

影响他克莫司体内药动学参数、临床疗效的因素[△]

李馥伶^{1,2*}, 林美钦¹, 宋洪涛¹, 周欣^{1#} (1. 南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0279-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.45

摘要 目的: 探讨影响他克莫司(FK506)体内药动学参数、临床疗效的因素, 为临床合理用药提供参考。方法: 对FK506的作用机制、基因多态性、联合用药、影响因素的研究进行归纳和总结。结果与结论: 基因多态性、联用钙拮抗药、联用中成药、机体成分参数、红细胞压积等对FK506的临床疗效均有影响。临床使用FK506时, 应关注个体的病理生理状态、遗传差异和药物相互作用, 确保FK506的合理应用。

关键词 他克莫司; 药动学; 临床疗效; 不良反应; 因素

他克莫司(Tacrolimus, FK506)是从链霉菌属中分离出的发酵产物, 属大环内酯类抗生素, 为一种钙调磷酸酶抑制剂, 作用机制与环孢素A(CsA)相似, 主要通过特异性抑制神经钙调磷酸酶活性, 阻滞T淋巴细胞激活, 生成T淋巴细胞依赖性抗体, 阻滞细胞因子转录, 呈现双重免疫抑制。FK506药效强度为CsA的10~100倍^[1]。其作为肝、肾移植的一线用药, 已在美国、日本等14个国家上市, 在心、肺、肠、骨髓等移植中有很好的疗效; 但FK506存在治疗范围窄、毒副作用多、生物利用度低等缺陷。为促进临床合理使用FK506, 本文拟对影响FK506体内药动学参数、临床疗效的因素进行归纳和总结。

1 作用机制

FK506通过肝脏和小肠黏膜的细胞色素P₄₅₀(CYP)3A同工酶CYP3A4和CYP3A5代谢, 也是P糖蛋白(P-gp)的底物。口服0.155 mg/kg后, 0.5~0.8 h达血药峰浓度(*c*_{max})0.4~5.6 ng/ml。肝移植患者持续静脉滴注0.1 mg/(kg·d), 稳态浓度为4.5~14.5 ng/ml, 生物利用度为5%~67%; 口服给药0.15 mg/kg, bid, 3 d后可达稳态浓度。药-时曲线下面积(AUC)与稳态血药谷浓度有良好的相关性, 故监测血药谷浓度即可评估患者全身的吸收状况。FK506与红细胞结合力强, 全血与血浆药物浓度的分布比为20:1, 与血浆蛋白高度结合(>98.8%)。FK506在体内广泛分布, 分布容积为0.85~1.91 L/kg, 健康受试者的全身清除率约为2.43 L/h, 成年肝移植患者为4.1 L/h, 肝移植患儿约为成年患者的2倍, 肾移植患者约为6.7 L/h。FK506半衰期长且不定, 健康受试者的半衰期约为43 h, 患儿与成年肝移植者的平均半衰期分别为12.4、11.7 h, 成年肾移植患者的平均半衰期为15.6 h。FK506主要随粪便排出, 约2%随尿液排出^[2]。

欧洲共识会议对FK506的剂量最优化规定为移植后1~3个月的药物全血浓度范围为10~15 ng/ml, 第二阶段(移植后3~12个月)为8~12 ng/ml, 之后为5~10 ng/ml^[3]。FK506血药浓度在5~20 ng/ml安全有效, >20 ng/ml则易产生剂量依

赖性的药品不良反应。

FK506主要在肝脏经CYP3A4酶代谢, 全身用药可产生肾毒性、神经毒性, 常见不良反应包括震颤、头痛、感觉异常、恶心、腹泻、高血压, 也常发生血清电解质紊乱致高钾血症, 其他不良反应包括情绪改变、肝功能异常、凝血功能异常、心电图变化、心动过速、肥厚性心肌病(儿童易发)与神经系统、消化系统、呼吸系统、内分泌系统反应^[4]。

2 基因多态性

FK506血药浓度在个体间差异较大, 主要与肝酶CYP超家族中CYP3A代谢酶和药物转运体P-gp相关。肝、小肠、结肠和胰腺的CYP3A4与小肠和胃的CYP3A5均参与FK506代谢, P-gp主要参与FK506的生物跨膜转运。

2.1 CYP3A5

CYP3A5 6869A→G是研究较广泛的一个等位基因, 通常将A规定为*1, G规定为*3, CYP3A5*1/*1即野生型纯合子(AA)型, CYP3A5*3/*3即为突变型纯合子(GG)型。CYP3A5*1/*1谷浓度明显小于*1/*3型和*3/*3型, 差异均有统计学意义(*P*<0.001); *1/*1型的剂量需求高于*1/*3型和*3/*3型, 差异均有统计学意义(*P*<0.001)^[5]。Chakkeri HA等^[6]的研究发现, 携带CYP3A5*3纯合子的肝/肾移植患者比携带其他类型等位基因患者的清除率低, 达到治疗浓度范围所需剂量也较小。Cheung CY等^[7]的研究指出, CYP3A5*3/*3-C3435T CC型较CYP3A5*3/*3-C2677T GG型的患者对FK506的有效剂量需求低。

2.2 CYP3A4

Shi Y等^[8]的研究显示, 高加索人群的CYP3A4*22基因多态性能显著影响FK506的代谢, 导致其浓度超出治疗范围。我国肝移植患者的CYP3A4*22只有CC型一种基因型, 不存在基因多态性, 故无法判断CYP3A4的单核苷酸多态性(SNP)对我国移植受者的FK506血药浓度是否有影响。

2.3 ABCB1(MDR1)

MDR1 2677T→A突变型的患者中, FK506的血药浓度比野生型个体高44.7%^[9]。MDR1 1236C→T与个体对FK506的剂量需求和浓度变化相关性仍存在争议。Cheung CY等^[7]的研究发现, MDR1 1236C→T突变型患者FK506的血药浓度比野生型的个体高44.4%。MDR1 3435 C→T的基因多态性对浓度剂量无明显影响^[5]。

△基金项目: 福建省战略性新兴产业技术应用基础研究项目(No.2013J01382)

* 硕士研究生。研究方向: 药物基因组学与临床药学。电话: 0591-22859783。E-mail: 416015110@qq.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 药物分析与临床药学。电话: 0591-22859606。E-mail: 13959188386@163.com

2.4 ABCC2(MRP2)

单倍体分析方法可将MRP2的等位基因分成H2(1249G→A)、H9(3972C→T)、H12(24C→T和3972C→T)与H1(野生型)4组,由此区分MRP2高活性组(H2/H2和H2/H12)、低活性组(H9/H9、H12/H12、H1/H9和H1/H12)和参照组(H1/H1、H2/H9和H2/H12),发现MRP2高活性组的FK506血药浓度与剂量比是低活性组和参照组的近2倍,由此可见MRP2高活性组能独立影响FK506的清除率。Ogasawara K等^[10]研究MRP2各单倍体组和CYP3A5基因多态性的联合作用,结果显示CYP3A5表达组较CYP3A5不表达组FK506血药浓度降低了69.7%,清除率升高了2倍。

3 与钙拮抗药联用

移植后高血压(PTAH)是移植患者的常见并发症,其发病率约为60%~85%。因此,PTAH患者在接受免疫抑制剂治疗的同时,还需服用降压药控制血压,以保护移植器官功能和减少心血管疾病发生,从而提高移植器官的存活率和移植受者的生存率。FK506治疗窗窄,关注钙拮抗药对FK506血药浓度的影响具有重要意义。

3.1 地尔硫草

地尔硫草为钙离子通道阻滞药,可使血管平滑肌松弛,降低血压,可抑制代谢FK506的代谢酶CYP3A4和CYP3A5的活性。Kothari J等^[11]的研究发现,地尔硫草与FK506联用时,需将FK506剂量减少66%来降低肾毒性,联用所致的药品不良反应发生率与单用FK506比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。部分国家从药效学和经济学的角度考虑,推荐地尔硫草与FK506联用作为PTAH患者的一线用药。

3.2 硝苯地平

硝苯地平具有抑制钙离子内流作用,松弛血管平滑肌,扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,提高心肌对缺血的耐受性,同时扩张周围小动脉,降低外周血管阻力,对各期高血压均有效,可在24 h内平稳降压,也是CYP3A4的底物。硝苯地平和其他钙拮抗药与FK506联用的代谢途径类似,均可达到减小FK506剂量和治疗高血压的目的^[12]。Hooper DK等^[13]的研究发现,FK506联用硝苯地平的不良反应发生率为单用FK506的2倍,为FK506联用其他抗高血压药物的3倍。FK506在CYP3A5不表达的患者体内主要通过CYP3A4代谢,易致FK506暴露量大而致肾毒性;FK506在CYP3A5表达的患者体内可能处于未达到治疗浓度的状态。因此,FK506联用硝苯地平的临床安全性应引起警惕。

3.3 维拉帕米

维拉帕米是肝/肾细胞CYP酶的抑制剂,可抑制钙离子内流降低心脏舒张期自动去极化速率,扩张外周血管,降低血压。张治国等^[14]的研究发现,维拉帕米联用FK506的患者的血药浓度较单用FK506患者平均高54.9%,差异有统计学意义($P<0.01$);术后第30、45、60天和术后1年减少服用FK506的剂量分别为27.1%、30.0%、37.5%和50%。另一组肾移植3个月单用FK506维持血药浓度较稳定的患者加用维拉帕米,5 d后血药浓度的测量值平均升高53.3%,为维持有效治疗浓度,FK506给药剂量由 (0.06 ± 0.02) mg/kg下降了 (0.02 ± 0.01) mg/kg,降幅达33.3%。结果提示,移植后服用维拉帕米能提高FK506的血药浓度,且呈渐进性作用。

4 与中成药联用

FK506在使用过程中常涉及与中成药的联用,如部分移植受者由于存在肝功能不全或术后恢复期肝功能减退,需合并

保肝的中成药如五味子;再如患者在治疗过程中可能发生病理生理改变,如腹泻需要服用盐酸小檗碱。中成药药性温和,但作用与代谢途径广泛,需关注中成药与FK506的联用对FK506的血药浓度的影响。

4.1 五味子

五味子有抗自由基的效果,能稳定肝细胞膜,抑制线粒体中转氨酶释放,进而促进肝细胞修复和再生,是常用的降酶保肝药物。五酯片的主要成分为五味子提取物,肾移植患者服用五酯片后的FK506血药谷浓度升高。Qin XL等^[15]的研究发现,FK506联用五酯片后FK506的 c_{max} 和离解常数(k_a 值)均明显升高,而在人克隆结肠腺癌细胞(caco-2)中的转运率下降,P-gp受到抑制,CL/F降低,半衰期延长,说明五酯片抑制CYP3A和P-gp而使FK506的代谢和外排作用减弱,且首关效应的降低导致FK506的暴露量增大。FK506联用五酯片能使FK506血药浓度增大,对组织中的药物浓度影响不大,不会因为组织浓度略有升高而影响机体的肝/肾功能,为临床联合用药的安全性提供了依据。五味子可作为等位基因CYP3A5*1/*1患者FK506安全有效的“节约剂”,减轻患者经济负担^[16]。

4.2 小檗碱

小檗碱是常用的治疗腹泻的药物,也是CYP3A4的抑制剂。小檗碱可升高成年肾移植患者环孢素的血药浓度,可作为环孢素的增益剂^[17]。FK506和环孢素均为CYP3A4、CYP3A5和P-gp的底物,小檗碱亦可升高FK506血药浓度。Guo Y等^[18]的研究中,1例16岁的肾病综合征患者将泼尼松龙 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 作为免疫抑制剂1个月后,加用FK506 $0.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,同时将泼尼松龙的剂量调整为 $40 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,监测FK506血药谷浓度介于 $5 \sim 15 \text{ ng/ml}$,因患者腹泻服用小檗碱 0.2 g, tid 后,FK506血药谷浓度由 8 ng/ml 上升至 22 ng/ml ,血肌酐由 $62 \mu\text{mol/L}$ 上升至 $109 \mu\text{mol/L}$,测得该患者CYP3A5的基因型为不表达型,FK506主要由CYP3A4代谢,故降低FK506剂量为 3 mg/d ,5 d后血药谷浓度降至 12 ng/ml ,血肌酐为 $84 \mu\text{mol/L}$ 。因此,FK506联用小檗碱时应注意监测血药浓度并及时调整FK506的剂量。

5 相关机体成分参数

FK506的给药剂量和调整均根据患者的体质量或者体质量指数(BMI)进行,45%的患者FK506血药浓度在靶浓度范围内, $>50\%$ 的患者的血药谷浓度高于或低于治疗范围致药品不良反应或急性免疫排斥,说明FK506血药浓度与用体质量来预测的剂量间不存在显著相关性^[19]。临床对FK506的血药浓度监测的数据分析结果发现,部分患者在移植后的不同时间发生药品不良反应或急性免疫排斥,其中肥胖患者的发生率较高。激素和钙拮抗药的使用也可使患者的代谢改变而致药品不良反应或急性免疫排斥的发生^[20]。

移植受者在移植术后早期的FK506初始剂量的确定受体成分的影响较体质量或BMI更显著,体成分的相关参数有非脂肪组织(去脂体质量)、脂肪组织(脂肪体质量)、腰围、臀围、臀肌肉围和腰臀围比等。Han SS等^[21]的研究旨在比较FK506在体成分各参数的高、低水平组间的AUC与体成分参数的相关性,发现FK506的AUC与BMI、脂肪体质量、腰围、臀围、腰臀比、臀围和臀肌肉围无相关性,差异均无统计学意义(P 值分别为 0.200 、 0.122 、 0.453 、 0.237 、 0.691 、 0.070 、 0.200);与去脂体质量比较,差异有统计学意义($P=0.015$),提示FK506的生物利用度与去脂体质量显著相关,而与以往作为给药依据的BMI无关。

Størset E等^[22]的研究显示,体质量相差4倍的患者在

FK506的剂量需求上相差2倍,而目前所采用的初始剂量计算方法会使肥胖患者处于过度治疗的风险。Rodrigo E等^[23]的研究显示,FK506的高初始血药浓度与肾毒性、移植后糖尿病(PTDM)有关,年龄较大(52 ± 13 岁)和超重(BMI(27 ± 4) kg/m^2)患者更易发生PTDM。尽管BMI是判断肥胖的关键指标,但未将去脂体质量从脂肪体质量中区分出来,去脂体质量与BMI间相关性弱,由BMI替代去脂体质量作为药物初始剂量的计算依据并不准确。免疫抑制剂的使用也会影响移植受者的体成分,因此BMI不能替代脂肪体质量或其他体成分参数。

6 红细胞压积(Hct)

FK506的生物利用度低,治疗窗窄,蛋白结合率高,入血后与红细胞大量结合,通常将Hct作为常规的全血浓度变化的预测指标。Hebert MF等^[24]的研究指出,若只根据全血浓度来调整FK506的剂量存在潜在危险,原因是红细胞对结合型FK506的浓度影响较大而与具有治疗作用的游离型的浓度无关。肾移植术完成时Hct较低,移植术后1个月患者肾功能恢复,红细胞增殖正常化,Hct也逐渐升高,FK506和红细胞结合呈浓度依赖性^[25]。Hct随着移植术后时间的推移而升高,如果为维持全血浓度而进行的剂量调整将导致游离药物浓度降低,故推荐将全血浓度标准化为Hct的45%,即FK506标准化浓度=FK506全血浓度 $\times 45\% / \text{Hct}$,使Hct的监测结果能够近似反应游离药物的浓度^[22,26]。Hct在移植术后的变化是导致全血药浓度改变的关键因素之一,应引起足够重视。

7 其他因素

7.1 性别

周金生等^[27]的研究发现,CYP酶系的表达在性别上存在明显差异,女性的表达大于男性,男性患者使用FK506时更易出现药品不良反应,首次给予FK506后女性患者的AUC值明显低于男性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。一项包括18例男性和12例女性肾移植患者的FK506血药浓度的研究测得,女性患者AUC_{0-12h}为 $58.2 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$,低于男性患者 $94.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ^[28]。Wolbold R等^[29]的研究显示,女性患者的CYP3A4表达量是男性患者的2倍。

7.2 年龄

新生儿体内CYP3A4水平低,出生后CYP3A4的表达迅速增加,在1岁时为成人CYP3A4水平的1.2倍,而后随年龄增长又逐渐回落;CYP3A5的表达在幼儿体内也明显高于成人,儿童的年龄与FK506的清除速率呈负相关趋势^[30]。

7.3 丙肝合并移植

移植患有丙肝的肝移植受者主要面临丙型肝炎病毒对受体肝脏的复染。丙肝的标准治疗方案 α -干扰素联合利巴韦林在大部分的丙肝患者中获得了实质性的成功,治愈率约为50%。然而,肝移植受者丙肝复发的实质治疗有效率却降低,仅为20%。Pan Q等^[31]的研究认为,没有证据显示FK506妨碍 α -干扰素诱导的基因表达和 α -干扰素介导的抗病毒活性的效应,打破了FK506在移植术后抗病毒治疗中的争议。因此,FK506仍是临床肝移植患者和丙肝感染的肝移植患者的首选免疫抑制剂。

8 结语

器官移植是临床治疗严重实质器官功能衰竭所采用的医疗手段,FK506作为免疫抑制剂在避免移植术后的机体排斥反应方面发挥着重要作用,基因多态性、联用钙拮抗药、联用中成药、机体成分参数、Hct等对FK506的临床疗效均有影响,但各影响因素对FK506在不同移植患者、不同时期的血药浓度

和给药剂量调整方面的临床指导作用仍需研究和探索,当与其他药物存在相互作用时如何应用FK506来提高疗效、避免潜在的毒副作用仍需进一步讨论。临床使用FK506时,应关注个体的病理生理状态、遗传差异和药物相互作用,确保FK506的合理应用。

参考文献

- [1] 丁春雷,刘丽宏,马萍,等.他克莫司治疗药物监测研究进展[J].中国药房,2008,19(20):1580.
- [2] 高淑杰,孙姝,高珊珊.他克莫司的临床应用评价[J].世界最新医学信息文摘:电子版,2014,14(21):114.
- [3] Wallemacq P, Armstrong P, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European Consensus Conference[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(2): 139.
- [4] 张世俊,邓龙华,赵文丽.他克莫司的临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(4):292.
- [5] Provenzani A, Notarbartolo M, Labbozzetta M, et al. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and other factors on tacrolimus dosing in Caucasian liver and kidney transplant patients[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(6): 1093.
- [6] Chakkeria HA, Chang YH, Bodner JK, et al. Genetic differences in Native Americans and tacrolimus dosing after kidney transplantation[J]. *Transpl P*, 2013, 45(1): 137.
- [7] Cheung CY, Buijsch RAM, Ming WK, et al. Influence of different allelic variants of the CYP3A and ABCB1 genes on the tacrolimus pharmacokinetic profile of Chinese renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(4): 563.
- [8] Shi Y, Li Y, Tang J, et al. Influence of CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and early renal dysfunction in liver transplant recipients[J]. *Gene*, 2013, 512(2): 226.
- [9] Mendes J, Martinho A, Simoes O, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A5 and MDR1 genes and their correlations with plasma levels of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. *Transpl P*, 2009, 41(3): 840.
- [10] Ogasawara K, Chitnis SD, Gohh RY, et al. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2) haplotypes significantly affect the pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokin*, 2013, 52(9): 751.
- [11] Kothari J, Nash M, Zaltzman J, et al. Diltiazem use in tacrolimus treated renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2004, 29(5): 425.
- [12] 周亚男,杨梦,左笑丛.钙拮抗剂与他克莫司的药物相互作用[J].中国药理学杂志,2013,48(2):81.
- [13] Hooper DK, Carle AC, Schuchter J, et al. Interaction between tacrolimus and intravenous nicardipine in the treatment of post-kidney transplant hypertension at pediatric hospitals[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(1): 88.
- [14] 张治国,闫天中.钙通道阻滞药对他克莫司血浓度的影响及临床意义[J].中华器官移植杂志,2002,23(2):109.
- [15] Qin XL, Bi HC, Wang XD, et al. Mechanistic understanding

治疗巨细胞病毒感染的药物研究进展

尹晶*,胡坚[#](天津市儿童医院,天津 300134)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0282-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.47

摘要 目的:为治疗巨细胞病毒(CMV)感染提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对治疗CMV感染的药物研究信息进行归纳和总结。结果与结论:治疗CMV感染的新药包括马立巴韦、Cyclopropavir、Letermovir、Brincidofovir、来氟米特、青蒿素衍生物等。前期临床观察显示,上述药物能够预防和治疗移植患者CMV感染、对多重耐药CMV有效,且毒副作用小、耐受性好、给药方便,但部分临床观察效果不佳,可能与给药剂量有关,关于CMV感染药物的最佳有效剂量的相关研究正在进行。治疗CMV感染新药的出現给临床治疗带来希望。

关键词 巨细胞病毒;马立巴韦;Cyclopropavir; Letermovir; Brincidofovir; 来氟米特;青蒿素

巨细胞病毒(CMV)感染是由CMV引起的先天性和后天性感染,感染CMV后的临床表现和转归与个体的免疫功能状态密切相关,免疫功能缺陷者因输血或器官移植等感染CMV或CMV再活化后,可表现为单个或多个脏器受累。CMV感染已成为影响移植存活和患者预后的重要因素之一,有效预防

和治疗CMV感染是确保器官移植成功的关键。目前,临床应用的抗病毒药物主要为靶向病毒DNA聚合酶,其毒副作用较大,且近年来耐药CMV感染增多,为临床治疗带来困难。笔者查阅近年来国内外相关文献,对CMV感染的治疗新药马立巴韦(Maribavir)、Cyclopropavir(CPV)、Letermovir(AIC246)、

- ing of the different effects of Wuzhi tablet on the absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of tacrolimus (FK506)[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 27(1): 114.
- [16] 李嘉丽,王雪丁,王长希,等. CYP3A5*3基因型联合五酯片干预他克莫司用药的前瞻性研究[C]//第十二次全国临床药理学学术会议会议论文集. 武汉:中国临床药理学学会, 2010:286.
- [17] Hou Q, Han W, Fu X. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and berberine in a child with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(10):1 861.
- [18] Guo Y, Chen Y, Tan Z, et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P₄₅₀ in humans[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(2):213.
- [19] Fredj NB, Chaabane A, Chadly Z, et al. Tacrolimus therapeutic drug monitoring in Tunisian renal transplant recipients: effect of post-transplantation period[J]. *Transpl Immunol*, 2013, 28(4):198.
- [20] Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5):671.
- [21] Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants[J]. *Kidney Res Clin Prac*, 2012, 31(3): 157.
- [22] Størset E, Holford N, Midtvedt K, et al. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(1):65.
- [23] Rodrigo E, de Cos MA, Sanchez B, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients[J]. *Transpl P*, 2005, 37(3):1 453.
- [24] Hebert MF, Zheng S, Hays K, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum[J]. *Transpl*, 2013, 95(7):908.
- [25] 张关敏,李良,陈文倩,等. 他克莫司在中国肾移植患者中的群体药动力学研究[J]. *药学学报*, 2008, 43(7): 695.
- [26] O'Seaghda CM, McQuillan R, Moran AM, et al. Higher tacrolimus trough levels on days 2-5 post-renal transplant are associated with reduced rates of acute rejection[J]. *Clin Transpl*, 2009, 23(4):462.
- [27] 周金生,冯少青,陈元俊. 初步探讨他克莫司对肝移植受者的治疗窗浓度及其与年龄、性别的关系[J]. *药学与临床研究*, 2008, 16(2):137.
- [28] Velicković-Radovanović R, Mikov M, Paunović G, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients [J]. *Gen Med*, 2011, 8(1):23.
- [29] Wolbold R, Klein K, Burk O, et al. Sex a major determinant of CYP3A4 expression in human liver[J]. *Hepatology*, 2003, 38(4):978.
- [30] Wrighton SA, Brian WR, Sari MA, et al. Studies on the expression and metabolic capabilities of human liver cytochrome P4503A5 (HLp3) [J]. *Mol Pharmacol*, 1990, 38(2):207.
- [31] Pan Q, Metselaar HJ, de Ruiter P, et al. Calcineurin inhibitor tacrolimus does not interfere with the suppression of hepatitis C virus infection by interferon-alpha[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(4):520.

* 主治医师,硕士。研究方向:儿科学。电话:022-58914903。E-mail:yinjingemail@163.com

[#]通信作者:主任医师,硕士。研究方向:儿科学。电话:022-58914903。E-mail:h1957_7591@126.com

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-03-18)
(编辑:陶婷婷)