

## 肾移植患者他克莫司血药浓度影响因素的研究进展

陈超阳, 周颖, 吴丽瑶, 赵侠, 崔一民\*

(北京大学第一医院药剂科, 北京 100034)

**【摘要】** 他克莫司作为一种强效免疫抑制剂, 被广泛应用于肾移植术后的抗排斥治疗。但其治疗窗窄, 血药浓度个体差异大, 且移植术后各时间段的目标浓度范围不同, 需密切监测血药浓度, 以期保证疗效, 减少不良反应的发生。笔者全面探讨肾移植术后患者他克莫司血药浓度的影响因素, 为他克莫司的治疗药物监测和剂量调整提供参考。

**【关键词】** 肾移植; 他克莫司; 血药浓度; 影响因素

**【中图分类号】** R969.1; R699.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)05-0007-005

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.002

### Research progress on influencing factors of tacrolimus concentration in patients undergoing renal transplant

CHEN Chao-yang, ZHOU Ying, WU Li-yao, ZHAO Xia, CUI Yi-min\*

(*Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China*)

**【Abstract】** As a potent immunosuppressant, tacrolimus has been widely used as immunosuppressive therapy after kidney transplant. However, due to its narrow therapeutic window, large individual variability in plasma concentrations and different target concentration range in different postoperative periods, it is necessary to closely monitor blood concentration of tacrolimus in order to ensure efficacy and reduce adverse reactions. This article fully explored factors influencing tacrolimus blood concentrations in renal transplant recipients, so as to provide a reference for the therapeutic drug monitoring and dosage adjustment of tacrolimus.

**【Key words】** renal transplant; Tacrolimus; blood concentration; influencing factors

[收稿日期] 2016-06-06

[作者简介] 陈超阳, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66110802; E-mail: chenchaoyang\_99@163.com

[通讯作者]\* 崔一民, 男, 主任药师, 博士生导师; 研究方向: 临床药理, 临床药学; Tel: (010)66110987; E-mail: cuiymzy@126.com

肾移植是终末期肾脏病患者的治疗手段之一。接受肾移植的患者有发生排异反应的风险,需终身服用免疫抑制剂治疗。他克莫司属于钙调磷酸酶抑制剂,它通过抑制T细胞活化与增殖发挥免疫抑制作用,其作用强度是环孢素的10~100倍,被肾移植临床实践指南推荐作为肾移植术后的一线用药<sup>[1-3]</sup>。但其治疗指数低,治疗窗窄,血药浓度易受患者的生理、病理状态、合并用药、饮食等多种因素的影响,且在移植术后不同时间段内所需达到的目标浓度范围不同<sup>[4]</sup>,故用药时需密切监测他克莫司的血药浓度并及时调整剂量。笔者旨在对肾移植术后患者他克莫司血药浓度的影响因素作一综述,为优化他克莫司的给药方案,使其充分发挥疗效,减少不良反应提供参考。

## 1 人口及生物学因素

他克莫司的血药浓度与患者的年龄、性别、体重指数等人口生物学因素有关。研究表明与男性肾移植患者相比,女性肾移植患者他克莫司的药时曲线下面积、谷浓度及浓度/剂量比均较低<sup>[5-7]</sup>。老年肾移植患者的浓度/剂量比高于年轻患者<sup>[7-9]</sup>。在儿科肾移植患者中,幼儿期所需的他克莫司剂量显著高于学龄前期、学龄期和青少年期。青少年期所需给药剂量最小<sup>[10]</sup>。Rodrigo等<sup>[9]</sup>的研究还表明初始他克莫司血药浓度高于 $15\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 患者的体重指数高于初始他克莫司血药浓度较低的患者( $27\pm 4.0$ ) vs ( $23\pm 3.0$ )  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,  $P<0.05$ 。

## 2 基因多态性

### 2.1 CYP3A5 基因多态性

他克莫司经CYP3A5、CYP3A4代谢,并以CYP3A5为主<sup>[1]</sup>。CYP3A5基因在第3内含子的高频突变(6986A>G突变,rs776746,CYP3A5\*3等位基因)可导致剪接缺陷,产生不稳定蛋白,使得CYP3A5\*3/\*3基因型人群不表达CYP3A5<sup>[11]</sup>。CYP3A5\*3在中国人群中的突变频率高达71%~76%<sup>[12]</sup>。研究表明CYP3A5不表达(CYP3A5\*3/\*3)患者在肾移植术后的他克莫司浓度/剂量比显著高于CYP3A5表达(CYP3A5\*1/\*1及CYP3A5\*1/\*3)患者( $P<0.05$ )<sup>[13-22]</sup>,而CYP3A5\*1/\*1与CYP3A5\*1/\*3基因型患者的他克莫司浓度/剂量比无显著差异( $P>0.05$ )<sup>[23]</sup>。针对

儿童肾移植患者的研究也得到了同样的结论<sup>[24]</sup>。Birdwell等<sup>[25]</sup>研究了399位肾移植受者他克莫司的剂量与基因多态性的关系,调整后的线性回归结果表明rs776746可以解释39%他克莫司浓度/剂量比的个体差异。另外,Sanghavi及Oetting等<sup>[26-27]</sup>的研究均表明CYP3A5\*6及CYP3A5\*7多态性位点的非功能性突变可导致非裔美国肾移植受者他克莫司浓度的改变。研究表明与CYP3A5\*1/\*1基因型患者相比,CYP3A5\*1/\*6及\*1/\*7基因型患者的群体表观清除率分别下降8.2%及24.1%,达到相同浓度所需剂量降低<sup>[26]</sup>。

CYP3A5与CYP3A1假基因紧密连锁,CYP3A1\*1等位基因(-44G)与CYP3A5\*3等位基因的低表达具有连锁不平衡性<sup>[28]</sup>。术后3个月CYP3A1\*1肾移植患者相较CYP3A1\*3/\*3患者需要高出2倍的剂量以达到目标血药浓度<sup>[29]</sup>。

### 2.2 CYP3A4 基因多态性

Tavira等<sup>[30]</sup>研究认为,在CYP3A5非表达患者中,CYP3A4\*1B携带者相比CYP3A4\*1/\*1患者在术后6m及12m所需的他克莫司剂量显著升高,但也有研究认为CYP3A4\*1B对他克莫司浓度的影响可能是因为该等位基因与CYP3A5\*1等位基因紧密连锁,而非CYP3A4对他克莫司的影响导致<sup>[28]</sup>。CYP3A4\*18B/\*18B基因型肾移植患者术后1个月及3个月他克莫司的谷浓度及浓度/剂量比显著低于CYP3A4\*1/\*1、CYP3A4\*1/\*18B基因型患者( $P<0.05$ )<sup>[18]</sup>,CYP3A4\*1/\*1与CYP3A4\*1/\*18B基因型患者相比他克莫司的浓度/剂量比无显著差异( $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。Elens等<sup>[31]</sup>的研究表明携带CYP3A4\*22等位基因的肾移植受者达到相同他克莫司谷浓度所需的平均日剂量较CYP3A4\*1/\*1患者低33%。另有研究表明CYP3A4\*22等位基因对他克莫司的血药浓度只在术后3m有显著影响,术后6m的影响不明显<sup>[15]</sup>。

### 2.3 MDR1 基因多态性

药物转运体P-糖蛋白是由多药耐药基因(multi drug resistance1,MDR1)编码的产物,他克莫司是P-糖蛋白的底物。MDR1表现出高度多态性,在已发现的48个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)中,外显子21、26和12的G2677T/A、C3435T和C1236T SNP具有重要的功能意义,且它们之间有一定的连锁,其连锁程度

在不同种族间差异很大<sup>[32]</sup>。然而目前MDR1基因SNP对他克莫司血药浓度的影响尚有争议。Li<sup>[33]</sup>等的meta分析结果表明在肾移植术后1w MDR1 3 435C/T基因型患者的他克莫司浓度/剂量比显著高于C/C型患者( $P=0.001$ , WMD15.68 [6.05, 25.30]);在肾移植术后6m MDR1 3 435C/T基因型患者的他克莫司浓度/剂量比显著低于T/T型患者( $P=0.02$ , WMD-21.15[-38.31, -3.98])。Anglicheau<sup>[34]</sup>等人的研究表明MDR1 2 677G/G型肾移植患者的他克莫司浓度/剂量比较携带2 677T等位基因的患者低。但另有许多研究<sup>[13, 14, 35, 36]</sup>证实他克莫司的血药浓度与MDR1的基因多态性无显著相关性。

#### 2.4 其他相关位点

张晶晶等<sup>[37]</sup>的研究显示在CYP3A5表达者中POR\*28CC携带者的他克莫司浓度/剂量比是POR\*28CT者的1.42~1.75倍( $P<0.05$ ),是POR\*28TT型患者的1.78~2.21倍( $P<0.01$ )。而1项针对229位肾移植受者的大型队列研究则表明POR\*28基因多态性不显著影响他克莫司的谷浓度<sup>[38]</sup>。此外,IL-18 rs1946518、MRP2/ABCC2以及PPARA的基因多态性都可能影响他克莫司的药代动力学<sup>[39-41]</sup>。

### 3 实验室检查

体循环内他克莫司牢固结合在红细胞上,导致全血/血浆的浓度分布率大致为20:1。在血浆中,绝大多数他克莫司结合到血浆蛋白上(结合率98.8%),主要为白蛋白和 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白。有研究发现在肾移植术后7d和1个月血红蛋白浓度和他克莫司的浓度/剂量比呈正相关,红细胞比容和白蛋白分布在术后3个月和6个月发挥作用,可能是由于高血红蛋白,红细胞比容或白蛋白时他克莫司在血液中结合型增加,游离型减少,导致清除减少的缘故<sup>[6,42-43]</sup>。另外,他克莫司的浓度/剂量比在肾移植术后1周,1个月和1年与丙氨酸氨基转移酶水平呈正相关,胆红素水平也对他克莫司的浓度/剂量比有一定影响,在肾移植术后1个月和6个月具有统计学意义。肾功能方面,血肌酐水平在肾移植术后1年时与他克莫司的浓度/剂量比呈正相关<sup>[7]</sup>。

### 4 合并用药

Li等<sup>[44]</sup>的研究表明合用地尔硫草可提高他克莫司的血药浓度。CYP3A5表达肾移植患者合用地

尔硫草后,术后第7天的剂量校正谷浓度、峰浓度以及0~12h药时曲线下面积均高于CYP3A5不表达患者(分别为48.7% vs 3.7%, 31.7% vs 17.2%, 38.2% vs 18.5%)。易鑫<sup>[45]</sup>的研究则表明单用地尔硫草可降低他克莫司的用量,显著提高其血药浓度/剂量比;在此基础上再加用1种二氢吡啶类钙通道阻滞剂,对他克莫司的血药浓度/剂量比的影响不及单用地尔硫草强。

五酯胶囊也可提高他克莫司的血药浓度。郭晓伟等<sup>[46]</sup>的研究表明合用五酯胶囊1周后,他克莫司的平均谷浓度升高到原来的2.62倍,适当调整他克莫司的剂量后,随访1、2、3个月时的血药浓度能稳定维持于治疗窗内,而所需的他克莫司剂量明显减少。

Kuypers<sup>[47]</sup>研究表明CYP3A5\*1/\*3基因型肾移植患者合用氟康唑后他克莫司的剂量校正谷浓度与基线值相比无显著改变( $1.26 \pm 1.23$ 倍),而CYP3A5\*3/\*3基因型肾移植患者合用氟康唑可显著升高他克莫司的血药浓度(为CYP3A5\*1/\*3的( $3.28 \pm 2.34$ )倍, $P=0.04$ )。

此外,有研究<sup>[23,48,49]</sup>表明合用激素或泮托拉唑可使肾移植患者他克莫司的浓度/剂量比降低;合用厄他培南或克霉唑可其浓度/剂量比升高。

### 5 饮食影响

他克莫司是脂溶性药物,在胃中溶解性不佳,与食物一起服用时吸收率及程度均会下降。进食含中等脂肪的食物后再给药可明显降低本药的吸收率及口服生物利用度,从而使其血药浓度结果降低。因此,服药过程中需避免饮食对药物浓度的影响。另外,西柚汁(葡萄柚汁)可升高肾移植患者他克莫司的血药浓度,绿豆食品降低他克莫司的血药浓度,服药期间应避免食用上述食物<sup>[50-51]</sup>。

### 6 其他因素

研究表明腹泻是引起肾移植受者他克莫司谷浓度升高的重要因素。目前其机制尚未明确,多数学者认为与他克莫司的吸收及代谢机制有关。腹泻可破坏小肠上皮细胞,导致参与他克莫司吸收和代谢的CYP3A4及CYP3A5酶的表达活性降低或破坏,持续腹泻也会破坏肠道黏膜的完整性,从而破坏该

部位的P糖蛋白,使他克莫司的外排减少,导致其浓度升高。另有学者认为他克莫司的浓度升高是腹泻时小肠对他克莫司的分解作用减弱所致。为减少因腹泻时他克莫司浓度升高而导致的不良反应,有学者建议在腹泻期间预防性减少肾移植受者他克莫司剂量至腹泻前剂量的1/2~2/3,并密切监测他克莫司谷浓度变化,依据临床表现及浓度结果调整剂量<sup>[52]</sup>。由于腹泻为肾移植患者免疫抑制治疗常见的不良反应,故应密切关注患者用药期间的胃肠道健康状况,嘱患者发生腹泻及时告知医师。

综上所述,肾移植患者的人口及生物学特征、基因多态性、实验室检查、合并用药、饮食及身体状况等因素均可影响他克莫司的血药浓度。由于影响因素多且复杂,故需在用药期间对患者进行全面的用药教育,限制食用对他克莫司浓度影响较大的食物,并嘱患者在新增药物治疗、体重变化或出现腹泻、发热等症状时及时告知医师,尽可能减弱可控因素的影响,并及时调整剂量,保持稳定的血药浓度。另外,有学者<sup>[53]</sup>提倡在肾移植受者用药前检测CYP3A5\*3基因型作为预测他克莫司的给药剂量的一个依据,另有研究<sup>[54]</sup>采用多元线性回归分析,引入年龄、种族、CYP3A5基因多态性、合并用药等对他克莫司血药浓度有较大影响的因素建立了他克莫司在肾移植患者中的剂量公式,将以上参数代入公式即可预测他克莫司的稳态给药剂量,以实现个体化给药。

#### 【参考文献】

- [1] 刘龙山,王长希.他克莫司用于肾移植临床治疗的进展[J].世界临床药物,2014,35(3):134-140.
- [2] 张弋,白帼珍,薛芳菁,等.他克莫司在儿童肝移植患者中的血药浓度及影响因素[J].中国医院药学杂志,2008,28(19):1650-1653.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9(Suppl 3): S1-S155.
- [4] 杨云,颜耀东,刘茵,等.7种药物有效血药浓度参考范围的探讨[J].临床药物治疗杂志,2015,13(2):14-18.
- [5] Velicković-Radovanović R, Mikov M, Paunović G, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients[J]. Gend Med, 2011, 8(1):23-31.
- [6] Rančić N, Dragojević-Simić V, Vavić N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication[J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9):813-822.
- [7] 张鑫,刘志红,郑敬民,等.肾移植患者他克莫司血药浓度的影响因素[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(4):333-338.
- [8] 魏筱华,段舟萍,温金华,等.非遗传因素(年龄、性别)对肾移植患者他克莫司药物浓度影响的研究[J].实用临床医学,2014,15(1):1-2.
- [9] Rodrigo E, de Cos M A, Sánchez B, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2005, 37(3):1453-1454.
- [10] 何艳玲,莫小兰,吴端仪,等.肾病综合征患儿他克莫司血药浓度影响因素分析[J].今日药学,2016,26(1):46-50.
- [11] Hustert E, Haberl M, Burk O, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism[J]. Pharmacogenetics, 2001, 11(9):773-779.
- [12] Xie H E, Wood A J, Kim R B, et al. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences[J]. Pharmacogenomics, 2004, 5(3):243-272.
- [13] Niioka T, Kagaya H, Saito M, et al. Capability of utilizing CYP3A5 polymorphisms to predict therapeutic dosage of tacrolimus at early stage post-renal transplantation[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1):1840-1854.
- [14] Stefanović N Z, Cvetković T P, Jevtović-Stoimenov T M, et al. Investigation of CYP3A5 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.
- [15] Kurzawski M, Dąbrowska J, Dziewanowski K, et al. CYP3A5 and CYP3A4, but not ABCB1 polymorphisms affect tacrolimus dose-adjusted trough concentrations in kidney transplant recipients[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(2):179-188.
- [16] Rong G, Jing L, Deng-Qing L, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1(ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2010, 42(9):3455-3458.
- [17] 席兰艳,袁洪,明英姿,等.CYP3A4~\*1G、CYP3A5~\*3基因多态性对肾移植后高血压患者他克莫司血药浓度/剂量比的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(12):1382-1387.
- [18] 欧阳萌,辛华雯,唐霞,等.CYP3A4、3A5基因多态性对肾移植患者术后他克莫司浓度/剂量比值的影响[J].中国药师,2014,17(7):1069-1073.
- [19] 李新长,孟栋良,龙成美,等.肾移植受者CYP3A5基因多态性对他克莫司血药浓度及疗效的影响[J].中国组织工程研究,2012,16(18):3255-3258.
- [20] 张海燕,张小明,吴小丽,等.CYP3A5基因多态性对中国肾移植受者他克莫司血药浓度和疗效的影响[J].器官移植,2011,2(6):328-331.
- [21] 侯明明,宋洪涛,王庆华,等.肾移植患者CYP3A5\*3基因多态性对他克莫司血药浓度/剂量比和疗效的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(4):313-316.
- [22] 王明丽,吴萍,罗光华,等.CYP3A基因多态性与他克莫司血药浓度的相关性研究[J].中国药房,2010,21(46):4343-4346.
- [23] 何霞,董荣生.CYP3A4和CYP3A5基因多态性对汉族肾移植患者他克莫司血药浓度的影响[J].中国药师,2013,16(4):497-501.

- [24] Lalan S, Abdel-Rahman S, Gaedigk A, et al. Effect of CYP3A5 genotype, steroids, and azoles on tacrolimus in a pediatric renal transplant population[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(10):2039-2049.
- [25] Birdwell K A, Grady B, Choi L, et al. The use of a DNABiobank linked to electronic medical records to characterize pharmacogenomic predictors of tacrolimus dose requirement in kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(1): 32-42.
- [26] Sanghavi K, Brundage R C, Miller M B, et al. Genotype-guided tacrolimus dosing in African-American kidney transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2015. doi: 10.1038/tpj.2015.87.
- [27] Oetting W S, Schladt D P, Guan W, et al. Genomewide association study of tacrolimus concentrations in african american kidney transplant recipients identifies multiple CYP3A5 alleles[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(2): 574-582.
- [28] Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4):383-391.
- [29] MacPhee I A, Fredericks S, Tai T, et al. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(6):914-919.
- [30] Tavira B, Coto E, Díaz-Corte C, et al. Pharmacogenetics of tacrolimus after renal transplantation: analysis of polymorphisms in genes encoding 16 drug metabolizing enzymes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(5):825-833.
- [31] Elens L, Bouamar R, Hesselink D A, et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(11):1574-1583.
- [32] 张燕青, 陈锦珊, 李金雨, 等. MDR1 基因多态性和单倍体对肾移植术后稳定期患者他克莫司浓度 / 剂量比值的影响 [J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(5): 415-418.
- [33] Li Y, Hu X, Cai B, et al. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Transpl Immunol*, 2012, 27(1): 12-18.
- [34] Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(7):1889-1896.
- [35] Li Y, Yan L, Shi Y, et al. CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Springerplus*, 2015, 23(4):637.
- [36] Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11): 2706-2713.
- [37] 张晶晶. POR\*28 基因多态性对免疫抑制剂他克莫司临床个体差异影响的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013: 1-93.
- [38] Jannot A S, Vuillemin X, Etienne I, et al. A lack of significant effect of POR\*28 allelic variant on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(2): 223-229.
- [39] Xing J, Zhang X, Fan J, et al. Association between interleukin-18 promoter variants and tacrolimus pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(2): 191-198.
- [40] Ogasawara K, Chitnis S D, Gohh R Y, et al. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2) haplotypes significantly affect the pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(9): 751-762.
- [41] Lunde I, Bremer S, Midtvedt K, et al. The influence of CYP3A, PPARG, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(6): 685-693.
- [42] 张瑞麟, 李忠东, 刘敏. 肾移植患者血液中他克莫司稳态谷浓度的影响因素分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(3): 233-235.
- [43] 付绍杰, 王彦斌, 于立新, 等. 肾移植受者他克莫司剂量 / 浓度个体差异影响因素及其变化规律 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(12): 2161-2164.
- [44] Li J L, Wang X D, Chen S Y, et al. Effects of diltiazem on pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP3A5 genotype status in renal recipients: from retrospective to prospective[J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(4):300-306.
- [45] 易鑫, 汪江林, 周亚男, 等. 地尔硫卓单用及与氨氯地平或非洛地平联用对肾移植受者他克莫司血药浓度 / 剂量比的影响 [J]. *中国药房*, 2015, 26(15): 2038-2041.
- [46] 郭晓伟, 陈刚, 朱兰, 等. 五酯胶囊对肾移植受者他克莫司血药浓度的影响 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2011, 40(1): 95-97.
- [47] Kuypers D R, de Jonge H, Naesens M, et al. Effects of CYP3A5 and MDR1 single nucleotide polymorphisms on drug interactions between tacrolimus and fluconazole in renal allograft recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(10):861-868.
- [48] 朱春丽, 吴家清, 李琴, 等. 肾脏移植患者中厄他培南和他克莫司的药物相互作用研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(19): 2890-2894.
- [49] Rancic N, Dragojevic-Simic V, Vavic N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2015, 72(9): 813-822.
- [50] 谢华, 王荣, 武晓玉, 等. 他克莫司血药浓度监测与合理用药分析 [J]. *中国药房*, 2013, 24(26): 2427-2429.
- [51] 左富姐, 王立明, 闵敏, 等. 绿豆食品降低肾移植患者他克莫司血药谷浓度 1 例报告 [J]. *器官移植*, 2012, 3(2): 106-107.
- [52] 滕立臣, 王长希, 陈立中, 等. 腹泻对肾移植受者他克莫司血药浓度的影响 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2009, 18(5): 406-409.
- [53] Zhu L, Zhang J, Song H, et al. Relationships of related genetic polymorphisms and individualized medication of tacrolimus in patients with renal transplantation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 19006-190013.
- [54] Wang P, Mao Y, Razo J, et al. Using genetic and clinical factors to predict tacrolimus dose in renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(10): 1389-1402.