

# 肝移植术后早期他克莫司清除速度分型 预测模型的构建

吴懿<sup>1,2</sup> 沈静伊<sup>1,2</sup> 樊军卫<sup>1</sup> 常健<sup>2,3△</sup>

(<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第一人民医院肝胆外科, <sup>2</sup>护理部 上海 200080; <sup>3</sup>上海交通大学护理学院 上海 200025)

**【摘要】** 目的 构建整合供体与受体遗传信息的预测模型,用于对同种异体肝移植受者术后早期的他克莫司(FK506)清除速度进行分型,以期为术后早期个体化给药方案优化提供依据。方法 本研究为一项单中心、回顾性队列研究。选择上海交通大学附属第一人民医院2016年10月至2021年7月共174例肝移植受者作为研究对象。收集患者术后FK506药物剂量和浓度、肝肾功能、排斥反应、感染情况、血清白蛋白、红细胞压积。测序技术检测供体和受体CYP3A5 rs776746、供体FMO3 rs1800822、受体SLCO1B1 rs4149015基因型。采用多元线性回归分析筛选FK506清除速度影响因素,ROC曲线分析评估FK506清除速度分型预测模型准确性。结果 术后丙氨酸氨基转移酶中位数于第13天恢复至正常水平(<40 U/L);总胆红素中位数在术后15天后降至正常上限(23 μmol/L)以下。同期,他克莫司(FK506)的剂量校正谷浓度(dose-corrected trough concentration, C/D)于术后第9天前后进入平台期(83.30~108.80 ng·mL<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)。根据术后2周的C/D值将清除表型分为快速、中速和慢速清除型。3组之间体重标化的日剂量与药物谷浓度差异显著;快速清除型的日剂量中位数(0.082 mg/kg)是慢速清除型(0.026 mg/kg)的3.1倍,而谷浓度中位数(5.0 ng/mL)则显著低于慢速清除型(9.0 ng/mL)。慢速清除型患者的细菌感染率(65.1%)和尿素氮升高率(41.9%)均显著高于另两组(*P*均<0.05)。多元线性回归分析显示,供体和受体CYP3A5 rs776746(*P*<0.001)、受体SLCO1B1 rs4149015(*P*=0.033)是C/D值的独立影响因素。3个基因型联合预测快速和慢速清除型的AUC分别为0.828(*P*<0.001)和0.727(*P*<0.001)。结论 联合供体和受体基因型检测可用于预测肝移植患者的FK506清除表型,从而为术后早期个体化治疗策略制定和控制药物不良反应提供依据。

**【关键词】** 肝移植; 他克莫司; CYP3A5; 基因多态性

**【中图分类号】** R575, R617 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2026.02.010

## Construction of a prediction model for classification of tacrolimus elimination rate during early period after liver transplantation

WU Yi<sup>1,2</sup>, SHEN Jing-yi<sup>1,2</sup>, FAN Jun-wei<sup>1</sup>, CHANG Jian<sup>2,3△</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, <sup>2</sup>Department of Nursing, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; <sup>3</sup>School of Nursing, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

**【Abstract】** **Objective** To construct a prediction model integrating donor and recipient genetic information for classifying the elimination rate of tacrolimus (FK506) during the early postoperative period in allogeneic liver transplant recipients, with the aim of optimizing individualized dosing strategies in the early postoperative phase. **Methods** This was a single-center retrospective cohort study. A total of 174

上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划;上海市第一人民医院特色研究项目(CCTR-2022B10);教育部高等学校科学研究发展中心项目(2023HT065)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: changjiancn@sjtu.edu.cn

网络首发时间:2026-03-10 16:27:50 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20260310.0926.002

liver transplant recipients from Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from Oct 2016 to Jul 2021 was involved. Dosage and concentration of FK506, liver and kidney function, rejection reactions, infection, serum albumin, and hematocrit were collected. Genotypes of donor and recipient CYP3A5 rs776746, donor FMO3 rs1800822, and recipient SLCO1B1 rs4149015 were determined by sequencing. Factors influencing FK506 elimination speed were screened by multiple linear regression analysis. Accuracy evaluation of prediction model for classification of FK506 elimination was assessed by ROC curve analysis. **Results** The median alanine aminotransferase level returned to the normal range ( $<40$  U/L) on postoperative day 13. The median total bilirubin level decreased below the upper limit of normal ( $23 \mu\text{mol/L}$ ) after postoperative day 15. Concurrently, the dose-corrected trough concentration (C/D ratio) of tacrolimus (FK506) reached a plateau around postoperative day 9 ( $83.30\text{--}108.80 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). According to the C/D ratio during 2 weeks after operation, phenotypes of FK506 elimination could be divided into fast elimination, intermediate elimination and slow elimination. Significant differences were observed among the 3 groups in terms of body mass-standardized daily dose and trough concentration. The median daily dose in the fast elimination group ( $0.082 \text{ mg/kg}$ ) was 3.1 times that in the slow elimination group ( $0.026 \text{ mg/kg}$ ), while its median trough concentration ( $5.0 \text{ ng/mL}$ ) was significantly lower than that in the slow elimination group ( $9.0 \text{ ng/mL}$ ). Both the bacterial infection rate ( $65.1\%$ ) and elevated urea nitrogen rate ( $41.9\%$ ) in the slow elimination group were significantly higher than those in the other two groups (all  $P<0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that donor and recipient CYP3A5 rs776746 ( $P<0.001$ ), and recipient SLCO1B1 rs4149015 ( $P=0.033$ ) were independent influencing factors on the C/D ratio. ROC curve analysis showed that the AUC of fast elimination and slow elimination predicted by the combination of the 3 genotypes were  $0.828$  ( $P<0.001$ ) and  $0.727$  ( $P<0.001$ ), respectively. **Conclusion** The combination of donor and recipient genotype testing might accurately predict the FK506 elimination phenotypes in liver transplant patients, providing a basis for individualized treatment strategies and reducing adverse drug reactions.

**【Key words】** liver transplantation; tacrolimus; CYP3A5; genetic polymorphism

\* This work was supported by Shanghai "Medical Garden New Star" Training Funding Plan for Youth Medical Talent, the Characteristic Research Project of Shanghai General Hospital (CCTR-2022B10) and the Project of Center for Scientific Research and Development in Higher Education Institutes of Ministry of Education (2023HT065).

他克莫司(FK506)是肝移植术后最常用的抗排斥药物,属于窄治疗指数(narrow therapeutic index, NTI)药物,剂量或浓度的微小变化即可导致治疗失败或严重不良反应。另一方面,个体间FK506药物代谢差异大,按照标准剂量给药,药物浓度明显不同<sup>[1-3]</sup>。目前临床上多采用治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)策略进行FK506用药,根据药物浓度、肝肾功能等参数调整剂量。由于TDM的滞后性,肝移植术后早期易出现低于或高于治疗窗的异常浓度:浓度低会发生排斥反应,导致移植肝功能异常;浓度高则会导致肾功能损伤、感染等不良反应<sup>[4-5]</sup>。药物基因组策略根据体内代谢过程相关基因的遗传多态性预测药物

清除速度,并与药物治疗效果和不良反应相关联,是精准用药的关键技术支撑<sup>[6]</sup>。

目前临床实践中仍缺乏统一、可操作的FK506清除速度临床分型标准。已有研究多聚焦于单一基因(如CYP3A5)对血药浓度的影响,或基于药代动力学参数建立群体药动力学模型,但尚未见整合供体与受体的多基因信息、并针对术后早期清除表型进行系统性分型与预测的研究报道。因此,构建一个结合供/受体遗传背景、适用于肝移植术后早期阶段的FK506清除速度分型与预测工具,具有重要的临床与研究价值。

细胞色素P450酶3A5(CYP3A5)是FK506的主要代谢酶,CYP3A5 rs776746多态性是经典

FK506代谢生物标志物。药物体内过程包括吸收、分布、代谢、排泄,涉及多个基因,都有可能对药物浓度、剂量造成一定的影响<sup>[7-9]</sup>。FK506剂量校正谷浓度(dose-corrected trough concentration, C/D)是反应药物清除速度的常用指标,同时也是FK506药物基因组研究的主要表型参数。肝移植术后早期FK506的精准用药是临床管理的难点。

为解决TDM滞后性问题,本研究旨在建立FK506清除速度的临床分型标准,明确快、慢清除表型及其对应的临床风险,并开发一个可在用药前预警上述分型的预测模型,从而为实现从经验性用药到基因导向的预见性医疗提供依据。

## 资料和方法

**研究对象** 本研究为单中心、回顾性队列研究,纳入上海市第一人民医院2016年10月至2021年7月共174例肝移植患者,术后随访时间均超过1个月。其中男性143例,女性31例,接受移植时平均年龄为47.9岁(19~66岁)。术前诊断为原发性肝癌103例,乙肝后肝硬化49例,自身免疫性肝硬化9例,其他13例。手术方法为原位肝移植,所有受体术后转入ICU病房,出院后经门诊密切随访,随访时间中位数为28(13,48)个月。本研究为回顾性分析,研究方案经上海市第一人民医院伦理委员会审批(批件号:2016KY160),所有患者均签署知情同意书。

**纳入标准:**(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)首次接受同种异体原位肝移植;(3)术后采用以他克莫司(FK506)为基础的免疫抑制方案;(4)术后随访时间 $\geq 1$ 个月,且具有完整的FK506血药浓度监测及临床随访资料。**排除标准:**(1)联合使用强效CYP3A4/5抑制剂或诱导剂;(2)术后因严重并发症(如原发性肝无功能、肝动脉血栓形成等)在1个月内行再次肝移植或死亡;(3)合并有严重影响FK506代谢或排泄的终末期肾病(需长期肾脏替代治疗)或严重肠功能障碍;(4)临床资料不全。

**抗排斥方案** 分为传统方案(FK506+霉酚酸酯+巴利昔单抗+激素,  $n=59$ )和无激素方案(FK506+霉酚酸酯+巴利昔单抗,  $n=115$ ),由移植团队根据患者术前及术中的临床评估结果进行规范化决策。激素用药方案:术中静脉给予甲强龙

1 000 mg,术后第1天静脉给药240 mg,之后每日递减40 mg,至第6天减为40 mg/d(累计静脉用量840 mg),此时开始口服强的松20 mg/d,在3个月内停药。

**资料收集** FK506临床药理学参数:肝移植术后1~28天每日给药剂量、药物谷浓度,计算体重标准化日给药剂量(mg/kg)、C/D( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )。采用ELISA试剂盒(PRO-TRACII试剂盒,意大利Diasorin公司)检测他克莫司的全血浓度。

**临床参数:**术后1~28天血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、肌酐、尿素氮、白蛋白、红细胞压积水平。急性排斥反应诊断:肝功能指标升高;肝脏穿刺活检病理汇管区内炎细胞浸润、小叶间静脉和(或)中央静脉内皮炎、小叶间胆管上皮变性和(或)炎细胞浸润等急性排斥表现。细菌感染判断:肺部感染、腹腔感染、尿路感染等临床表现;体液培养检出致病菌;细菌感染指标降钙素原、白细胞计数升高。真菌感染判断:(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测或半乳甘露聚糖抗原检测阳性;体液涂片染色或培养阳性。

**基因分型信息** 采用QIAamp DNA mini kit(德国Qiagen公司)试剂盒提取供体和受体冷冻保存肝组织。PCR扩增CYP3A5基因,引物序列:CYP3A5 rs776746 正向5'-TCTCCCCTCAAGT CCTCAG-3',反向5'-CCATACCCCTAGTTGT ACGAC-3';SLCO1B1 rs4149015 正向5'-CAACA GTATGGTCAGCCTTCAT-3',反向5'-TCCAA CGGTGTTTCAGTTTGAAT-3';FMO3 rs1800822 正向5'-CCACTGAAAGGGATGGTAAAAA-3',反向5'-AGCAGCTTAAATTTTGGCCTTAC-3'。GeneAmp PCR system和ABI 3730-XL测序仪进行测序检测基因型。

**统计学方法** 采用SPSS 20.0软件和Graphpad prism 5.0进行统计学分析,计量资料用M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )表示,计数资料用频数( $n$ )和百分比(%)表示。单因素分析中计量资料采用Mann-Whitney秩和检验进行分析,计数资料采用卡方检验或Fisher确切概率法进行分析。多元回归分析FK506清除速度的影响因素。绘制ROC曲线,计算AUC,评估FK506清除速度分型预测模型的准确性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**TDM 策略下肝移植患者术后早期肝功能及 FK506 清除速度的变化情况** 术后 ALT 与 TBil 均呈逐渐下降趋势:ALT 于术后第 13 天恢复至正常范围( $<40$  U/L, 图 1A);TBil 在术后 15 天后降至

正常值上限( $23 \mu\text{mol/L}$ )以下,并进入平稳期( $15.00\sim 19.00 \mu\text{mol/L}$ ,图 1B)。他克莫司(FK506)的 C/D 值于术后第 9 天前后进入平台期( $83.30\sim 108.80 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),并在此后保持相对稳定(图 1C)。术后早期定义为术后 28 天内<sup>[9]</sup>。综合上述肝功能恢复与药代动力学特征,术后 1~14 天为恢复期,术后 15~28 天为稳定期。

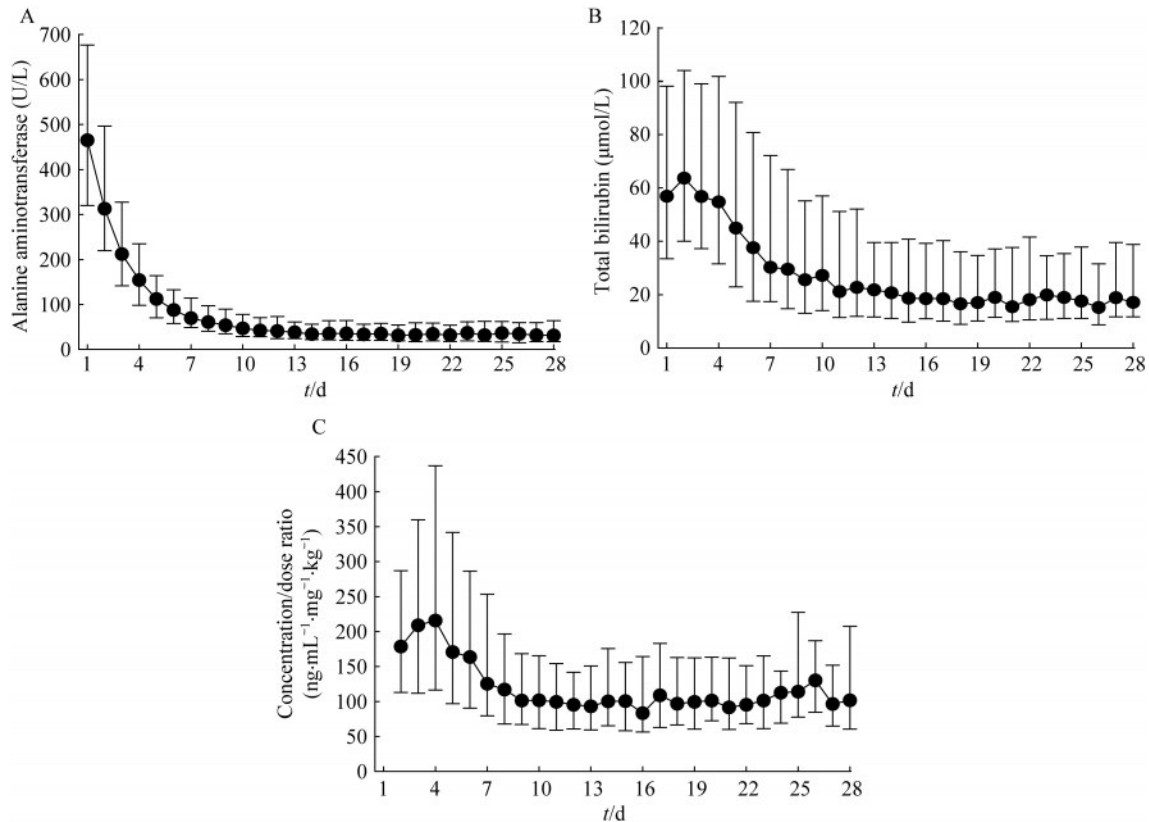


图 1 TDM 策略下肝移植术后早期肝功能及 FK506 清除速度的变化情况

Fig 1 Changes of liver function and FK506 elimination during early period after liver transplantation under TDM strategy

基于以上动态观察,选择术后第 2 周(第 9~14 天)作为 FK506 清除速度表型分型与评估的关键时间点,该时段既是肝功能从手术与缺血再灌注损伤中趋于稳定的过渡阶段,也是 FK506 药代动力学进入平台期的起始阶段。在此窗口期内评估的药物清除速度能反映患者相对稳定的内在代谢特征,此时术后极早期剧烈生理波动或药物分布相的干扰较小。为增强分型的稳健性,以每位患者术后 2 周内 C/D 值的中位数作为稳态清除表型指标,并依据该指标在全队列中的分布将患者分为快速、中速、慢速 3 种清除表型。该方法通过使用时间窗内的中心趋势值代替单次测量,旨在减少偶然波动的影响,提高分型的生物学合理性与临床相关性。

**肝移植术后早期 FK506 清除速度分型的临床意义** 根据  $P_{75}$  和  $P_{25}$  将肝移植术后恢复期 FK506 清除速度分为快速( $C/D \leq 100.7 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、中速( $C/D$  为  $100.7\sim 346.3 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )和慢速( $C/D \geq 346.3 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 3 种表型。3 组之间药物剂量( $P < 0.000 1$ )和浓度( $P < 0.001$ )差异均有统计学意义。快速清除组的剂量较慢速清除组高 3.1 倍,但快速清除组的浓度中位数( $5 \text{ ng/mL}$ )显著低于慢速清除组( $9 \text{ ng/mL}$ )。排斥发生率为  $18.96\%$  ( $33/174$ ),3 组之间差异无统计学意义。慢速清除组的细菌感染率为  $65.12\%$  ( $28/43$ ),显著高于中速清除组( $34.09\%$ ,  $30/88$ )和快速清除组( $32.56\%$ ,  $14/43$ )。3 组之间真菌感染率差异无统计

学意义。3组之间肌酐中位数高于正常值范围的比例差异无统计学意义。慢速清除组的尿素氮中位数高于正常值范围的比例为41.86% (18/43),显著高于中速清除组(20.45%, 18/88)和快速清除组

(20.93%, 9/43)( $P=0.022$ )。3组之间ALT中位数高于正常值3倍(120 U/L)的比例无统计学差异。3组之间ALT中位数高于显性黄疸( $34 \mu\text{mol/L}$ )的比例差异无统计学意义(表1)。

表1 肝移植术后肝功能恢复期FK506清除速度分型与药理学和临床参数的关系

Tab 1 Relationship between classification of FK506 elimination and pharmacology and clinical parameters during convalescence

Clinical and pharmacological parameters	Case (n)	period after liver transplantation			P
		Fast elimination group (n=43)	Intermediate elimination group (n=88)	Slow elimination group (n=43)	
Body mass standardized dose (mg/kg)		0.082 (0.066, 0.100)	0.047 (0.037, 0.059)	0.026 (0.017, 0.034)	<0.001
Concentration (ng/mL)		5.0 (4.2, 5.7)	6.6 (5.5, 7.7)	9.0 (7.7, 10.9)	<0.001
Rejection reaction					
No	141	35 (81.40)	71 (80.68)	35 (81.40)	0.993
Yes	33	8 (18.60)	17 (19.32)	8 (18.60)	
Bacterial infection					
No	102	29 (67.44)	58 (65.91)	15 (34.88)	0.001
Yes	72	14 (32.56)	30 (34.09)	28 (65.12)	
Fungal infection					
No	145	39 (90.70)	73 (82.95)	33 (76.74)	0.220
Yes	29	4 (9.30)	15 (17.05)	10 (23.26)	
Serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )					
>97	11	2 (4.65)	6 (6.82)	3 (6.98)	0.874
$\leq$ 97	163	41 (95.35)	82 (93.18)	40 (93.02)	
Serum urea nitrogen (mmol/L)					
>8	45	9 (20.93)	18 (20.45)	18 (41.86)	0.022
$\leq$ 8	129	34 (79.07)	70 (79.55)	25 (58.14)	
Serum alanine aminotransferase (U/L)					
>120	42	10 (23.26)	18 (20.45)	14 (32.56)	0.311
$\leq$ 120	132	33 (76.74)	70 (79.55)	29 (67.44)	
Serum total bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )					
>34	80	15 (34.88)	41 (46.59)	24 (55.81)	0.148
$\leq$ 34	94	28 (65.12)	47 (53.41)	19 (44.19)	

肝移植术后早期FK506清除速度的影响因素

ALT、TBil、血清白蛋白、红细胞压积为影响FK506代谢的临床因素;供体和受体CYP3A5 rs776746基因多态性为目前研究最广泛的肝移植FK506清除速度的影响因素;受体SLCO1B1 rs4149015和供体FMO3 rs1800822基因多态性为本课题组前期研究筛选验证的肝移植FK506清除速度的影响因素。多元线性回归分析结果显示,供体CYP3A5 rs776746 (OR=72.353,  $P<0.001$ )、受体CYP3A5 rs776746 (OR=89.716,  $P<0.001$ )和受体SLCO1B1 rs4149015 (OR=48.623,  $P=0.033$ )为肝移植术后恢复期FK506清除速度的独立影响因素(表2)。

肝移植术后早期FK506清除速度分型预测模型

为构建FK506清除速度分型的预测模型,首先通过多元线性回归分析筛选出独立影响因素,即供体CYP3A5 rs776746、受体CYP3A5 rs776746及受体SLCO1B1 rs4149015基因多态性。以此作为预测因子,分别构建了针对快速和慢速清除表型的预测模型,并采用ROC曲线评估其判别效能。结果显示,在快速清除表型的预测中,供体CYP3A5 rs776746、受体CYP3A5 rs776746及受体SLCO1B1 rs4149015单独预测的AUC值分别为0.703、0.719和0.544,而三者联合构建的综合预测模型展现出优异的判别能力,AUC提升至0.828(95%CI:0.763~

表2 肝移植术后肝功能恢复期FK506清除速度影响因素的多元回归分析

Tab 2 Multivariate regression analysis of factors influencing FK506 elimination during convalescence period after liver transplantation

Item	B (95%CI)	SE	t	P
Constant	-154.457 (-321.862, 12.948)	84.669	-1.824	0.070
Serum alanine aminotransferase	0.017 (-0.010, 0.045)	0.014	1.230	0.221
Serum total bilirubin	0.054 (-0.260, 0.367)	0.158	0.338	0.736
Serum albumin	-1.826 (-4.681, 1.029)	1.444	-1.264	0.208
Hematocrit	-6.538 (-314.644, 301.568)	155.831	-0.042	0.967
Recipient rs4149015	48.623 (4.050, 93.196)	22.544	2.157	<b>0.033</b>
Donor rs1800822	25.248 (-17.357, 67.853)	21.548	1.172	0.243
Donor rs776746	72.352 (32.622, 112.082)	20.094	3.601	<b>&lt;0.001</b>
Recipient rs776746	89.716 (49.733, 129.699)	20.222	4.437	<b>&lt;0.001</b>

0.893,  $P < 0.001$ ); 在慢速清除表型的预测中, 上述3个基因型单独预测的AUC值分别为0.606、0.668和0.534, 而三者联合预测模型的AUC为0.727

(95%CI: 0.635~0.819,  $P < 0.001$ ), 表明模型具有良好的预测准确性(图2)。

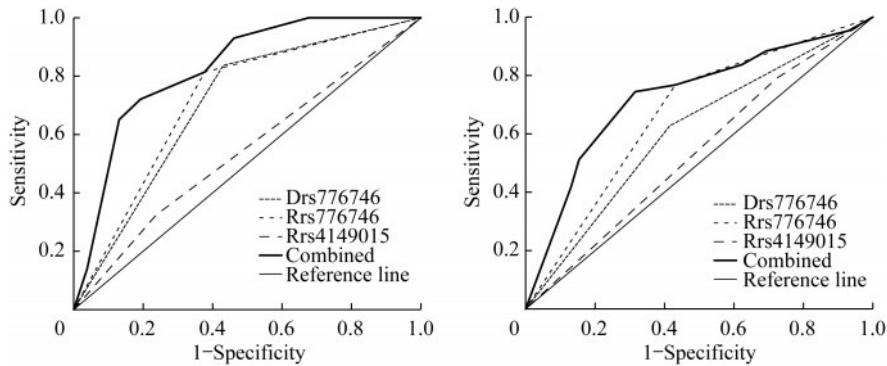


图2 肝移植术后早期FK506清除速度分型预测模型准确性评估

Fig 2 Accuracy evaluation of prediction model of classification of FK506 elimination during convalescence period after liver transplantation

为进一步评估预测模型的稳定性与判别能力, 本研究采用Bootstrap法(1000次重复抽样)对模型整合后的预测变量与实际表型分组之间的相关性进行内部验证。结果显示, 对于慢速清除表型, 预测变量与分组的Spearman相关系数为0.345 ( $P < 0.001$ , 95%CI: 0.185~0.473); 对于快速清除表型, 相关系数为0.518 ( $P < 0.001$ , 95%CI: 0.406~0.609)。表明模型预测值与实际表型分组之间存在显著且稳定的相关性, 进一步支持了该模型具有一定的判别能力和稳健性。

## 讨 论

肝移植早期是FK506精准用药的关键时期。肝脏经过热缺血损伤、冷缺血损伤、缺血再灌注损

伤、免疫损伤、药物损伤等多重打击, 处于恢复过程; 手术应激、出血等严重影响肾功能; 在创伤大、低免疫状态下易发生感染<sup>[10-11]</sup>。FK506浓度过低可导致排斥反应; 而浓度过高时, 供肝和肾脏药物性损伤加重, 肝肾功能延迟恢复; 过度免疫抑制明显增加术后早期感染率<sup>[12-13]</sup>。目前多数肝移植中心采用传统TDM策略进行FK506给药, 根据体重计算起始剂量, 再根据药物浓度、肝肾功能等化验指标调整剂量。TDM策略没有考虑药物代谢过程相关基因遗传背景对FK506清除的影响, 从而导致异常浓度的发生率较高。FK506清除速度参数C/D值是个体化用药的表型, 现已筛选验证了多个基因型与FK506 C/D值的关联, 使精准预测清除速度和个体化用药成为可能<sup>[14]</sup>。

本研究遵循了“定义表型-验证意义-构建预测

工具”的逻辑路径。首先,依据术后2周的C/D值建立了FK506清除速度的快、中、慢分型体系。随后,通过比较发现慢速清除型患者具有更高的细菌感染和尿素氮升高风险,从而验证了该分型体系的临床相关性。最后,基于具有临床意义的表型,构建并验证了以供/受体基因型为核心的预测模型,旨在实现术后早期的表型预警。本组数据提示,根据FK506 C/D值的P<sub>25</sub>和P<sub>75</sub>进行分型可以区分异常清除速度(慢速、中速和快速),药理学参数(包括剂量和浓度中位数)差异明显。慢速清除组由于过高的浓度,细菌感染和肾功能损伤(尿素氮异常)比例明显高于另2组,而3组之间排斥反应的差异无统计学意义。因此,本研究建立的肝移植早期FK506清除速度新分型体系具有明确的药理学和临床意义以及潜在的应用价值。

感染是器官移植后应用FK506最常见的不良反应。过高的FK506暴露量与感染发生率密切相关,临床药理学研究显示药时曲线AUC大、母体药物与代谢物的比例小、C/D值高(清除速度慢)的感染可能性增大。术后早期(1个月内)感染病原微生物以细菌为主。细胞因子呈现特征性改变,IL-2几乎测不到,而血清干扰素 $\gamma$ 水平与感染正相关<sup>[15]</sup>。Deppermann等<sup>[16]</sup>研究揭示了FK506通过损害Kupffer细胞控制感染的能力导致移植受体感染敏感性增加。Kupffer细胞是肝脏中固有的血管内吞噬细胞群,对捕获和杀死细菌至关重要。对2761例肝移植受者的数据进行回顾性分析显示,服用钙调神经磷酸酶抑制剂(如FK506)可显著增加金黄色葡萄球菌感染的可能性。在急性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌菌血症小鼠模型中,大多数细菌被隔离在肝脏中;而FK506处理后,细菌在小鼠中传播并杀死宿主。经检测,小鼠体内Kupffer细胞捕获、吞噬和摧毁细菌的能力降低。进一步研究提示FK506通过下调骨髓细胞上表达的触发受体1通路介导抑制Kupffer细胞功能。李冰玉等<sup>[17]</sup>报道CYP3A5 rs776746基因单核苷酸多态性中GG突变患者的C/D值和感染发病率明显高于AG野生型患者。以上研究结果为本研究中肝移植早期FK506慢速清除表型与感染的相关性提供了证据支持。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肝移植术后的常见并发症。AKI增加长期随访中慢性肾脏疾病发生率,并降低移植物和患者存活率,对

肝移植预后产生负面影响。多个因素,包括术中出血量大、手术时间长、感染、肝功能恢复不良等均会增加AKI发生可能。而钙调神经磷酸酶抑制剂的肾毒性也是控制AKI发生需要考虑的重要因素。为了减少AKI发生,部分肝移植中心使用单克隆抗体巴西利沙单抗以延迟使用FK506的抗排斥方案<sup>[18]</sup>。多项研究显示FK506药物基因组标志物是在AKI预警方面也有明显作用。Shi等<sup>[19]</sup>报道与携带CYP3A5\*1等位基因的受体相比,携带CYP3A\*3等位基因受体与早期肾小球损伤的风险增加相关。CYP3A5\*3可以预测FK506诱导的早期肾功能损害风险,同时CYP3A5\*3也是FK506慢速清除表型的预测因子<sup>[20]</sup>。本研究中,FK506慢速清除组的尿素氮高于中速和快速清除组,尿素氮在一定程度上可反映肾小球滤过功能,与既往研究结论一致。

本研究构建FK506清除速度模型纳入了ALT、TBil、血清白蛋白和红细胞压积4个临床因素;供体和受体CYP3A5 rs776746基因多态性;受体SLCO1B1 rs4149015和供体FMO3 rs1800822基因多态性4个遗传因素。Cai等<sup>[21]</sup>应用非线性Michaelis-Menten(MM)模型进行肝移植FK506群体药物代谢动力学研究,FK506每日剂量、TBil、红细胞压积和三唑类抗真菌药使用、受体CYP3A5\*3基因型为重要参数。Maseko等<sup>[22]</sup>研究显示CYP3A5 rs15524、C6 rs9200、白蛋白和肌酐为肝移植早期恢复期FK506 C/D独立预测因素。本团队前期研究建立并验证了肝移植早期FK506起始剂量的个体化用药决策模型,包括供体和受体CYP3A5 rs776746基因型、受体SLCO1B1 rs4149015、受体CHST10 rs3748930、受体体重和TBil。经前瞻性随机对照研究证实模型组达到推荐浓度的患者比例显著高于传统TDM组,调整药物剂量次数明显减少<sup>[14]</sup>。FMO3为一相代谢酶,参与多种药物代谢,供体FMO3 rs1800822影响肝移植FK506清除速度<sup>[23]</sup>。供体和受体CYP3A5 rs776746、受体SLCO1B1 rs4149015联合可较准确的预测肝移植恢复期FK506快速和慢速清除表型。

本研究在基因多态性的选择上兼顾经典标志物与新型潜在生物标志物。其中,供体与受体的CYP3A5 rs776746是当前肝移植术后他克莫司清除速度研究中公认且广泛验证的影响因素;而受体

SLCO1B1 rs4149015 及供体 FMO3 rs1800822 则为本课题组前期筛选并初步验证的新型潜在标志物<sup>[14,22-23]</sup>。供体 FMO3 rs1800822 尚未进入最终模型,提示其预测价值有限。从机制上看,CYP3A5 作为他克莫司的主要代谢酶,与主要参与肠道吸收过程的 SLCO1B1 分别作用于药物体内过程的不同环节,二者在功能上互补而非直接调控,共同影响他克莫司的暴露水平<sup>[14]</sup>。

*ABCB1* 为器官移植患者他克莫司代谢研究常见的基因,本研究未将 *ABCB1* 基因纳入分析的原因:meta 分析表明,*ABCB1* 2677G>T/A 与 1236C>T 多态性对肝移植患者的他克莫司 C/D 值无显著影响;而 3435C>T 位点虽在白种人群移植早期显示出一定关联,在亚洲人群中却未见统计学意义。本课题组前期基于 DMET 平台的系统筛选也进一步证实,CYP3A5 与他克莫司 C/D 值显著相关,而 *ABCB1* 各基因型与 C/D 值之间均无明确关联<sup>[14]</sup>。

本研究所构建的 FK506 清除速度分型预测模型能够在术前或术后早期识别出具有异常药物清除风险的患者。对于模型预测为快速清除表型患者,临床上可考虑更高的起始剂量或更密切的浓度监测,以预防排斥反应;对于慢速清除表型患者,则需要警惕药物过量相关的不良反应,如细菌感和肾功能损伤,从而在用药方案、感染防控和肾功能保护方面实施更具针对性的个体化管理策略。该模型为实现肝移植术后 FK506 的精准用药和并发症的早期防治提供了有力的工具。

肝移植受者术后早期 FK506 清除速度是药物基因组学预测的主要表型;以术后 2 周的 C/D 值  $P_{25}$  和  $P_{75}$  作为参数的 FK506 清除分型体系,用药参数(体重标化剂量、药物浓度)和药物不良反应(细菌感染、肾功能损伤)显示出显著性差异,具有一定的临床价值。该体系的建立有利于预见性护理,对于 FK506 清除速度异常的肝移植患者,在 FK506 用药、感染防控、肾功能保护等方面给予个体化管理,以改善患者临床效果。

本研究存在以下局限性:(1)本研究为单中心、回顾性设计,样本量相对有限,且人群来源于同一医疗中心,可能限制了模型的普遍适用性;(2)模型虽然经过 Bootstrap 内部验证,但尚未在多中心、前瞻性队列中进行外部验证,其临床推广效能仍需进

一步确认;(3)本研究仅纳入部分已知的临床与遗传变量,其他潜在影响因素(如合并用药、肠道菌群、免疫状态动态变化等)未纳入分析,可能影响模型的全面性;(4)模型的预测性能在慢清除表型中相对较弱,提示还需进一步优化特征选择或整合更多维度的生物标志物以提升判别能力。

本研究初步构建的 FK506 清除表型分型体系具有明确的临床药理学依据,对个体化治疗有一定的指导价值。后续通过多中心、前瞻性研究的验证与完善,有望推动该模型向临床实践转化,从而为肝移植患者提供精准用药。

**作者贡献声明** 吴懿 研究设计,临床资料收集,论文撰写和修订。沈静伊 临床资料收集,统计学分析。樊军卫 样本基因分型,统计学分析,论文修订。常健 研究设计,论文指导。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] MULDER MB, BUSSCHBACH JV, VAN HOEK B, et al. Health-related quality of life and fatigue in liver transplant recipients receiving tacrolimus versus sirolimus-based immunosuppression: results from a randomized trial [J]. *Transplantation*, 2023, 107(12):2545-2553.
- [2] DEGRAEVE AL, MOUDIO S, HAUFROID V, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(9):769-782.
- [3] LOER HLH, FEICK D, RÜDESHEIM S, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of tacrolimus for food-drug and CYP3A drug-drug-gene interaction predictions [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(5):724-738.
- [4] WADHAWAN M, GUPTA C. Immunosuppression monitoring-what clinician needs to know? [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(4):691-697.
- [5] COUETTE A, TRON C, GOLBIN L, et al. Area under the curve of tacrolimus using microsampling devices: towards precision medicine in solid organ transplantation? [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(11):1549-1556.
- [6] LEMKE A, WRIGHT J, MAY H. Pharmacogenomics and beyond! Customized pharmacotherapy for solid organ transplant recipients [J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(7):596-608.

- [ 7 ] HUANG L, ASSIRI AA, WEN P, *et al.* The CYP3A5 genotypes of both liver transplant recipients and donors influence the time-dependent recovery of tacrolimus clearance during the early stage following transplantation [J].*Clin Transl Med*, 2021, 11(10):e542.
- [ 8 ] LIU Y, WANG R, WEN P, *et al.* Genetic factors underlying tacrolimus intolerance after liver transplantation [J].*Front Immunol*, 2022, 13:944442.
- [ 9 ] WU Y, FANG F, WANG Z, *et al.* The influence of recipient SLCO1B1 rs2291075 polymorphism on tacrolimus dose-corrected trough concentration in the early period after liver transplantation[J].*Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(6):859-867.
- [10] LIU J, MAN K. Mechanistic insight and clinical implications of ischemia/reperfusion injury post liver transplantation [J].*Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(6):1463-1474.
- [11] THORGERSEN EB, BARRATT-DUE A, HAUGAA H, *et al.* The role of complement in liver injury, regeneration, and transplantation [J].*Hepatology*, 2019, 70(2):725-736.
- [12] PANACKEL C, MATHEW JF, FAWAS N M, *et al.* Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight [J].*J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(6):1557-1571.
- [13] MULDER MB, VAN HOEK B, POLAK WG, *et al.* Modifying tacrolimus-related toxicity after liver transplantation comparing life cycle pharma tacrolimus versus extended-released tacrolimus: a multicenter, randomized controlled trial [J].*Transplant Direct*, 2024, 10(4):e1612.
- [14] SHI B, LIU Y, LIU D, *et al.* Genotype-guided model significantly improves accuracy of tacrolimus initial dosing after liver transplantation [J].*EClinicalMedicine*, 2022, 24:55:101752.
- [15] TOLOU GHAMARI Z, PALIZBAN AA. Tacrolimus pharmacotherapy: infectious complications and toxicity in organ transplant recipients; an updated review [J].*Curr Drug Res Rev*, 2025, 17(2):301-310.
- [16] DEPPERMAN C, PEISELER M, ZINDEL J, *et al.* Tacrolimus impairs kupffer cell capacity to control bacteremia: why transplant recipients are susceptible to infection [J].*Hepatology*, 2021, 73(5):1967-1984.
- [17] 李冰玉, 梁亚林, 史佳佳, 等. CYP3A5和ABCB1基因多态性与肾移植术后服用他克莫司患者医院感染的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(17):2692-2696.
- [18] DONG V, NADIM MK, KARVELLAS CJ. Post-liver transplant acute kidney injury [J].*Liver Transpl*, 2021, 27(11):1653-1664.
- [19] SHI Y, LI Y, TANG J, *et al.* Influence of CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and early renal dysfunction in liver transplant recipients [J].*Gene*, 2013, 512(2):226-231.
- [20] DENG R, LIAO Y, LI Y, *et al.* Association of CYP3A5, CYP2C8, and ABCB1 polymorphisms with early renal injury in Chinese liver transplant recipients receiving tacrolimus [J].*Transplant Proc*, 2018, 50(10):3258-3265.
- [21] CAI XJ, LI RD, LI JH, *et al.* Prospective population pharmacokinetic study of tacrolimus in adult recipients early after liver transplantation: a comparison of Michaelis-Menten and theory-based pharmacokinetic models [J].*Front Pharmacol*, 2022, 13:1031969.
- [22] MASEKO N, YANG S, LI C, *et al.* Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus trough blood concentration in Chinese liver transplant recipients [J].*Pharmacogenomics*, 2023, 24(4):207-217.
- [23] REN L, TENG M, ZHANG T, *et al.* Donors FMO3 polymorphisms affect tacrolimus elimination in Chinese liver transplant patients [J].*Pharmacogenomics*, 2017, 18(3):265-275.
- [24] 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.

(收稿日期:2024-05-06; 编辑:段佳)