

• 用药指南 •

# 他克莫司血药浓度及相关基因多态性与心脏移植术后新发糖尿病的相关性<sup>\*</sup>

张敏<sup>1,2</sup> 蔡杰<sup>3</sup> 张菁<sup>3</sup> 袁拥华<sup>2</sup> 韩勇<sup>1</sup> 周红<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科, 武汉 430022; 2. 重庆医科大学附属儿童医院药学部, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管外科, 武汉 430022)

**摘要** 目的 探讨他克莫司血药浓度及相关基因多态性与心脏移植术后新发糖尿病(NODAT)的相关性。方法 拟纳入移植术前无糖尿病的心脏移植受者。收集患者资料并检测 rs2237895、rs5215、rs2276706 和 rs8450 四个单核苷酸多态性(SNPs)位点。根据美国糖尿病协会(ADA)诊断标准判断 NODAT。采用多元 logistic 回归分析他克莫司血药浓度对 NODAT 的影响,并建立 NODAT 风险预测模型。结果 共纳入 101 例心脏移植受者,其中 NODAT 31 例(30.7%)。NODAT 组他克莫司剂量校正浓度( $C_0/D$ )显著高于非 NODAT 组(139.3 比 96.0,  $P=0.025$ )。他克莫司  $C_0/D \geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}/(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$  [ $OR=4.52$ , 95%  $CI(1.63, 12.53)$ ,  $P=0.004$ ]、年龄  $\geq 45$  岁 [ $OR=4.99$ , 95%  $CI(1.65, 15.10)$ ,  $P=0.005$ ]和体质指数(BMI)  $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  [ $OR=3.70$ , 95%  $CI(1.38, 9.93)$ ,  $P=0.009$ ]是 NODAT 的独立危险因素。在 NODAT 风险预测模型中加入他克莫司  $C_0/D \geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}/(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$  使风险预测模型的 AUROC 提高到 0.788 ( $P<0.001$ )。结论 他克莫司  $C_0/D [\geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}/(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})]$ 、年龄( $\geq 45$  岁)和 BMI [ $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ]是 NODAT 发生的独立危险因素。基于以上危险因素建立的 NODAT 风险预测模型具有较好的预测效能,可便捷地初步筛选出心脏移植术后 NODAT 的高危人群,以便及时干预,预防 NODAT 的发生。

**关键词** 他克莫司; 血药浓度; 心脏移植; 移植术后新发糖尿病

中图分类号 R979.5; R617 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2020)10-1413-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.10.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Associations of Tacrolimus Trough Concentrations and Genetic Polymorphisms with New Onset Diabetes after Heart Transplantation

ZHANG Min<sup>1,2</sup>, CAI Jie<sup>3</sup>, ZHANG Jing<sup>3</sup>, YUAN Yonghua<sup>1</sup>, HAN Yong<sup>1</sup>, ZHOU Hong<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Department of Pharmacy, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 3. Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT Objective** To investigate the associations between tacrolimus trough concentrations and genetic polymorphisms and new onset diabetes after transplantation (NODAT) among heart recipients. **Methods** Heart recipients without diabetes before transplantation were eligible for the present study. Clinical data were collected and four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of rs2237895, rs5215, rs2276706 and rs8450 were genotyped. NODAT was diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA). The effect of tacrolimus trough concentrations on NODAT were analyzed using multivariate logistic regression and NODAT risk predictive models were built. **Results** A total of 101 heart recipients were consecutively enrolled 31 (30.7%) were diagnosed with NODAT. The dose-adjusted tacrolimus trough concentration ( $C_0/D$ ) was significantly higher in the NODAT group than the non-NODAT group (median  $C_0/D$  139.3 vs. 96.0,  $P=0.025$ ). Tacrolimus  $C_0/D \geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}/(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$  [ $OR=4.52$ , 95%  $CI(1.63, 12.53)$ ,  $P=0.004$ ], age  $\geq 45$  years [ $OR=4.99$ , 95%  $CI(1.65, 15.10)$ ,  $P=0.005$ ] and BMI  $\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$  [ $OR=3.70$ , 95%  $CI(1.38, 9.93)$ ,  $P=0.009$ ] were risk factors of NODAT.

Tacrolimus  $C_0/D$  [ $\geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}/(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$ ], age ( $\geq 45$  years) and BMI [ $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ] were independent risk factors of NODAT. The model built with these risk factors showed a good ability in predicting the risk of NODAT. Moreover, the model could easily identify the high-risk recipients of NODAT after heart transplantation, which would allow more timely preventive interventions to be made.

**KEY WORDS** Tacrolimus; Trough concentrations; Heart transplantation; New onset diabetes after transplantation

移植术后新发糖尿病 (new onset diabetes after transplantation, NODAT) 是指患者移植前无糖尿病, 移植术后发生的糖尿病, 是器官移植术后常见的并发症<sup>[1]</sup>。国际心肺移植学会 (international society of heart and lung transplantation, ISHLT) 报告显示, 心脏移植术后 1 年内 NODAT 发病率为 23.0%, 5 年上升至 37%<sup>[2]</sup>。NODAT 不仅可导致移植排斥反应、移植物功能减退或丧失, 同时也与移植术后的严重感染和早期心血管并发症的发生相关, 最终影响患者的长期生存, 而且是移植术后的独立致死因素<sup>[1-3]</sup>。NODAT 与性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、丙肝感染、糖尿病家族史、低镁血症和基因易感性等因素相关<sup>[1,3-5]</sup>。移植术后免疫抑制剂的使用也与 NODAT 的发生密切相关。目前, 器官移植术后常用“钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNIs, 主要是环孢素和他克莫司) + 霉酚酸制剂 (mycophenolic acid, MPA) + 糖皮质激素 (glucocorticosteroids, GCs)”的三联免疫抑制治疗方案, 其中, MPA 对血糖几乎无影响, 移植术后由于大剂量 GCs 引起的短暂血糖升高可随着 GCs 剂量的递减恢复至正常水平<sup>[6]</sup>。因此, CNIs 成为三联免疫治疗方案中引起 NODAT 的主要药物。由于环孢素肝肾毒性大, 目前临床主要采用他克莫司进行治疗。然而, 他克莫司浓度与 NODAT 的关系至今仍不明确。因此, 笔者在本研究探究他克莫司血药浓度与心脏移植术后 NODAT 的关系, 旨在为降低他克莫司相关 NODAT 发生风险提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 连续纳入 2016 年 6 月 1 日—2018 年 10 月 31 日于华中科技大学同济医学院附属协和医院

收稿日期 2019-07-03 修回日期 2019-10-13

基金项目 \* 国家自然科学基金资助项目 (81703630)

作者简介 张敏 (1993-), 女, 重庆人, 在读硕士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0003-2619-351X, E-mail: 18883368312@163.com。

通信作者 韩勇 (1978-), 男, 山东日照人, 主任药师, 硕士, 研究方向: 药物精准治疗。ORCID: 0000-0003-0708-5329, 电话: 027-85726983, E-mail: xhhyang@hotmail.com。

通信作者 周红 (1989-), 女, 四川西昌人, 主管药师, 硕

接受心脏移植手术的患者。纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②接受首次心脏移植手术; ③门诊随访时间  $\geq 12$  个月; ④自愿参与本次研究的患者。排除标准: ①心脏移植术前有糖尿病史, 降糖药用药史, 空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血红蛋白 (A1c)  $\geq 6.5\%$  患者; ②接受联合移植的患者, 如心肝联合移植, 心肺联合移植等。本研究已获得华中科技大学同济医学院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

**1.2 资料收集** 人口统计学资料和临床资料通过查阅电子病历收集。详细记录患者的以下信息: 性别、年龄、BMI、移植术前诊断、血压、血脂、吸烟史、低镁血症 [血清镁离子 ( $\text{Mg}^{2+}$ ) 水平  $< 0.74 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ]<sup>[7]</sup>、合并他汀类药物、总胆红素、血清肌酐、他克莫司剂量和浓度、血糖和降糖方案。肌酐清除率的计算采用 Cockcroft-Gault 公式: 肌酐清除率 =  $(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} \times 0.85 (\text{女性}) \div (72 \times \text{血清肌酐})$ <sup>[8]</sup>。本实验他克莫司浓度为达治疗窗时的浓度, 并计算剂量校正浓度 (the dose-adjusted tacrolimus trough concentration  $C_0/D$ ) 以排除给药剂量、患者体质量等因素对血药浓度影响<sup>[9-10]</sup>。 $C_0/D = \text{血药谷浓度} / (\text{剂量} \cdot \text{体质量}^{-1})$  [ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$ ]。

**1.3 免疫抑制方案** 所有移植受者均接受三联免疫抑制治疗, 包括他克莫司、吗替麦考酚酯和 GCs。他克莫司 (商品名: 普乐可复, 日本安斯泰来制药有限公司, 进口药品注册证号: H20090692, 规格: 每粒 0.5, 1 mg), 起始剂量按  $0.06 \sim 0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (每间隔 12 h 给药 1 次) 给药, 根据血药浓度监测结果进行剂量调整。吗替麦考酚酯 (商品名: 骁悉, 上海罗氏制药有限公司, 进口药品注册证号: H20040552, 规格: 每粒 0.25 g), 按每次 1 g q12h 初始剂量给药, 根据患者耐受性和移植排斥反应发生情况进行剂量调整。醋酸泼尼松 (武汉远大制药集团有限公司, 批准文号: 国药准字 H42021886, 规格: 每片 5 mg), 按  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (bid) 的起始剂量给药, 随后逐渐减量, 维持剂量为  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

**1.4 基因位点和基因检测** 采集患者外周血 2 mL, 存于乙二胺四乙酸二钾 (EDTA- $\text{K}_2$ ) 抗凝管中, 使用 Magen 核酸提取试剂盒 (广州美基生物技术有限公司) 提取 DNA。使用分光光度计 (Thermo, Inc., DE, USA)

(single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点<sup>[4,10]</sup>: rs2237895、rs5215、rs2276706 和 rs8450。SNPs 采用飞行质谱法进行基因分型(北京六合华大基因科技有限公司)。所有样品一式三份进行分析,并包括阴性和阳性对照以确保结果的真实性。

**1.5 诊断标准及随访** 根据美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)的诊断标准,NODAT 定义为移植术后( $\geq 1$ 个月)出现以下一种或多种情况:①至少 2 次空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;②至少 2 次随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;③正在接受饮食控制或降糖药物治疗<sup>[11]</sup>。诊断 NODAT 应在移植术后至少 1 个月,以排除因移植术早期病情不稳定、大剂量使用 GCs 以及感染等引起的短暂性高血糖<sup>[6]</sup>。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 版统计软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间均数比较使用成组设计资料的  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较使用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以频数或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验进行两组间比较。用  $\chi^2$  分析进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。所有因素先进行单因素分析,为避免重要变量的遗漏,将单因素分析中  $P < 0.20$  的协变量纳入多因素 logistic 回归分析,逐步向前回归分析与 NODAT 的独立危险因素,并估算各相关因素的 OR 值及其 95% 置信区间(CI)。绘制 ROC 曲线并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUROC)以评价 NODAT 预测模型的效能。所有检验双侧  $P$  值  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况** 本研究共纳入心脏移植受者 101

例,其中 NODAT 31 例(30.7%)。随访中位时间 456 d,四分位数间距(95,785) d,NODAT 3 个月、6 个月和 1 年发病率分别为 24.8%、25.7% 和 29.7%。患者基本资料见表 1,NODAT 组患者年龄( $t = -2.47$ ,  $P = 0.016$ ) 和 BMI( $t = -2.09$ ,  $P = 0.043$ ) 显著高于非 NODAT 组。其余各项指标组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 他克莫司血药浓度与 NODAT 的关系** 结果见图 1。NODAT 组他克莫司  $C_0/D$  显著高于非 NODAT 组(中位浓度 139.3 和 96.0,  $P = 0.025$ , Wilcoxon  $W$  检验统计量 = 1898.0)。

**2.3 基因型与 NODAT 的关系** 基因位点、最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) 和 Hardy-Weinberg 平衡检验结果表 2。四个位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律( $P > 0.05$ )。本次研究人群的四个 SNPs 位点的 MAF 与已报道的东亚人群的 MAF 相近。在研究的 4 个 SNPs 位点中,仅 NR1H2 rs2276706 基因型与 NODAT 相关,携带 G 等位基因的患者发生 NODAT 的比例显著高于携带 A 等位基因患者(37.1% 和 16.1%  $\chi^2 = 4.46$ ,  $P = 0.038$ ) 结果见表 3。

**2.4 NODAT 的影响因素及风险预测模型** 为进一步考察 NODAT 的影响因素,本研究先对所有因素进行单因素分析,再对  $P < 0.20$  的因素进行多因素 logistic 回归分析。单因素分析结果显示移植时年龄 $\geq 45$  岁、BMI $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 、高血压、高脂血症、他克莫司 [ $C_0/D \geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$ ] 和 NR1H2 基因型的  $P < 0.20$ 。将以上变量纳入多因素 logistic 回归模型,结果显示他克莫司  $C_0/D \geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$  [ $OR = 4.52$ , 95%CI (1.63, 12.53)]  $P =$

表 1 两组患者基本资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups of patients

组别	例数	男性		移植时年龄 / 岁	BMI/ [kg · ( m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	移植前诊断						高血压	
		例	%			扩张型心肌病		缺血性心肌病		其他		例	%
						例	%	例	%	例	%		
NODAT 组	31	25	80.6	49.8±10.2	24.8±5.0	20	64.5	4	12.9	7	22.6	8	25.8
非 NODAT 组	70	54	77.1	43.8±13.5	22.6±3.5	44	62.9	11	15.7	13	18.6	8	11.4
<i>t</i> /χ <sup>2</sup>		0.16		-2.47	-2.09	-2.85						3.33	
<i>P</i>		0.798		0.016	0.043	0.723						0.082	
组别	高脂血症		吸烟史		低镁血症		合并他汀类药物		总胆红素/( μmol · L <sup>-1</sup> )		肌酐清除率/( mL · min <sup>-1</sup> )		
	例	%	例	%	例	%	例	%	中位数	四分位数	中位数	四分位数	
NODAT 组	11	35.5	15	48.4	22	71.0	20	64.5	13.5	10.7~23.7	78.0	57.0~100.3	
非 NODAT 组	14	20.0	29	41.4	51	72.9	46	65.7	15.2	10.8~22.4	71.1	57.6~98.2	

0.004 ],年龄 $\geq 45$  岁 [ $OR=4.99$  95% $CI$ ( 1.65 ,15.10)  $P=0.005$ ]和 BMI $\geq 25$   $kg \cdot (m^2)^{-1}$  [ $OR=3.70$  95% $CI$ ( 1.38 , 9.93)  $P=0.009$ ]是 NODAT 的独立危险因素( 表 4) 。基于以上危险因素构建出 2 个 NODAT 的临床预测模型 ,并绘制出临床预测模型的 ROC 曲线( 图 2) 。风险预测模型 1 纳入移植时年龄 $\geq 45$  岁和 BMI $\geq 25$   $kg \cdot (m^2)^{-1}$  两种危险因素 ,AUROC 为 0.738( $P<0.001$ ) ;风险预测模型 2 在风险预测模型 1 的基础上纳入他克莫司  $C_0/D \geq 110$   $ng \cdot mL^{-1}/(mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1})$  ,AUROC 提高到 0.788 ( $P<0.001$ ) 。

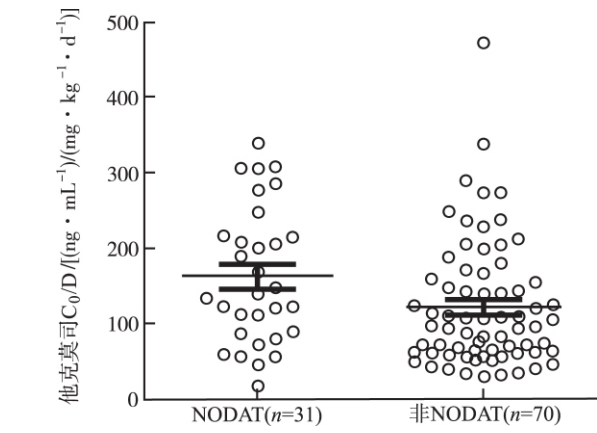


图 1 他克莫司血药浓度与 NODAT 的关系  
Fig.1 The correlation between the trough concentration of tacrolimus and NODAT

表 2 SNPs 位点的分布				
Tab.2 The distribution of SNPs genotypes				
基因	SNP	突变位点	P 值 ( HWE)	MAF
KCNQ1	rs2237895	A>C ,T	0.842	0.302
KCNJ11	rs5215	C>T	0.323	0.376
NR1H2	rs2276706	G>A	0.117	0.238
CRTC2	rs8450	G>A	0.154	0.243

基因	基因型			MAF ( 东亚)
	野生型	杂合型	突变型	
KCNQ1	50	41	10	0.330
KCNJ11	17	42	42	0.338
NR1H2	46	24	31	0.205
CRTC2	61	31	9	0.285

### 3 讨论

他克莫司血药浓度与 NODAT 的关系尚存争议 ,本文探究他克莫司血药浓度与心脏移植术后 NODAT 的

表 3 4 个 SNPs 位点与 NODAT 的关系				
Tab.3 The correlation between NODAT and 4 SNPs				
基因	基因型	NODAT 组 ( n=31)	非 NODAT 组 ( n=70)	P 值
KCNQ1	CC	2( 20.0)	8( 80.0)	0.720
	AA+AC	29( 31.9)	62( 68.1)	
KCNJ11	TT	13( 31.0)	29( 69.0)	1.000
	CC+CT	18( 30.5)	41( 69.5)	
NR1H2	AA	5( 16.1)	26( 83.9)	0.038
	GG+GA	26( 37.1)	44( 62.9)	
CRTC2	AA	4( 44.4)	5( 55.5)	0.451
	GG+GA	27( 29.3)	65( 70.6)	

表 4 NODAT 的独立危险因素				
Tab.4 Identification of independent risk factors of NODAT				
变量	单因素	多因素		P 值
	P 值	OR ( 95%CI)	P 值	
移植时年龄 $\geq 45$ 岁	0.005	4.99( 1.65 ,15.10)	0.004	
BMI $\geq 25$ $kg \cdot (m^2)^{-1}$	0.027	3.70( 1.38 ,9.93)	0.009	
高血压	0.082			
高脂血症	0.133			
他克莫司 $C_0/D \geq 110$ $ng \cdot mL^{-1}/$ ( $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ )	0.005	4.52( 1.63 ,12.53)	0.004	
NR1H2GG+GA	0.038			

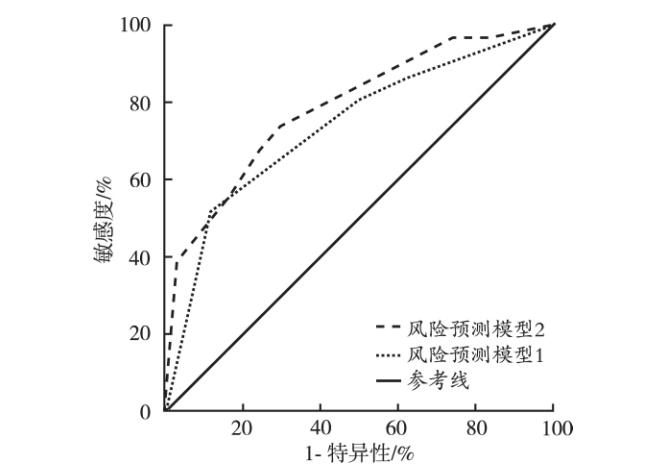


图 2 NODAT 风险预测模型的 ROC 曲线  
Fig.2 Receiver operating characteristic curve for the model to predict NODAT risk

目前 ,很多研究关注用于判断 NODAT 发生风险的他克莫司血药浓度值 ,但尚未得出一致结论。DCASTEDAL 等<sup>[12]</sup>研究发现他克莫司的致糖尿病作用是剂量依赖

危险因素<sup>[16]</sup>。本文使用他克莫司  $C_0/D$  排除给药剂量、患者体质量等因素对浓度的影响,首次报道他克莫司  $C_0/D \geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \text{ per mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  可显著增加 NODAT 发生的风险。

除了他克莫司血药浓度,本文还发现 NODAT 的其他危险因素有患者的年龄 ( $\geq 45$  岁) 和 BMI [ $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ]。KIM 等<sup>[3]</sup> 对 391 例心脏移植受者的研究也表明年龄  $>45$  岁可增加 NODAT 发生的风险。SHAH 等<sup>[17]</sup> 研究发现,从 21 岁开始,移植受者的年龄每增加 10 岁, NODAT 的风险增加 29%。NODAT 的风险随着年龄增长而增加,可能与年龄增长导致胰岛  $\beta$  细胞的功能逐渐减退相关<sup>[14,18]</sup>。BMI  $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  是心脏移植术后 NODAT 发生的另一个危险因素,这与国外相关研究结果一致<sup>[2]</sup>。同时,已经有研究证实包括控制体质量在内的生活方式干预能够有效治疗 NODAT<sup>[19]</sup>。高 BMI 导致 NODAT 的机制可能与肥胖导致 2 型糖尿病的机制类似<sup>[20]</sup>。值得注意的是,本文进一步评估他克莫司血药浓度对 NODAT 的风险预测能力,结果发现,他克莫司  $C_0/D [\geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})]$  可显著改善 NODAT 风险预测模型的预测效能。

NR1H2 基因型在单因素分析中与 NODAT 相关,但多因素 logistic 回归分析结果未得出一致结论。NR1H2 编码的 PXR 是调节他克莫司代谢酶(如 CYP3A4 和 CYP3A5)表达的关键转录因子<sup>[21]</sup>,其可能通过影响他克莫司血药浓度而在单因素分析结果中表现为与 NODAT 相关。KCNQ1 和 KCNJ11 均为 2 型糖尿病的易感基因,两者也被发现与 NODAT 相关<sup>[22-23]</sup>。CRTC2 调节糖代谢并且与肾移植术后 NODAT 的发生相关<sup>[24]</sup>。然而,本研究结果显示 KCNQ1rs2237895、KCNJ11rs5215 和 CRTC2rs8450 位点的基因多态性与心脏移植术后 NODAT 无关,可能的原因是样本量较小,因此,未来需要更大样本的研究进一步探讨基因多态性与 NODAT 的关系。

综上所述,他克莫司  $C_0/D [\geq 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})]$ 、年龄 ( $\geq 45$  岁) 和 BMI [ $\geq 25 \text{ kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ ] 是心脏移植术后发生 NODAT 的独立危险因素。基于以上危险因素建立的 NODAT 风险预测模型具有较好的预测能力。该模型中 3 个危险因素均为易收集的临床资料,可便捷初步筛选出 NODAT 高危人群,以便及时干预。本研究样本量小,需要开展更大样本的研究验证当前结果。在未来,需开展前瞻性、大样本、多中心的研究以探讨更多与 NODAT 相关的因素。

mellitus in patients with solid organ transplants [J]. Nat Rev Endocrinol 2019, 15(3): 172-188.

- [2] CEHIC M G, NUNDALL N, GREENFIELD J R, et al. Management strategies for posttransplant diabetes mellitus after heart transplantation: a review [J]. J Transplant 2018, 2018: 1025893.
- [3] KIM H J, JUNG S H, KIM J J, et al. New-onset diabetes mellitus after heart transplantation-incidence, risk factors and impact on clinical outcome [J]. Circ J 2017, 81(6): 806-814.
- [4] 张敏, 韩勇, 袁拥华, 等. 移植术后新发糖尿病的研究进展 [J]. 中华器官移植杂志 2019, 40(8): 504-507.
- [5] 赵慧佳, 李玲, 陈彬尧, 等. 移植术后糖尿病的发病因素分析 [J]. 中华器官移植杂志 2018, 39(3): 187-191.
- [6] CHAKKERA H A, KNOWLER W C, DEVARAPALLI Y, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus [J]. Clin J Am Soc Nephrol 2010, 5(9): 1669-1675.
- [7] HUANG J W, FAMURE O, LI Y, et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation [J]. J Am Soc Nephrol 2016, 27(6): 1793-1800.
- [8] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. Nephron 1976, 16(1): 31-41.
- [9] GIJSEN V, MITAL S, VAN SCHAIK R H, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients [J]. J Heart Lung Transplant 2011, 30(12): 1352-1359.
- [10] 周红, 张菁, 伍三兰, 等. CYP3A4/5、POR 基因多态性与中国成年心脏移植受者他克莫司血药浓度相关性的研究 [J]. 中国药学杂志 2017, 52(19): 1710-1714.
- [11] SHARIF A, HECKING M, DE VRIES A P, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions [J]. Am J Transplant 2014, 14(9): 1992-2000.
- [12] CASTEDAL M, SKOGLUND C, AXELSON C, et al. Steroid-free immunosuppression with low-dose tacrolimus is safe and significantly reduces the incidence of new-onset diabetes mellitus following liver transplantation [J]. Scand J Gastroenterol 2018, 53(6): 741-747.
- [13] RODRIGO E, PINERA C, COS M A D, et al. Evolution of tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in patients who develop new onset diabetes mellitus after

- [14] 陆萌,李青,翁盼,等.中国人群与年龄相关的重要激素自然变化趋势研究[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(7):555-562.
- [15] 仲妍,宋九林,李明,等.低谷浓度他克莫司对活体肝移植术后糖尿病发病风险的影响[J].四川大学学报(医学版),2017,48(6):953-956.
- [16] MAES B D, KUYPERS D, MESSIAEN T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors [J]. Transplantation, 2001, 72(10):1655-1661.
- [17] SHAH T, KASRAVI A, HUANG E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation [J]. Transplantation, 2006, 82(12):1673-1676.
- [18] LIU Y, SHI S, GU Z, et al. Impaired autophagic function in rat islets with aging [J]. Age (Dordr), 2013, 35(5):1531-1544.
- [19] SHARIF A, MOORE R, BABOOLA K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia [J]. Transplantation, 2008, 85(3):353-358.
- [20] KAHN S E, HULL R L, UTZSCHNEIDER K M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Nature, 2006, 444(7121):840-846.
- [21] LI J L, LIU S, FU Q, et al. Interactive effects of CYP3A4, CYP3A5, MDR1 and NR1H2 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations in early postrenal transplant recipients [J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(12):1355-1365.
- [22] TAVIRA B, COTO E, DÍAZCORTE C, et al. KCNQ1 gene variants and risk of new-onset diabetes in tacrolimus-treated renal-transplanted patients [J]. Clin Transplant, 2011, 25(3):284-291.
- [23] PARVIZI Z, AZARPIRA N, KOHAN L, et al. Association between E23K variant in KCNJ11 gene and new-onset diabetes after liver transplantation [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(9):6063-6069.
- [24] QUTEINEH L, BOCHUD P Y, GOLSHAYAN D, et al. CRTC2 polymorphism as a risk factor for the incidence of metabolic syndrome in patients with solid organ transplantation [J]. Pharmacogenomics J, 2017, 17(1):69-75.

# 粒细胞缺乏与非粒细胞缺乏恶性肿瘤及血液病患者临床分离菌的分布及耐药性特点比较\*

潘祺琦<sup>1</sup> 梅亚宁<sup>2</sup> 胡静<sup>1</sup> 王建<sup>3</sup> 罗璨<sup>1</sup> 孟玲<sup>1</sup>

(南京医科大学第一附属医院 1.药学部; 2.检验学部; 3.肿瘤科 南京 210036)

**摘要** 目的 了解中性粒细胞缺乏(粒缺)与非粒细胞缺乏(非粒缺)恶性肿瘤及血液病患者感染病原菌的分布及耐药性特点。方法 对2016年7月1日—2017年8月31日于南京医科大学第一附属医院血液科、肿瘤科住院恶性肿瘤及血液病粒缺与非粒缺患者的临床分离株进行分析,所分离的菌株采用API鉴定系统或VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定仪进行细菌鉴定,采用VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定仪或纸片扩散法进行药敏试验,用SPSS23.0版软件进行数据统计。结果 粒缺与非粒缺患者的送检标本分别分离出细菌154株和308株。粒缺与非粒缺患者革兰阴性菌、革兰阳性菌均分别占79.9%,19.5%。粒缺患者血液标本分离铜绿假单胞菌所占比例显著高于非粒缺患者(17.0%比5.6%  $P<0.05$ )。其痰液标本中各菌株检出率与非粒缺患者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。粒缺患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率与非粒缺患者差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。两组均未检出万古霉素、利奈唑胺耐药的革兰阳性菌。粒缺患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)的检出率与非粒缺患者比较差异无统计学意义(22.7%比10.3%  $P<0.05$ )。而粒缺患者不发酵糖革兰阴性杆菌检出率与非粒缺患者比较差异无统计学意义(35.8%比24.8%  $P>0.05$ )。结论 该院粒缺和非粒缺感染患者病原菌的分布和耐药情况与国内外报道不尽相同,临床应根据本地区、医院病原菌的分布和耐药性特点来选择恰当、有效的经验性抗感染治疗药物。

**关键词** 中性粒细胞缺乏; 非粒细胞缺乏; 感染; 病原菌; 细菌耐药

中图分类号 R730; R969

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2020)10-1418-07

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.10.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

