAWA K, et al. Suppression of F-kappaB by cyclosporin a and tacrolimus (FK506) via induction of the C/EBP family: implication for unfolded protein response[J]. JI, 2009, 182(11): 7201-7211.
- [7] 林言华.风湿免疫病血液系统损害的主要临床表现及其治疗[J].中国实用医药, 2014, 9(20): 108-109.
- [8] 许韩师.风湿免疫病血液系统损害的主要临床表现及其治疗[J].中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(7): 9-11.
- [9] 陈颖娟,赖蓓,杨拓,等.抗血小板抗体在系统性红斑狼疮血小板减少患者中临床意义的研究[J].中华风湿病学杂志, 2011, 15(4): 241-244.
- [10] STAATZ C E, TETT S E. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Clin Pharmacol, 2004, 43(10): 623-653.
- [11] SHIMOJIMA Y, ISHII W, MATSUDA M, et al. Coadministration of tacrolimus with corticosteroid accelerates recovery in refractory patients with polymyositis/ dermatomyositis: a retrospective study[J]. BMC Musc Dis, 2012, 13(1): 1-6.
- [12] 费允云,吴庆军,张文,等.他克莫司治疗难治性狼疮肾炎的疗效和安全性[C].第 17 次全国风湿病学学术会议论文集, 2012: 9-12.
- [13] ASAMIYA Y, UCHIDA K, OTSUBO S, et al. Clinical assessment of tacrolimus therapy in lupus nephritis: one-year follow-up study in a single center[J]. Neph Clin Pract, 2009, 113(4): 330-336.
- [14] KAWAI S, YAMAMOTO K. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients [J]. Rheumatology, 2006, 45(4): 441-444.
- [15] LI H Y, LI B, WEI Y G, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(1): 204-209.
- [16] 赵向聪,王彩虹,罗静,等.皮肤炎 71 例系统损害分析[J].中国药物与临床, 2011, 11(5): 513-515.
- [17] 王波,田慧,巴建明,等.他克莫司引起继发性糖尿病的临床转归和药理学监护[J].中国药物应用与监测, 2011, 8(1): 26-29.
- [18] 周峻臣,李丹滢,方芸,等.服用他克莫司的肾移植患者 ABCB1 基因多态性与术后感染的相关性[J].中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 305-309.