

肾移植术后常用免疫抑制剂诱发胃肠道症状的机制探讨

宋文彬¹ 马葵芬² 李兴德¹ 张阳¹ 宋沧桑¹

【摘要】 他克莫司和吗替麦考酚酯是诱发肾移植术后胃肠道症状的主要免疫抑制剂,其机制可能与药物暴露增加以及二者对肠道相关淋巴组织的抑制作用相关。他克莫司暴露受细胞色素 P450 3A4、3A5 和 P-糖蛋白基因多态性以及胃肠道功能和肠道内菌群丰度变化等多重因素的影响,他克莫司高暴露可促进胃肠道蠕动和霉酚酸类药物吸收。霉酚酸类药物胃肠道不良反应可能与其抗胃肠道上皮细胞增殖特性有关。

【关键词】 肾移植; 免疫抑制剂; 腹泻; 他克莫司; P-糖蛋白; 霉酚酸; 胃肠道并发症

The mechanisms of gastrointestinal symptoms induced by immunosuppressive agents in kidney transplant recipients Song Wenbin¹, Ma Kuifen², Li Xingde¹, Zhang Yang¹, Song Cangsang¹.

¹Department of Pharmacy, Calmette Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming First People's Hospital, Kunming 650224, China; ²Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Song Cangsang, Email: songcs163@163.com

【Abstract】 Tacrolimus and mycophenolate mofetil are the main cause of gastrointestinal symptoms in kidney transplant recipients. The possible induced mechanisms include the increase of drug exposure and inhibition on gut associated lymph tissue. Tacrolimus exposure is associated with the genetic polymorphisms of CYP 3A4, 3A5 and P-glycoprotein, and changes in the gastrointestinal function and abundance of intestinal bacterial flora, and so on. Increasing tacrolimus exposure promotes gastrointestinal motility and mycophenolic acid (MPA) absorption. MPA induced gastrointestinal side effects is associated with its antiproliferative effect on the basal epithelial cells of the gastrointestinal tract.

【Key words】 Kidney transplantation; Immunosuppressive agents; Diarrhea; Tacrolimus; P-glycoprotein; Mycophenolic acid; Gastrointestinal complications

现阶段,几乎所有肾移植受者术后都要终身服用免疫抑制剂,免疫抑制剂在预防排斥反应、维持移植肾功能方面发挥着重要作用,但长期服用也存在诸多不良反应。呕吐、腹胀、腹痛和腹泻等胃肠道不良反应是肾移植术后主要并发症之一,可导致免疫抑制剂血药浓度不稳定以及频繁调整剂量,进而影响受者用药依从性,增加排斥反应和移植物失功发生风险^[1-3]。有研究报道,胃肠道症状可导致移植物失功风险和受者全因死亡率分别增加

4.77倍和7.17倍^[4]。

诱发肾移植术后胃肠道症状的危险因素包括非感染性和感染性因素^[5-6]。非感染性因素包括:(1)免疫抑制剂药物毒性,如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、他克莫司、环孢素和西罗莫司等;(2)非免疫抑制剂合并用药,如抗心律失常药物、降糖药物、泻药、质子泵抑制剂、蛋白酶抑制剂和秋水仙碱等;(3)其他,如炎症性肠病、移植后抗宿主病、移植后淋巴增生性疾病、吸收不良、恶性肿瘤和疟疾等。感染性因素包括:(1)细菌,如艰难梭菌、弯曲杆菌属、沙门氏菌属、气单胞菌属和大肠杆菌等,以及菌群失调;(2)病毒,如CMV、诺如病毒、沙波病毒、轮状病毒和腺病毒等;(3)寄生虫,如贾第虫、隐孢子虫、微孢子虫和阿米巴菌等。他克莫司和MMF是诱发胃肠道症状的主要免疫抑制剂,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.01.015

基金项目: 云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目(2014NS205)

作者单位: 650224 昆明市第一人民医院 昆明医科大学附属甘美医院药学部¹; 310009 杭州 浙江大学医学院附属第一医院药学部²

通信作者: 宋沧桑, Email: songcs163@163.com

本文就他克莫司和霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物诱发胃肠道症状的机制进行综述,以期为肾移植术后腹泻的精准治疗提供思路。

1 他克莫司诱发胃肠道症状的可能机制

腹泻是他克莫司的主要不良反应之一,可能与其促进胃排空及增加 MPA 血药浓度谷值(C_0)和药物浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)有关。他克莫司属于大环内酯类药物,本身即具有促进胃排空和诱发胃肠道症状的特性^[7-9]。当其与 MMF 联用时,可增加 MPA 暴露(C_0 和 AUC),导致胃肠道不良反应发生率升高,这种效应在环孢素转换为他克莫司的糖尿病肾移植受者中表现更加明显。有研究评估将环孢素转换为他克莫司对合并糖尿病的肾移植受者 MPA 类药物代谢动力学的影响,结果显示将环孢素转换为他克莫司后,MPA AUC_{0-12} 增加(46 ± 32)%, C_0 增加(121 ± 67)%^[10]。这可能是由于胆汁中 MPA 代谢产物霉酚酸葡糖醛酸(mycophenolic acid glucuronide, MPAG)的排泄主要通过多重耐药相关蛋白 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)进入胆道,而环孢素具有抑制 MRP2 的作用,从而抑制 MPAG 经胆道排泄,减少 MPA 的肝肠循环,降低 MPA 暴露量,进而使 MPA 诱发的胃肠道不良反应发生率降低^[11-12]。此外,糖尿病是导致终末期肾病的主要原因之一,胃轻瘫是慢性糖尿病患者常见临床并发症,可导致 MPA 口服生物利用度降低,胃肠道症状相应减少;但他克莫司作为大环内酯类药物促进胃排空的特性可改善胃轻瘫^[13],间接增加 MPA 暴露量。

另一方面,他克莫司血药浓度是腹泻的因还是果,尚存在争议。有研究认为,轻度腹泻(大便 2~3 次/d)对他克莫司 C_0 和 AUC 无明显影响^[14]。他克莫司血药浓度可能受细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4、3A5 和 P-糖蛋白基因多态性以及胃肠道功能和肠道菌群丰度变化等多重因素的影响。他克莫司口服后经肠道上皮细胞吸收,由于肠道上皮细胞内 CYP3A4、3A5 酶可将其转化为无活性代谢产物,其口服生物利用度仅为 20%~25%。CYP3A4 单核苷酸基因多态性可导致他克莫司口服生物利用度的个体差异^[15]; CYP3A5 基因型也可影响他克莫司的代谢, CYP3A5*1 基因型携带受者远期移植肾功能下降可能更为明显^[16]。因此,检测 CYP3A4、3A5 基因型有助于确定他克莫司起始剂量,以期快速达到目标血药浓度;合并使用 CYP3A4、

3A5 酶抑制剂可提高他克莫司血药浓度,需降低他克莫司服用剂量。

P-糖蛋白广泛分布于肠道、肝、肾和脑部等组织中,其通过外排作用将进入肠道上皮细胞和肝细胞的药物或毒物排入肠腔或胆道,降低药物的生物利用度。P-糖蛋白单核苷酸基因多态性也可影响他克莫司口服生物利用度,但对远期移植肾功能无明显影响^[16-17]。P-糖蛋白主要分布于绒毛端肠上皮细胞刷状缘膜侧,沿肠道方向自十二指肠近端空肠至近端回肠末端表达逐渐增加^[18],因此肠道蠕动频率可能影响其在肠道不同节段的滞留时间。有研究利用结肠炎小鼠模型评估 CYP3A 和 P-糖蛋白对环孢素生物利用度的影响,结果显示小鼠小肠上部 CYP3A 和 P-糖蛋白表达显著减少,环孢素血药浓度显著升高,提示肝脏和小肠中 CYP3A 和 P-糖蛋白的功能障碍增加了环孢素的生物利用度^[19]。同样,短肠综合征以及肠粘膜损伤患者肠道内 CYP3A4、3A5 酶和外排泵 P-糖蛋白数量减少、活性降低,使得小肠对他克莫司的外排减少,导致他克莫司口服生物利用度和 C_0 增加^[20];而他克莫司血药浓度增加会进一步促进胃肠道蠕动,增加 MPA 的吸收,继续加重腹泻症状,甚至可能导致入球小动脉收缩从而诱发肾毒性。

肾移植术后 1 周肠道内柔嫩梭菌丰度差异可导致不同个体术后 1 个月他克莫司维持剂量的差异,柔嫩梭菌丰度高的受者需要更高的他克莫司维持剂量;这是由于柔嫩梭菌可将他克莫司代谢为 M1(活性仅为他克莫司的 1/15),从而降低了他克莫司的生物利用度和作用强度^[21-22]。另一项研究结果显示,肾移植术后发生腹泻的受者肠道内瘤胃球菌属、梭菌属、拟杆菌属和粪球菌属的丰度低于未发生腹泻者,而肠球菌和大肠杆菌丰度增加,且粪便中肠球菌丰度与腹泻及肠球菌所致尿路感染呈正相关^[23-24]。

2 MPA 类药物诱发胃肠道症状的可能机制

MPA 类药物主要包括 MMF 和麦考酚钠,根据剂型可分为 MMF 胶囊、分散片和麦考酚钠肠溶片。所有剂型药物均在肠道中转化为活性产物 MPA 后被人体吸收,MMF 口服生物利用度高于麦考酚钠。MPA 类药物主要不良反应为胃肠道症状和骨髓抑制,其中胃肠道症状包括腹痛、腹泻和黏膜改变(如溃疡和黏膜下炎症)。肾移植受者中 MMF 诱导腹泻的发生率为 19.3%~79.2%,麦考酚钠诱导腹泻的发生率为 13.5%~62.3%^[6]。一项关于胰肾联

合移植术后发生急性非感染性腹泻的危险因素分析结果表明,使用 MMF 是主要危险因素之一;且与服用麦考酚钠的受者相比,服用 MMF 的受者直立性低血压相关腹泻程度更为严重^[25]。MMF 和麦考酚钠诱发腹泻的差异是由于麦考酚钠为肠溶片剂型,可延迟药物释放,从而减少 MPA 对胃肠道的刺激,相关研究也证实将 MMF 转换为麦考酚钠后可有效改善受者的胃肠道症状和生存质量,改善移植肾功能且不增加急性排斥反应风险^[26-27]。

MPA 及其代谢产物霉酚酸酰基葡萄糖醛酸 (mycophenolic acid acyl glucuronide, AcMPAG) 和 MMF 水解产物 N-(2-羟乙基)-吗啉都可能引起胃肠道症状。其中,AcMPAG 可形成蛋白加合物, N-(2-羟乙基)-吗啉可对上皮细胞产生局部刺激作用。MPA 的抗增殖特性也可能与其胃肠道不良反应有关。MPA 选择性抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) II 型异构酶,该酶是 T 细胞和 B 细胞嘌呤核苷酸从头合成途径的关键酶,因此抑制该酶可抑制 T 细胞和 B 细胞增殖^[28]。胃肠道上皮细胞也部分依赖嘌呤核苷酸从头合成途径进行生长和复制,MPA 的抑制作用使快速分裂的胃肠道上皮细胞停留在细胞周期 S 期,从而促进炎症的发生,导致肠黏膜受损、肠道屏障破坏、液体吸收减少以及菌群失调等变化而诱发腹泻^[29-30]。但是,由于肠黏膜细胞可通过摄取膳食来源的嘌呤,使得该观点备受质疑。为论证该观点,Heischmann 等^[31]在人结肠腺癌细胞模型中补充鸟嘌呤核苷酸,通过蛋白质与代谢产物变化的非靶向分析证实,MPA 诱导的胃肠道功能紊乱呈剂量依赖性,并与核苷酸代谢过程和脂质代谢失调有关,外源性补充鸟嘌呤核苷酸并不能完全逆转 MPA 导致的细胞内鸟嘌呤核苷酸水平紊乱;因此减少胃肠道局部暴露、开发缓释剂型 MPA 类药物是改善胃肠道耐受能力的有效途径之一。

对于肾移植术后 MPA 类药物导致的顽固性腹泻,可考虑将其转换为硫唑嘌呤。与 MPA 类药物相比,虽然硫唑嘌呤免疫抑制效应较弱,但胃肠道不良反应较少,且使用硫唑嘌呤的受者单纯疱疹病毒和 CMV 感染以及 EB 病毒相关性肿瘤发生率更低^[32-33]。

3 他克莫司和 MPA 类药物对肠道免疫功能的影响

他克莫司和 MPA 类药物均对肠道相关淋巴组织有抑制作用,主要通过抑制辅助性 T 细胞 17

(T helper cell 17, Th17 细胞)的功能实现。Th17 细胞对免疫平衡和肠道功能具有调节和保护作用:(1)分泌 IL-17A,增强上皮细胞紧密连接,刺激肠道上皮细胞分泌黏蛋白;(2)分泌 IL-22,激活信号传导与转录激活因子 3 和丝裂原活化蛋白激酶通路,促进抗菌肽和 β 防御素的释放,维持肠道屏障结构和功能完整性;(3) IL-17⁺ IL-10⁺ Th17 细胞具有黏膜保护功能^[34-35]。他克莫司和 MPA 类药物均具有抗 Th17 细胞效应,可降低 IL-17 转录和 IL-17⁺ CD4⁺ T 细胞比例,且 MPA 类药物对 IL-17 抑制作用呈剂量依赖性^[36]。

综上所述,他克莫司和 MPA 类药物是导致肾移植术后胃肠道症状尤其是腹泻的主要诱因,可能与他克莫司促进胃肠道运动、MPA 对胃肠道上皮细胞的增殖抑制以及二者对肠道相关淋巴组织的抑制作用相关。免疫抑制剂诱导胃肠道症状的机制复杂,需要进一步研究提供更多证据。

参 考 文 献

- 1 Ekberg H, Kyllönen L, Madsen S, et al. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms associated with impaired quality of life in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2007, 83(3): 282-289.
- 2 Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, et al. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Investig Med*, 2017, 65(7): 1049-1056.
- 3 Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding medication nonadherence after kidney transplant [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(8): 2290-2301.
- 4 Kim JE, Ha J, Kim YS, et al. Effect of severe diarrhea on kidney transplant outcomes [J]. *Nephrology*, 2019. [Epub ahead of print]
- 5 Malinowski M, Martus P, Lock JF, et al. Systemic influence of immunosuppressive drugs on small and large bowel transport and barrier function [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(2): 184-193.
- 6 Angarone M, Snyderman DR; AST ID Community of Practice. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13550.
- 7 Tielemans MM, van Boekel GAJ, van Gelder T, et al. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(2): 55-63.
- 8 Ginsburg PM, Thuluvath PJ. Diarrhea in liver transplant recipients: etiology and management [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(8): 881-890.
- 9 Maes BD, Vanwalleghem J, Kuypers D, et al. Differences in gastric motor activity in renal transplant recipients treated with FK-506 versus cyclosporine [J]. *Transplantation*, 1999, 68(10): 1482-1485.
- 10 Park JM, Lake KD, Cibrik DM. Impact of changing from cyclosporine to tacrolimus on pharmacokinetics of mycophenolic acid

- in renal transplant recipients with diabetes [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(5): 591-596.
- 11 Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(1): 18-37.
- 12 Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2 [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(5): 987-994.
- 13 Kumar M, Chapman A, Javed S, et al. The investigation and treatment of diabetic gastroparesis [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6): 850-861.
- 14 van Boekel GA, Aarnoutse RE, van der Heijden JJ, et al. Effect of mild diarrhea on tacrolimus exposure [J]. *Transplantation*, 2012, 94(7): 763-767.
- 15 Canaparo R, Finnström N, Serpe L, et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(11): 1138-1144.
- 16 Stefanović NZ, Cvetković TP, Jevtović-Stoimenov TM, et al. Investigation of CYP 3A5 and ABCB1 gene polymorphisms in the long-term following renal transplantation: Effects on tacrolimus exposure and kidney function [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(3): 1149-1156.
- 17 Muller J, Keiser M, Drozdik M, et al. Expression, regulation and function of intestinal drug transporters: an update [J]. *Biol Chem*, 2017, 398(2): 175-192.
- 18 Mouly S, Paine MF. P-glycoprotein increases from proximal to distal regions of human small intestine [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(10): 1595-1599.
- 19 Kawauchi S, Nakamura T, Miki I, et al. Downregulation of CYP3A and P-glycoprotein in the secondary inflammatory response of mice with dextran sulfate sodium-induced colitis and its contribution to cyclosporine A blood concentrations [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(2): 180-191.
- 20 Evers R, Piquette-Miller M, Polli JW, et al. Disease-associated changes in drug transporters may impact the pharmacokinetics and/or toxicity of drugs: a White Paper from the International Transporter Consortium [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(5): 900-915.
- 21 Guo Y, Crnkovic CM, Won KJ, et al. Commensal gut bacteria convert the immunosuppressant tacrolimus to less potent metabolites [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(3): 194-202.
- 22 Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122399.
- 23 Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study [J]. *Transplantation*, 2014, 98(7): 697-705.
- 24 Lee JR, Magruder M, Zhang L, et al. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(2): 488-500.
- 25 Rangel EB, Melaragno CS, Sá JR, et al. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium after simultaneous pancreas-kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(10): 4265-4269.
- 26 Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, et al. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium [J]. *Transplantation*, 2006, 81(9): 1290-1297.
- 27 孟凡航, 郭雪坤, 陈志勇, 等. 麦考酚钠肠溶片治疗肾移植后远期吗替麦考酚酯相关性腹泻患者的临床疗效 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(30): 4691-4694.
- 28 Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2-3): 85-118.
- 29 Aiyangar A, Rajput P, Shah BV. Mycophenolate induced diarrhoea [J]. *J Assoc Physicians India*, 2010, 58: 192-194.
- 30 Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management [J]. *Drug Saf*, 2001, 24(9): 645-663.
- 31 Heischmann S, Dzieciatkowska M, Hansen K, et al. The immunosuppressant mycophenolic acid alters nucleotide and lipid metabolism in an intestinal cell model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45088.
- 32 Satoh S, Tada H, Murakami M, et al. The influence of mycophenolate mofetil versus azathioprine and mycophenolic acid pharmacokinetics on the incidence of acute rejection and infectious complications after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1751-1753.
- 33 Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, et al. Safety profile comparing azathioprine and mycophenolate in kidney transplant recipients receiving tacrolimus and corticosteroids [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15(4): 369-378.
- 34 芦泽兰, 乔宇琪, 冉志华. Th17 细胞和肠道菌群在炎症性肠病发病中的作用 [J]. *胃肠病学*, 2015, 20(10): 619-621.
- 35 蒋学佩, 吴小丽, 黄智铭. Treg 细胞和 Th17 细胞在炎症性肠病治疗中的作用 [J]. *胃肠病学*, 2018, 23(2): 109-112.
- 36 Abadja F, Atemkeng S, Alamartine E, et al. Impact of mycophenolic acid and tacrolimus on Th17-related immune response [J]. *Transplantation*, 2011, 92(4): 396-403.

(收稿日期: 2019-10-28)

(本文编辑: 鲍夏茜)

宋文彬, 马葵芬, 李兴德, 等. 肾移植术后常用免疫抑制剂诱发胃肠道症状的机制探讨 [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2020, 14(1): 58-61.