

环孢素 A 和他克莫司对 1 型糖尿病肾移植受者血糖的影响

钱 坤¹, 欧阳新平², 李建军¹, 秦国庆¹, 王 毅¹, 罗志刚¹

(1. 南华大学附属第二医院泌尿外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学医学院)

摘要: **目的** 观察和比较环孢素 A 与他克莫司对 1 型糖尿病肾移植受者血糖的影响, 为 1 型糖尿病肾移植受者术后早期选择合理的免疫抑制剂提供参考。 **方法** 收集 1 型糖尿病肾移植受者 40 例, 随机分为 CsA 组和 FK506 组。同种异体肾移植术后, CsA 组予环孢素 A (CsA) + 吗替麦考酚酯 (MMF) + 强的松 (Pred) 行免疫抑制治疗, 共 20 例; FK506 组予他克莫司 (FK506) + MMF + Pred 行免疫抑制治疗, 共 20 例。各组受者术前均用胰岛素控制空腹血糖 (FBG) 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 至基本正常, 术后降糖方案与术前相同。观察和比较两组肾移植受者术前和术后第 1、3、6 个月的 FBG 浓度和 HbA1c 含量。 **结果** 治疗的 6 个月内, CsA 组有 3 例退出, FK506 组有 4 例退出。CsA 组和 FK506 组的 FBG、HbA1c 水平逐渐升高。CsA 组的 FBG 在术后第 6 个月比术前显著升高 ($P < 0.05$), 而 CsA 组 HbA1c 含量在术后各时间段与术前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。FK506 组 FBG 水平在术后第 3、6 个月比术前显著升高 ($P < 0.05$), FK506 组 HbA1c 水平在术后第 6 个月比术前显著升高 ($P < 0.05$)。FK506 组 FBG 水平在术后第 3、6 个月比 CsA 组显著升高 ($P < 0.05$), FK506 组 HbA1c 水平在术后第 6 个月比 CsA 组显著升高 ($P < 0.05$)。 **结论** FK506 对 1 型糖尿病肾移植受者术后早期升高血糖的影响比 CsA 大。

关键词: 1 型糖尿病; 肾移植受者; 环孢素 A; 他克莫司; 糖化血红蛋白; 空腹血糖

中图分类号: R692

文献标识码: A

Effect of Cyclosporin A and Tacrolimus on Blood Glucose in Kidney Transplant Recipients with Type 1 Diabetes

QIAN Kun, OUYANG Xinping, LI Jianjun, et al

(Department of Urology Surgery, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of cyclosporine A (CsA) and tacrolimus (FK506) on blood glucose in kidney transplant recipients with type 1 Diabetes, thereby for kidney transplant recipients with type 1 Diabetes, providing a reference for the rational selection of immunosuppressants in the early stage of renal post-transplantation. **Methods** A prospective study for 6 months was conducted in 40 kidney transplant recipients with type 1 Diabetes, who were randomly divided into CsA group ($n = 20$) and FK506 group ($n = 20$). CsA group was treated with CsA based immunosuppression, whereas FK506 group was treated with FK506 based immunosuppression after renal allotransplantation. Fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of each recipient using insulin was normal before operation, and the scheme of decreasing blood glucose before operation was the same as the one after operation. **Results** There were 3 patients in CsA group and 4 patients in FK506 group that withdrew from the study. FBG, HbA1c in CsA group and FK506 group gradually increased after operation. In CsA group, FBG in the 6th month of postoperation significantly increased ($P < 0.05$) compared to that of preoperation, while HbA1c did not significantly increased ($P > 0.05$) after operation. In FK506 group, FBG in the 3th and 6th month of postoperation significantly increased ($P < 0.05$) compared to that of preoperation, and HbA1c in the 6th month of postoperation significantly increased ($P < 0.05$) compared to that of preoperation. FBG in FK506 group in the 3th and 6th month of postoperation was significantly higher ($P < 0.05$) than that in CsA group, and

HbA1c in FK506 group in the 6th month of postoperation was significantly higher ($P < 0.05$) than that in CsA group.

Conclusion FK506 is more prone than CsA to increase blood glucose of kidney transplant recipients with type 1 diabetes in the early stage of renal post-transplantation.

Key words: kidney transplant recipients; type 1 diabetes; cyclosporin A; tacrolimus; glycosylated hemoglobin; fasting blood glucose

目前器官移植仍然处于免疫抑制剂时代,对排斥反应有效的抑制是肾移植成败的关键。免疫抑制剂的研发和临床应用是器官移植发展史上一个重要的里程碑,使肾移植成为目前治疗终末肾病的常用方法^[1]。环孢素 A(cyclosporin A, CsA)和他克莫司(tacrolimus, FK506)都是钙调神经蛋白酶抑制剂,是目前免疫抑制方案中的基础用药。CsA 和 FK506 的副作用较多,如临床上较常见的肾移植术后糖尿病(post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)。有研究报道,对于血糖异常的肾移植受者,术后使用 CsA 或 FK506 等免疫抑制剂,罹患 PTDM 的几率会增加^[2]。1 型糖尿病是导致终末肾病的主要病因之一,目前尚无 CsA 和 FK506 对 1 型糖尿病肾移植受者血糖影响的相关报导,也没有对于这类患者术后早期用药的系统研究。因此,本文通过研究 CsA 和 FK506 对 1 型糖尿病肾移植受者术后血糖的影响,为临床合理选择免疫抑制剂、实施个体化治疗提供参考,以避免或减轻免疫抑制剂引发的血糖进一步升高的副作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2000 ~ 2012 年肾移植受者 40 例,术前均需符合以下条件:①根据 1 型糖尿病诊断标准,可诊断为 1 型糖尿病;②用门冬胰岛素 30R 等胰岛素控制血糖至基本正常至少 3 个月;③无病毒性肝炎、酒精性肝炎等潜在的影响术后肝功能和血糖的危险因子;④无同种异体肾移植手术禁忌症;⑤均获得患者和家属同意并在知情同意书上签字。将入选的肾移植受者按随机列表分到平行的两个组别之一,即 CsA 组和 FK506 组。CsA 组 20 例,年龄 40.4 ± 5.4 岁,其中男性 12 例,女性 8 例。FK506 组 20 例,年龄 43.2 ± 6.1 岁,其中男 11 例,女性 9 例。两组的年龄、性别构成、术前 FBG 和 HbA1c 水平、体质指数(BMI)等均具可比性($P > 0.05$)。本实验经本院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

各组受者在同种异体肾移植术后的降糖方案与术前相同,术后遵照糖尿病饮食方案。CsA 组免疫抑制方案:CsA + MMF + Pred, FK506 组免疫抑制方案:FK506 + MMF + Pred。CsA 的起始口服剂量为每天 4 mg/kg, FK506 的起始口服剂量为每天 0.1 mg/kg, MMF 起始口服剂量为每天 20 mg/kg, Pred 的口服剂量为低剂量,即 5 mg/天。FK506 和 CsA 的口服剂量根据血药浓度窗、非血糖相关副作用和肾功能进行调整,MMF 根据血药浓度窗、肾功能及副作用进行调整。

1.3 观察指标

记录肾移植受者术前与肾移植术后第 1、3、6 个月的空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平。全部对象空腹抽取静脉血 2 mL,标本于采集后 4 h 内检测。采用葡萄糖氧化酶法检测 FBG 水平,采用亲和层析法检测 HbA1c 含量。

1.4 统计学处理

所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用配对 t 检验(paired t-test),组内多样本的比较采用方差分析(ANOVA),计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况的比较

CsA 组在治疗 6 个月内有 3 例受者退出, FK506 组在治疗 6 个月内有 4 例受者退出,退出原因有排斥反应(2 例)、肺部感染(2 例)、肝功能损害(1 例)、糖尿病并发症(1 例)和低血糖(1 例)。故共有 33 例受者完成本研究,其中 CsA 组 17 例, FK506 组 16 例。两组受者的年龄、性别构成、术前 FBG 和 HbA1c、BMI 无明显差异($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 CsA 组血糖(FBG、HbA1c)与术后时间的关系

2.2.1 CsA 组 FBG 水平与时间的关系 如图 1 所示,随着术后时间的延长, CsA 组的 FBG 水平逐渐升高;术后第 1 个月和第 3 个月, CsA 组的 FBG

表1 CsA 组和 FK506 组肾移植受者一般资料的比较

组别	n	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
CsA 组	17	10/7	41.0 ± 5.9	24.2 ± 2.9	5.60 ± 0.46	5.98 ± 0.34
FK506 组	16	10/6	44.8 ± 5.7	26.1 ± 2.3	5.52 ± 0.42	6.04 ± 0.43
χ ² /t 值		0.09	0.17	1.19	1.23	1.14
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

水平与术前比较无显著差异($P > 0.05$);术后第6个月,CsA 组的 FBG 水平与术前比较有显著升高($P < 0.05$)。

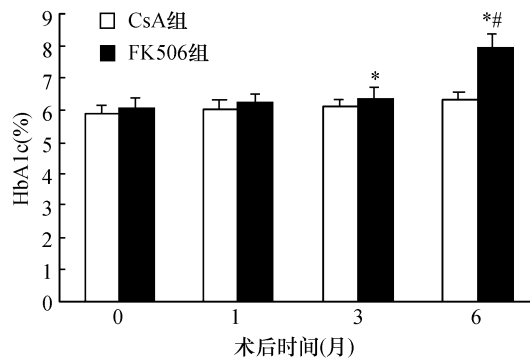


图1 术后各时间段 FK506 组和 CsA 组 FBG 水平的比较 与同组0个月比较,*: $P < 0.05$;与同时间点 CsA 组比较,#: $P < 0.05$

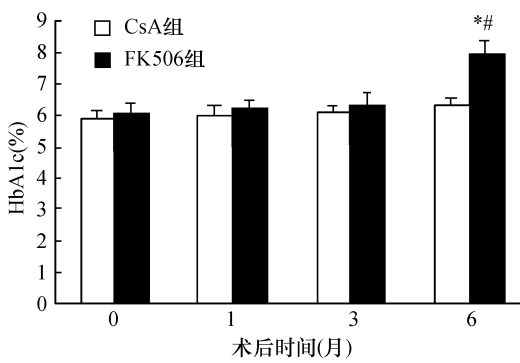


图2 术后各时间段 FK506 组和 CsA 组 HbA1c 含量的比较 与同组0个月比较,*: $P < 0.05$;与同时间点 CsA 组比较,#: $P < 0.05$

2.2.2 CsA 组 HbA1c 含量与术后时间的关系 如图2所示,随着术后时间的延长,CsA 组的 HbA1c 含量逐渐升高,但与术前比较均无显著差异($P > 0.05$)。

2.3 FK506 组血糖(FBG、HbA1c)与术后时间的关系

2.3.1 FK506 组 FBG 水平与术后时间的关系 如图1所示,随着术后时间的延长,FK506 组的 FBG 水平逐渐升高;术后第1个月,FK506 组的 FBG 水平与术前比较无显著差异($P > 0.05$);术后第3个

月和第6个月,FK506 组的 FBG 水平与术前比较有显著升高($P < 0.05$)。

2.3.2 FK506 组 HbA1c 含量与术后时间的关系 如图2所示,随着术后时间的延长,FK506 组的 HbA1c 含量逐渐升高;术后前3个月,FK506 组的 HbA1c 水平与术前比较无显著差异($P > 0.05$);术后第6个月,FK506 组的 HbA1c 水平与术前比较有显著升高($P < 0.05$)。

2.4 术后各时间段 FK506 组血糖(FBG、HbA1c)和 CsA 组的比较

2.4.1 术后不同时间段 FK506 组 FBG 水平和 CsA 组的比较 如图1所示,术前 FK506 组的 FBG 水平和 CsA 组比较无显著差异($P > 0.05$);术后第1个月,FK506 组的 FBG 水平和 CsA 组比较无显著差别($P > 0.05$);术后第3个月和第6个月,FK506 组的 FBG 水平比 CsA 组有显著升高($P < 0.05$)。

2.4.2 术后各时间段 FK506 组 HbA1c 含量和 CsA 组的比较 如图2所示,术前 FK506 组的 HbA1c 含量和 CsA 组比较无显著差异($P > 0.05$);术后第1个月和第3个月,FK506 组的 HbA1c 含量和 CsA 组比较无显著差异($P > 0.05$);术后第6个月,FK506 组的 HbA1c 含量比 CsA 组显著升高($P < 0.05$)。

3 讨 论

FK506 和 CsA 是目前广泛使用的免疫抑制剂,均属于钙调神经蛋白酶抑制剂,它们进入细胞内首先与各自的结合蛋白结合形成复合体,这些复合体抑制钙调神经蛋白酶,下调 IL-2、IFN- γ 等细胞因子的分泌和 IL-2 受体的表达,从而产生较强的免疫抑制作用^[3]。其中 FK506 的药效强、使用剂量低、急性排斥反应发生率低、不良反应少,正在取代 CsA 成为器官移植后首选的免疫抑制剂^[3],但其易导致 PTDM 发病率的增加^[46]。FK506 既可以通过抑制钙调神经蛋白酶下调胰岛 β 细胞的功能、数量,还可以诱发胰岛素抵抗^[7-8],使大鼠血糖升高,这种升血糖的作用呈时间依赖性和浓度依赖性^[9]。糖尿

病分 1 型和 2 型糖尿病,1 型糖尿病发病机制为胰岛 β 细胞破坏,导致胰岛素绝对缺乏;2 型糖尿病发病机制为胰岛素抵抗,胰岛 β 细胞功能缺陷。FK506 引起 PTDM 的病理生理学机制更倾向于 2 型糖尿病,而 calpain-10 基因多态性可能是导致实体器官移植受者在使用 FK506 后发生 PTDM 易感性不同的原因之一^[10]。同样是钙调神经蛋白酶抑制剂的 CsA 与 FK506 类似,通过下调胰岛 β 细胞的功能和数量,减少胰岛素分泌,使血糖升高^[11]。

本研究以 1 型糖尿病肾移植受者为研究对象,将 FBG 和 HbA1c 作为血糖的观测指标,其中 FBG 为短期内血糖变化的观测指标,HbA1c 为 2~3 个月的血糖变化的观测指标。术前用胰岛素将血糖控制至正常,各组血糖无显著差异,且术后降糖方案与术前相同。肾移植术后,CsA 的起始口服剂量为每天 4 mg/kg,FK506 的起始口服剂量为每天 0.1 mg/kg,MMF 起始口服剂量为每天 20 mg/kg;为减少激素升高血糖的累积效应,Pred 的口服剂量为 5 mg/天,是正常口服剂量的 1/8~1/4。CsA、FK506 和 MMF 的口服剂量根据血药浓度窗、肾功能等进行调整。本文观察到用 CsA 治疗的受者 HbA1c 在术后前 6 个月虽有升高,但与术前相比没有统计学差异,而 HbG 则在术后第 6 个月显著升高。FK506 治疗的受者 HbG 从术后第 3 个月开始显著升高,这与滕雅芹等^[8]报道的相似,但不清楚机制是否一样,而 HbA1c 则在术后第 6 个月显著升高。FK506 治疗的受者 FBG 在术后第 3 和第 6 个月比 CsA 治疗的受者显著升高,而 HbA1c 在术后第 6 个月比 CsA 治疗的受者显著升高。以上观察结果进一步证明 FK506 升高血糖的副作用比 CsA 明显^[12]。

综上所述,在肾移植术后早期,CsA 和 FK506 可使 1 型糖尿病肾移植受者的血糖不同程度升高,其中 FK506 升高血糖的程度比 CsA 大。若将 FK506 用于 1 型糖尿病肾移植受者术后早期,如果出现血糖显著升高时,可考虑换用对血糖影响较小的免疫抑制剂如 CsA,或者调整降糖方案,以期减少高血糖对肾移植受者靶器官的损伤,延长移植肾和

受者的生存时间。

参考文献:

- [1] Calmus Y,Pageaux G. Renal failure following liver transplantation[J]. Presse Med,2009,38(9):1314-1318.
- [2] Guerra G,Ilahe A,Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation: past, present, and future[J]. Curr Diab Rep, 2012,12(5):597-603.
- [3] Vicari-Christensen M,Repper S,Basile S,et al. Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence[J]. Prog Transplant,2009,19(3):277-284.
- [4] Gosmanov AR,Dagogo-Jack S. Predicting, managing and preventing new-onset diabetes after transplantation[J]. Minerva Endocrinol,2012,37(3):233-246.
- [5] Israni AK,Snyder JJ,Skeans MA,et al. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant[J]. Transpl Int,2012,25(7):748-757.
- [6] Xu X,Ling Q,He ZL,et al. Post-transplant diabetes mellitus in liver transplantation: Hangzhou experience[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2008,7(5):465-470.
- [7] Li QY,Li F,Sun JH,et al. Mechanisms of diabetes mellitus induced with FK506 in SD rats models[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2009,31(4):675-681.
- [8] 滕雅芹,牛玉坚,徐春,等. 他克莫司对大鼠血糖的影响及其作用机制[J]. 中国实验动物报,2012,20(2):74-77.
- [9] 姚烨,邢同海,郭文城,等. 钙调磷酸酶抑制剂引起移植术后糖尿病的分子机制[J]. 现代生物医学进展, 2010,12(10):27-30.
- [10] 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学监护[J]. 中国药物应用与监测 2011,17(1):26-29.
- [11] Choi JY,Kwon OJ. Post-transplant diabetes mellitus: is it associated with poor allograft outcomes in renal transplants[J]. Transplant Proc,2013,45(8):2892-2898.
- [12] 安军,徐春,牛玉坚,等. 他克莫司和环孢素 A 对大鼠升血糖作用的比较[J]. 武警医学,2012,21(9):82-84.

(此文编辑:朱雯霞)