

## 他克莫司与五味子及其制剂相互作用的系统评价

陈頔,朱愿超,梁良,李艺,张亚同\*

北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730

**【摘要】目的** 分析他克莫司与五味子及其制剂相互作用的研究进展,为临床合理用药提供借鉴。**方法** 检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库,搜集他克莫司与五味子及其制剂五酯胶囊(片)相互作用的文献。检索时间为各数据库建库至2019年1月30日。**结果** 共纳入65篇文献,其中论著56篇、案例报道7篇、综述2篇。研究结果显示联合使用五酯胶囊(片)的患者他克莫司的血药浓度高于单药组;五酯胶囊(片)可降低患者他克莫司的服药剂量,从而减少治疗费用;联合使用他克莫司和五酯胶囊(片)的有效性不低于单药组,且与单药组相比,不良事件发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 五味子及其制剂五酯胶囊(片)可对他克莫司产生增效作用,且安全有效,具有药物经济学优势。

**【关键词】** 他克莫司;五味子;五酯胶囊;相互作用

**【中图分类号】** R979.5;R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)11-0027-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.007

### Systematic review on the interaction between tacrolimus and schisandra sphenanthera or its formulation

CHEN Di, ZHU Yuan-chao, LIANG Liang, LI Yi, ZHANG Ya-tong\*

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** This study was designed to analyze the interaction between tacrolimus and schisandra sphenanthera or its formulation in order to provide support for rational drug use in clinical treatment. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI and Wanfang databases were searched, and the retrieval time was up to January 30, 2019. **Results** A total of 65 literatures were identified, including 56 articles, 7 case reports and 2 reviews. It was showed that the blood concentrations of tacrolimus in patients with combined use of Wuzhi capsules (tablets) was higher than those of single drug group; Wuzhi capsules (tablets) could reduce the dosage of tacrolimus and the treatment cost; the effectiveness of combined tacrolimus and Wuzhi capsules (tablets) was not lower than that of single drug group, There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Schisandra sphenanthera or its formulation can safely and effectively enhance the treatment effect of tacrolimus, and has the advantages in pharmacoconomics.

**【Key words】** tacrolimus; schisandra sphenanthera; Wuzhi capsules; interaction

他克莫司为一种大环内酯类免疫抑制剂,用于临床预防和治疗移植排斥反应及自身免疫疾病,该药主要通过肠黏膜上皮细胞P糖蛋白转运,在肝内由肝脏细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)亚家族CYP3A代谢、分解,代谢产物通过胆汁和粪便排出,任

何影响药物肠道吸收及CYP3A代谢的药物均能影响他克莫司的血药浓度<sup>[1]</sup>。五酯胶囊(片)是中草药五味子提取活性成分混合物,研究显示,五味子提取物制剂可影响他克莫司代谢相关酶的活性,进一步影响他克莫司的代谢<sup>[2]</sup>。本文通过检索他克莫司与五味子及其

基金项目:北京市科学技术委员会“首都临床诊疗技术研究及示范应用”课题(项目编号:Z191100006619015)

\*通信作者:张亚同, E-mail: zyt2002888@qq.com

制剂五酯胶囊(片)相互作用的文献,并进行定性定量的分析与评价,以为临床合理用药提供借鉴。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索中英文数据库,搜集他克莫司与五味子及其制剂五酯胶囊(片)相互作用的文献。纳入标准:他克莫司与五味子及其制剂相互作用的文献,包括论著、综述、病例分析等。排除标准:未报道他克莫司与五味子及其制剂相互作用的文献、重复文献、会议摘要等。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库,检索时间为建库至2019年1月30日。中文数据库的检索词为“他克莫司”“五酯胶囊”“五酯片”“五味子”,外文数据库的检索词为“tarolimus”“Wuzhi capsule”“Wuzhi tablet”“Schisandra sphenanthera”。相关研究和综述的参考文献一并手工检索。

**1.2.2 文献筛选与资料提取** 由2名研究者独立完成文献筛选,排除明显不符合纳入标准的研究后,进一步阅读摘要、全文,确定是否符合纳入标准。提取纳入文献的资料并交叉核对。如遇分歧,与第3位研究者商议并达成共识。提取的资料包括:①研究类型;②研究对象的疾病类型;③研究内容;④结局指标和研究结果。

### 1.3 统计学方法

利用 EndNote X7 软件对文献进行分类整理,结合人工检查和纠错,通过 Excel 表格录入数据并进行统计,对文献类型、研究内容等进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检出文献156篇,根据纳排标准,将重复文献排除,最终共纳入65篇文献。其中,英文文献19篇,中文文献46篇;论著56篇,案例报道7篇,综述2篇。纳入的论著及案例报道的研究对象包括动物(11篇)、移植患者(34篇)、肾脏病患者(13篇)以及健康受试者(5篇)。文献中涉及的药物包括五味子(饮片)及其

制剂(片剂和胶囊)两大类。

### 2.2 文献研究内容

**2.2.1 药物相互作用机制** 五味子中含有多种木脂素成分,其中五味子醇B对他克莫司的肠道吸收过程和肝脏代谢的影响最强<sup>[3-5]</sup>。五味子醇B对大鼠小肠CYP3A和肝脏P-gp活性有直接抑制作用<sup>[4]</sup>。他克莫司降低木脂素的血药浓度并非通过P-gp途径,而是因CYP3A介导的代谢增加<sup>[6]</sup>。

**2.2.2 药物代谢动力学研究** 共有5篇文献开展了动物药物代谢动力学研究,结果表明五味子可增加他克莫司的谷浓度、峰浓度( $C_{max}$ )及ROC曲线下方的面积(area under curve,  $AUC_{0-24h}$ ),减少他克莫司在大鼠体内的清除,如减小表观分布容积( $V_d$ )和清除率(clearance rate, CL)<sup>[7-12]</sup>。发表于2007年的首篇文章<sup>[13]</sup>研究了健康受试者合用五酯胶囊前后他克莫司药物代谢动力学的过程,结果显示合用五酯胶囊后,他克莫司的  $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$  分别增加了164.2%和227.1%,CL降低了49.0%,达峰时间( $t_{max}$ )显著延迟。其他健康受试者的研究结果同样显示,与合用五酯胶囊前相比,他克莫司的  $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$  增加,CL降低, $t_{max}$ 增加<sup>[14-16]</sup>。

共检索到6篇针对患者的药物代谢动力学研究,结果显示联合使用五味子制剂,可使患者他克莫司的AUC升高。其中4篇为经典药物代谢动力学研究<sup>[17-20]</sup>,2篇文献为群体药物代谢动力学研究<sup>[21-22]</sup>。

**2.2.3 联合使用五酯胶囊(片)对他克莫司谷血药浓度的影响** 共检索到31篇以他克莫司谷浓度为观察指标的临床研究文献,研究对象分别为肾移植(20篇)、自身免疫性肾脏疾病(6篇)、肝移植(4篇)、心脏移植(1篇)。观察随访期最短为1周,最长为50个月。2组间对照研究18项,自身对照研究10项,既进行组间对照又进行自身对照的有3项。31篇研究均表明,联合使用五酯胶囊(片)的患者他克莫司的血药浓度高于单药组患者。同时显示,五酯胶囊(片)增高他克莫司血药浓度的程度可能与患者的年龄、性别以及五酯胶囊(片)的剂量有关<sup>[23-26]</sup>。

**2.2.4 联合使用五酯胶囊(片)对他克莫司用药剂量的影响** 共检索到25篇以他克莫司剂量为观察指标的临床研究文献,研究对象分别为肾移植(17篇)、自

身免疫性肾脏疾病(5篇)、肝移植(3篇)。观察随访期最短为2周,最长为50个月。2组间对照研究16项,自身对照研究7项,既进行组间对照又进行自身对照的研究2项。例如,蒋进发等<sup>[27]</sup>进行了肝移植术后患者的随机对照研究,结果显示五酯胶囊(片)可降低患者他克莫司的服药剂量。

**2.2.5 基因多态性对五酯胶囊(片)和他克莫司相互作用的影响** 共检索到8篇药物基因多态性的文献,包括CYP3A5\*3、ABCB1、CYP3A4\*1G以及孕烷X受体基因,其中研究最多的是CYP3A5\*3基因多态性对五酯胶囊(片)和他克莫司相互作用的影响,但是CYP3A5\*3基因多态性对相互作用的影响存在差异<sup>[18,28-30]</sup>。关于CYP3A4\*1G和ABCB1基因的研究结果显示,这2个基因多态性均与五酯胶囊对他克莫司的增效作用无相关性<sup>[28,30]</sup>。关于孕烷X受体基因,辛华雯等<sup>[31]</sup>的研究显示五酯胶囊对他克莫司的增效作用与PXR 7635 G>A基因多态性可能相关。

**2.2.6 联合用药的有效性** 共检索到25篇评价五酯胶囊(片)与他克莫司相互作用对临床有效性影响的研究文献,研究对象分别为肾移植(15篇)、自身免疫性肾脏疾病(6篇)、肝移植(4篇),随访期最短为1周,最长为50个月。2组间对照研究15项,自身对照研究9项,既进行组间对照又进行自身对照研究的1项。评价指标包括:移植器官的功能、排斥反应发生率,自身免疫性肾脏疾病患者的缓解率等。结果显示,联合使用他克莫司和五酯胶囊(片)的有效性不低于单药组。

**2.2.7 联合用药的安全性** 共检索到25篇涉及临床安全性的研究文献,研究对象分别为肾移植(15篇)、自身免疫性肾脏疾病(6篇)、肝移植(3篇)、心脏移植(1篇)。在16项2组间对照研究中,五酯胶囊(片)联合他克莫司组报道的不良事件包括:肝功能损伤、血糖升高、肺部感染、腹泻、震颤、胃肠道及皮肤反应等;单独使用他克莫司组报道的不良事件包括肝功能异常、血糖升高、肺部感染、中耳炎、震颤等,这16项组间研究均显示联用组和单药组不良事件发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2.8 联合用药的经济学评价** 共检索到7篇涉及经济学评价的文献,研究对象分别为肾移植(3篇)和

自身免疫性肾脏疾病(4篇),随访期最短为3周,最长为6个月。2组间对照研究6项,自身对照研究1项。其中3篇文献是根据药品价格直接计算费用,4篇文献采用了成本-效果分析方法进行了药物经济学评价。结果显示,联合使用五味子制剂可以减少他克莫司用药剂量,从而减少患者的治疗费用。

### 3 讨论

本研究共检索到英文文献19篇,但均为中国作者,这是由于五酯胶囊(片)为中成药,其有效成分系中草药提取物,故此领域研究具有中国特色。研究显示基因多态性可能影响两者的相互作用<sup>[28]</sup>,而目前所有临床研究的对象均为中国人且基本为汉族人,故人种差异是否影响2种药之间的相互作用尚待进一步研究。

根据目前的研究结果可以看出,五酯胶囊(片)对他克莫司的药物代谢动力学、血药浓度、用药剂量的影响趋势基本一致,均显示五酯胶囊(片)可增加他克莫司的暴露量,达到目标浓度所需他克莫司的剂量在联合用药组相对较低。但是,各研究中两者相互作用的程度存在差异,这可能是由于市场上五味子提取物制剂种类繁多,计量标准各异,而相互作用的程度又与五酯胶囊(片)的有效成分相关。在药物基因多态性方面,研究结果的差异原因尚不明确,是否由于研究对象类型不同而导致此相反的结论尚不清楚。另外,对于其他基因如ABCB1、CYP3A4\*1G以及孕烷X受体基因对两药相互作用的研究相对较少,故仍需开展更多相关研究。在临床有效性方面,目前的研究基本均提示联合使用他克莫司和五酯胶囊(片)的有效性不高于单药组,而且对于肝移植患者,联合用药组更有利于肝功能的改善。关于用药安全性,目前文献均说明联合用药组与单药组不良反应的发生率无明显差异。治疗费用方面,无论是成本-效果分析还是直接计算医疗费用,研究结果均说明联合用药组更具有药物经济学优势。

综上,五味子及其制剂五酯胶囊(片)可对他克莫司产生增效作用,但由于药物制剂及临床情况的复杂多样性,仍有一些问题尚不明确,需要开展更多高质量、大样本的研究工作。

【参考文献】

- [1] 曾明, 邱晓辉, 赵维娟, 等. 五酯胶囊(片)对他克莫司血药浓度及药动学参数影响的Meta分析[J]. 解放军药学报, 2014, 30(5):405-409.
- [2] 陈礼治, 张义, 焦正, 等. 五味子提取物制剂对他克莫司药动学的影响[J]. 世界临床药物, 2017, 38(5): 358-363.
- [3] Qin X L, Chen X, Wang Y, et al. In vivo to in vitro effects of six bioactive lignans of wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) on the CYP3A/P-glycoprotein-mediated absorption and metabolism of tacrolimus[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(1): 193-199.
- [4] Bi H C, Qin X L, Xue X P, et al. Effect of 6 schisandrins from Wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) on the activity of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in rats[J]. Drug Metabolism Reviews, 2011, 15(44):60-61.
- [5] Bi H C, Qin X L, Chen X A, et al. Mechanistic understanding of the effects of 6 schisandrins on the absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of tacrolimus [J]. Drug Metabolism Reviews, 2010, 14(42):179-180.
- [6] Qin X L, Chen X, Zhong G P, et al. Effect of tacrolimus on the pharmacokinetics of bioactive lignans of Wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) and the potential roles of CYP3A and P-gp [J]. Phytomedicine, 2014, 21(5):766-772.
- [7] 窦志华, 张励, 蔡卫华, 等. 复方五仁醇胶囊对他克莫司大鼠体内药动学的影响[J]. 中草药, 2018, 49(21):5161-5165.
- [8] 李东良, 李冰, 张志强, 等. 五味子制剂对大鼠他克莫司血药浓度的影响及对肝损伤的防护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(3):256-260.
- [9] Qin X L, Yu T, Li L J, et al. Effect of long-term co-administration of Wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) and prednisone on the pharmacokinetics of tacrolimus[J]. Phytomedicine, 2013, 20(3/4): 375-379.
- [10] Wei H, Tao X, Di P, et al. Effects of traditional Chinese medicine Wuzhi capsule on pharmacokinetics of tacrolimus in rats [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(7): 1398-1403.
- [11] 隋忠国, 徐文, 柳艳平, 等. 五味子酯甲对他克莫司在大鼠体内吸收的促进作用研究[J]. 中国药房, 2013, 24(35): 3280-3283.
- [12] Qin X L, Bi H C, Wang C X. Study of the effect of Wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) on tacrolimus tissue distribution in rat by liquid chromatography tandem mass spectrometry method[J]. Biomed Chromatogr, 2010, 24(4): 399-405.
- [13] 吴笑春, 辛华雯, 李馨, 等. 五酯胶囊对健康受试者他克莫司药动学的影响[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(8):647-650.
- [14] Xin H W, Wu X C, Li Q, et al. Effects of schisandra sphenanthera extract on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy volunteers[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(4):469-475.
- [15] Zhang H Y, Bu F J, Li L, et al. Prediction of drug-drug interaction between tacrolimus and principal ingredients of Wuzhi capsule in Chinese healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic modelling [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(3): 331-340.
- [16] 米丽, 位华, 陈万生, 等. 五酯胶囊与他克莫司的相互作用研究[J]. 中国现代应用药理学, 2016, 33(4):399-403.
- [17] Li J, Chen S, Qin X, et al. Wuzhi tablet (schisandra sphenanthera extract) is a promising tacrolimus-sparing agent for renal transplant recipients who are CYP3A5 expressers: a two-phase prospective study [J]. Drug Metab Dispos, 2017, 45(11):1114-1119.
- [18] 朱兰, 王筱啸, 李娟, 等. 长期服用五酯胶囊减少他克莫司剂量对肾移植受者他克莫司药动学的影响[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(9):533-536.
- [19] 刘龙山, 王长希, 傅茜, 等. 五酯片用于肾移植患者对他克莫司药代动力学的影响及长期疗效观察[J]. 器官移植, 2012, 3(1): 33-36.
- [20] Jiang W, Wang X, Xu X, et al. Effect of schisandra sphenanthera extract on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(3): 224-229.
- [21] Han Y, Zhou H, Cai J, et al. Prediction of tacrolimus dosage in the early period after heart transplantation: a population pharmacokinetic approach [J]. Pharmacogenomics, 2019, 20(1): 21-35.
- [22] 韩文迪, 林玮玮, 黄品芳, 等. 成人慢性肾小球肾炎患者他克莫司群体药动学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2421-2424.
- [23] 路童, 朱旭, 徐善森, 等. 合用五酯片对肾病综合征患者体内他克莫司血药浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 796-799.
- [24] 郑会丹, 占阮娟, 胡卢平. 五酯胶囊影响他克莫司血药浓度的回顾性分析[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 155-157.
- [25] 张玲, 邓荣海, 刘龙山. 五酯片在肾移植术后含利福平抗结核治疗中的应用22例[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(1):29-33.
- [26] 吴雪, 蔡林, 石珊平, 等. 五酯胶囊对肾移植患者他克莫司血药浓度的影响 [J]. 中国药房, 2013, 24(43):4095-4097.
- [27] 蒋进发, 魏思东, 陈国勇. 五酯胶囊对肝移植受者他克莫司浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 6(28):411-413.
- [28] 杨燕, 辛华雯, 刘飞, 等. 五酯胶囊对他克莫司增效作用与CYP3A5\*3基因多态性的相关性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(5):581-585.
- [29] 孙涛, 史卓, 彭洪军. 五酯胶囊对CY P3A5基因分型肾病综合征患儿他克莫司血药浓度的影响[J]. 江苏医药, 2016, 42(23): 2556-2558.
- [30] 周红. 五酯胶囊对心脏移植受者全血他克莫司浓度的影响[J]. 医药导报, 2017, 36(2):158-162.
- [31] 辛华雯, 杨燕, 孕烷X受体基因多态性与五酯胶囊对他克莫司增效作用的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(10): 1138-1144.

收稿日期:2019-08-30 本文编辑:周园