

104例不同民族肾病综合征患者他克莫司血药浓度的影响因素分析^Δ

朱丽丽^{1,2*}, 王轶睿², 韩 罡³, 陈渤松², 袁 圆², 陈国儒^{1,2}, 古丽米热·阿不都热依木², 赵 军^{2#}(1.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054; 3.乌鲁木齐市米东区人民医院药剂科, 乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R969.1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2110-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.18

摘要 目的:探究不同民族肾病综合征(NS)患者中他克莫司(TAC)血药浓度的影响因素。方法:采用回顾性研究方法,收集2017年12月—2018年11月在新疆医科大学第一附属医院确诊为NS并符合纳入/排除标准的104例患者的临床信息,包括性别、年龄、民族、身高、体质量、实验室相关检测、合并用药及TAC给药剂量等,通过SPSS 22.0软件分析TAC血药浓度的影响因素,以及合用五酯胶囊对TAC稳态血药谷浓度($c_{\text{min}}^{\text{ss}}$)和剂量的影响。结果:104例患者,共计394例次TAC血药浓度监测。以TAC标准化血药浓度为终点指标,汉族患者显著低于维吾尔族和哈萨克族患者($P=0.003$);合用五酯胶囊患者高于不合用患者($P=0.056$);合用钙离子拮抗药患者显著高于不合用患者($P=0.01$),合用质子泵抑制剂患者显著低于不合用患者($P=0.01$);红细胞比容正常患者显著低于异常患者($P=0.001$),尿素氮正常患者显著低于异常患者($P<0.001$)。合用五酯胶囊患者的TAC剂量显著低于不合用患者($P=0.001$),二者TAC的 $c_{\text{min}}^{\text{ss}}$ 无明显差异($P=0.29$)。结论:对于NS患者,在使用TAC时应考虑民族、钙离子拮抗药、质子泵抑制剂、红细胞比容、尿素氮及五酯胶囊对TAC血药浓度的影响。

关键词 肾病综合征;他克莫司;民族;血药浓度;影响因素

- Anesthesiol*, 2012, 28(12):29-37.
- [10] VAN SAET A, DE WILDT SN, KNIBBE CA, et al. The effect of adult and pediatric cardiopulmonary bypass on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(4):297-318.
- [11] CLIPSTONE NA, CRABTREE GR. Calcineurin is a key signaling enzyme in T lymphocyte activation and the target of the immunosuppressive drugs cyclosporin A and FK506[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 30(696):20-30.
- [12] YOSHIMURA N, MATSUI S, HAMASHIMA T, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK506, on human lymphocyte responses in vitro. I. Inhibition of expression of alloantigen-activated suppressor cells, as well as induction of alloreactivity[J]. *Transplantation*, 1989, 47(2):351-356.
- [13] YOSHIMURA N, MATSUI S, HAMASHIMA T, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK506, on human lymphocyte responses in vitro. II. Inhibition of the production of IL-2 and gamma-IFN, but not B cell-stimulating factor 2[J]. *Transplantation*, 1989, 47(2):356-359.
- [14] DUMONT FJ. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function[J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7):731-748.
- [15] TEXTOR SC, WIESNER R, WILSON DJ, et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1993, 55(6):1332-1339.
- [16] PARADELA DE LA MORENA M, DE LA TORRE BRAVOS M, PRADO RF, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8):3217-3219.
- [17] BITTERSÖHL H, SCHNIEDEWIND B, CHRISTIANS U, et al. A simple and highly sensitive on-line column extraction liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of protein-unbound tacrolimus in human plasma samples[J]. *J Chromatogr A*, 2018. DOI:10.1016/j.chroma.2018.03.010.
- [18] STIENSTRA NA, SIKMA MA, VAN DAPPEREN AL, et al. Development of a simple and rapid method to measure the free fraction of tacrolimus in plasma using ultrafiltration and LC-MS/MS[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(6):722-727.
- [19] ROMANO P, LUZ FERNANDES M, EBNER P, et al. UPLC-MS/MS assay validation for tacrolimus quantitative determination in peripheral blood T CD4⁺ and B CD19⁺ lymphocytes[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 15(152):306-314.

Δ 基金项目:国家重点研发计划课题(No.2017YFC0910001)

* 硕士研究生。研究方向:药动学。E-mail:1820511660@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床精准用药。E-mail:1183888385@qq.com

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-05-16)

(编辑:林 静)

Analysis of Influential Factors of Tacrolimus Blood Concentration in 104 Patients with Nephrotic Syndrome of Different Nationalities

ZHU Lili^{1,2}, WANG Yirui², HAN Gang³, CHEN Bosong², YUAN Yuan², CHEN Guoru^{1,2}, Gulimire·Abudureyimu², ZHAO Jun² (1.College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3.Dept. of Pharmacy, Urumqi Midong District People's Hospital, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the influential factors of tacrolimus (TAC) blood concentration in patients with nephrotic syndrome (NS) of different nationalities. **METHODS:** In retrospective study, clinical information of 104 patients who diagnosed as NS and met inclusion/exclusion criteria were collected from the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University during Dec. 2017 and Nov. 2018, including gender, age, ethnicity, height, body weight, laboratory test items, combined drug use and TAC dosage. Influential factors for TAC blood concentration were analyzed by SPSS 22.0 software, and effects of combined use of Wuzhi capsule on steady-state blood trough concentration (c_{\min}^{ss}) and dose of TAC were also analyzed. **RESULTS:** Among 104 patients, totally TAC blood concentration of 394 case times were monitored; using TAC standardized blood concentration as endpoint, Han nationality group was significantly lower than Uygur and Kazak nationality group ($P=0.003$); patients receiving combined use of Wuzhi capsule were significantly higher than those without combined use of Wuzhi capsule ($P=0.056$); the patients with combined use of calcium antagonists was significantly higher than the patients without calcium antagonists ($P=0.01$); the patients with combined use of proton pump inhibitors were significantly lower than those without combined proton pump inhibitors ($P=0.01$); patients with normal hematocrit were significantly lower than those with abnormal hematocrit ($P=0.001$); patients with normal urea nitrogen were significantly lower than those with abnormal urea nitrogen ($P<0.001$). The dose of TAC in patients receiving combined Wuzhi capsule were significantly lower than those without combined use of Wuzhi capsule ($P=0.001$), there was no significant difference in c_{\min}^{ss} of TAC between them ($P=0.29$). **CONCLUSIONS:** For NS patients, the effects of ethnicity, calcium antagonists, proton pump inhibitors, hematocrit, urea nitrogen and Wuzhi capsules on TAC blood concentration should be considered when TAC is used.

KEYWORDS Nephrotic syndrome; Tacrolimus; Nationality; Blood concentration; Influential factors

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是慢性肾病临床诊断的常见类型,占肾活检病例的40%左右^[1],以大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症为主要临床特征,并具有病程长、预后差、易复发等缺点。他克莫司(Tacrolimus, TAC)是NS的常用药物,是一种新型免疫抑制剂,其免疫抑制活性是环孢素A的10~100倍,可大大降低临床使用剂量,同时不会引起多毛症和严重的肝肾毒性反应^[2]。但TAC个体差异大、治疗窗较窄,需要进行治疗药物监测,监控药物的血药浓度在正常范围以保证药物疗效并避免不良反应。根据指南,NS患者TAC初始推荐剂量为每日0.05~0.1 mg/kg,有效血药浓度范围为5~10 ng/mL^[3]。已证实的TAC药动力学影响因素有遗传因素^[4-6]、病理生理因素(年龄^[7-10]、性别^[7-11]、红细胞比容^[7]等)、合并用药^[7,12]和食物^[7,13]等。有关NS的研究证明了患者年龄、性别和合用五酯胶囊对TAC血药浓度的影响,但就民族因素尚未研究^[8-11]。为促进TAC的个体化用药,避免其不良反应的发生,也考虑到儿童患者还处于生长发育期,与成人相比,儿童的胃肠功能、肝脏功能、基因表达水平等都存在很大差异,所以本课题研究了不同民族NS成人患者中TAC血药浓度的影响因素,以期能为TAC的合理使用提供参考。

1 资料来源

1.1 研究人群及纳入与排除标准

回顾性收集2017年12月—2018年11月在新疆医科大学第一附属医院确诊为NS的不同民族成年患者104名,共计394例次TAC血药浓度监测数据,均为稳态血药谷浓度(c_{\min}^{ss})。

1.1.1 纳入标准 ①NS患者;②成人(≥ 18 岁)。

1.1.2 排除标准 ①血药浓度监测期间的临床资料严重缺失的患者;②合并有严重的感染、贫血和移植的患者;③恶性肿瘤患者。

1.2 信息收集

收集患者信息并录入到Microsoft Excel表中,包括:民族、性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、实验室相关检测、合并用药信息、TAC给药剂量及对应的 c_{\min}^{ss} 。

2 方法与结果

2.1 统计学方法

通过SPSS 22.0软件,采用单因素分析方法进行数据处理。计量资料符合正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布的资料以中位数 \pm 四分位数($M \pm Q$)表示,组间比较用非参数法进行检验,筛选 $P<0.05$ 的显著因素。

2.2 一般资料

共纳入104名患者,394例次 c_{\min}^{ss} , c_{\min}^{ss} 的平均值为(5.4 ± 2.6) ng/mL。依据指南中NS患者TAC正常血药

浓度范围为5~10 ng/mL^[3],故本研究将入选患者按 c_{\min}^{ss} 数据分为5~10 ng/mL、<5 ng/mL和>10 ng/mL 3类进行分析;依据2004年世界卫生组织(WHO)对人类年龄划分提出的标准,将患者分为18~44岁、45~59岁和>59岁3类进行分析。患者一般资料见表1。

表1 患者一般资料

Tab 1 General information of the patients

项目	n	结果
性别,例数(占比,%)	104	
男性		61(58.7)
女性		43(41.3)
年龄(M±Q),岁(范围)	104	43±24(18~83)
18~44岁,例数(占比,%)		55(52.9)
45~59岁,例数(占比,%)		35(33.7)
>59岁,例数(占比,%)		14(13.5)
民族,例数(占比,%)	104	
汉族		61(58.7)
维吾尔族和哈萨克族		36(34.6)
其他		7(6.7)
身高($\bar{x}\pm s$),cm(范围)	104	167±8(150~185)
体质量($\bar{x}\pm s$),kg(范围)	104	70±13(40~105)
BMI($\bar{x}\pm s$),kg/m ² (范围)	104	24.0±4.4(14~39)
<18.5,例数(占比,%)		7(6.7)
18.5~24.9,例数(占比,%)		46(44.2)
≥25,例数(占比,%)		51(49.0)
TAC剂量(M±Q),mg/kg(范围)	104	0.04±0.02(0.01~0.08)
TAC标准化血药浓度(M±Q),mg/mL(范围)	104	145±82(28~750)
TAC c_{\min}^{ss} (M±Q),ng/mL(范围)	394	5.4±2.6(1.6~16.5)
<5 ng/mL,例次(占比,%)		201(51.0)
5~10 ng/mL,例次(占比,%)		168(42.6)
>10 ng/mL,例次(占比,%)		25(6.4)

2.3 TAC血药浓度的影响因素

考察到TAC剂量和体质量的影响,本研究以TAC标准化血药浓度进行分析,标准化血药浓度(mg/mL)= c_{\min}^{ss} (ng/mL)/剂量(mg/kg),即单位体质量剂量下的稳态血药谷浓度。

2.3.1 患者民族、生理信息 经分析,患者民族与其TAC标准化血药浓度存在显著相关性($P=0.009$),其中汉族患者与维吾尔族和哈萨克族患者之间的TAC标准化血药浓度存在显著差异($P=0.003$),服用相同剂量的TAC,汉族患者TAC标准化血药浓度低于维吾尔族和哈萨克族患者。患者的性别、年龄、BMI与TAC标准化血药浓度均不存在相关性(P 均>0.05)。患者生理信息与其TAC标准化血药浓度的相关性分析结果见表2。

2.3.2 合并用药 经分析,患者合用钙离子拮抗药和质子泵抑制剂与其TAC标准化血药浓度存在显著相关性(P 均=0.01),合用钙离子拮抗药患者的TAC标准化血药浓度显著高于不合用患者,合用质子泵抑制剂患者的TAC标准化血药浓度显著低于不合用患者。患者合用五酯胶囊、复方 α -酮酸片、百令胶囊、骨化三醇胶囊等与其TAC标准化血药浓度均不存在相关性(P 均>0.05)。患者合并用药与其TAC标准化血药浓度的相关性分析结果见表3。

表2 患者生理信息与其TAC标准化血药浓度的相关性分析结果($n=104$)

Tab 2 Relationship analysis results of patient's physiological information with TAC standardized blood concentration($n=104$)

因素	标准化血药浓度(M±Q),mg/mL	Z/H	P
民族		$H=9.45$	0.009
汉族	126±73	$Z=-3.01^*$	0.003
维吾尔族和哈萨克族	184±89		
其他	125±16		
性别		$Z=-1.46$	0.15
男性	133±86		
女性	118±78		
年龄		$H=1.09$	0.58
18~44岁	125±70		
45~59岁	126±108		
>59岁	124±98		
BMI		$H=5.19$	0.07
<18.5	103±36		
18.5~24.9	117±66		
≥25	150±103		

注: *表示汉族与维吾尔族和哈萨克族比较

Note: * Han nationality versus Uygur and Kazak nationality

表3 患者合并用药与其TAC标准化血药浓度的相关性分析结果

Tab 3 Relationship analysis results of combined drug use with TAC standardized blood concentration

因素	例次(占比,%)	标准化血药浓度(M±Q),mg/mL	Z	P
五酯胶囊			-1.88	0.056
合用	37(9.4)	141±161		
不合用	357(90.6)	121±95		
复方 α -酮酸片			-1.48	0.14
合用	240(60.9)	129±100		
不合用	154(39.1)	112±84		
百令胶囊			-0.26	0.78
合用	218(55.3)	121±95		
不合用	176(44.7)	127±105		
骨化三醇胶囊			-1.39	0.16
合用	311(78.9)	122±100		
不合用	83(21.1)	129±90		
阿托伐他汀钙片			0.23	0.82
合用	237(60.2)	122±104		
不合用	157(39.8)	124±94		
钙离子拮抗药			-2.57	0.01
合用	99(25.1)	133±143		
不合用	295(74.9)	119±92		
质子泵抑制剂			-2.56	0.01
合用	132(33.5)	109±79		
不合用	262(66.5)	129±100		
其他			-1.79	0.07
合用	329(83.5)	126±98		
不合用	65(16.5)	108±102		

2.3.3 实验室检查项目 经分析,患者的红细胞比容和尿素氮与其TAC标准化血药浓度存在显著相关性($P=0.001$; $P<0.001$),红细胞比容和尿素氮正常患者的TAC标准化血药浓度显著低于对应项目检查异常患者。患

者的红细胞总数、血红蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、血肌酐、尿酸项目检查情况与其TAC标准化血药浓度均不存在相关性(P 均 >0.05)。患者实验室检查项目与其TAC标准化血药浓度的相关性分析结果见表4。

表4 患者实验室检查项目与其TAC标准化血药浓度的相关性分析结果

Tab 4 Relationship analysis results of laboratory items with TAC standardized blood concentration

因素	例次(占比,%)	标准化血药浓度(M±Q),mg/mL	Z	P
红细胞总数			-0.62	0.54
正常	174(44.2)	125±96		
异常	97(24.6)	125±97		
血红蛋白			-1.78	0.08
正常	167(42.4)	122±86		
异常	104(26.4)	129±104		
红细胞比容			-3.20	0.001
正常	169(42.9)	115±87		
异常	102(25.9)	170±144		
丙氨酸转氨酶			-1.19	0.24
正常	265(67.3)	126±101		
异常	51(12.9)	105±95		
天冬氨酸转氨酶			-1.82	0.07
正常	280(71.1)	128±102		
异常	36(9.1)	108±81		
碱性磷酸酶			-0.60	0.55
正常	233(59.1)	124±106		
异常	82(20.8)	122±80		
谷氨酰转肽酶			-0.67	0.50
正常	219(55.6)	118±98		
异常	97(24.6)	130±97		
尿素氮			-3.65	<0.001
正常	237(60.2)	113±75		
异常	92(23.4)	168±111		
血肌酐			0.18	0.86
正常	244(61.9)	122±97		
异常	85(21.6)	128±112		
尿酸			-0.92	0.36
正常	131(33.2)	122±68		
异常	198(50.3)	128±110		

2.4 合用五酯胶囊对TAC的 c_{\min}^{ss} 和剂量的影响

由表3显示,患者合用五酯胶囊与其TAC标准化血药浓度不存在相关($P=0.056$),此 P 值较接近显著性水平0.05,为避免分析错误,本研究又进一步分析了五酯胶囊与TAC的 c_{\min}^{ss} 、剂量之间的关系。结果显示,合用五酯胶囊患者的TAC剂量显著低于不合用患者($P=0.001$),二者TAC的 c_{\min}^{ss} 无明显差异($P=0.29$)。合用五酯胶囊对TAC的 c_{\min}^{ss} 和剂量的影响结果见表5。

3 讨论

根据表1显示,本研究纳入分析的 c_{\min}^{ss} 中 <5 ng/mL的患者占51.0%,其原因可能与TAC个体差异大和治疗窗较窄的特点有关,在多篇相关NS的TAC血药浓度报道中,低范围患者均多于正常范围的患者^[8-11],说明此现

表5 合用五酯胶囊对TAC的 c_{\min}^{ss} 和剂量的影响

Tab 5 Effects of combined use of Wuzhi capsules on c_{\min}^{ss} and dosage of TAC

五酯胶囊	例次(占比,%)	c_{\min}^{ss} (M±Q),ng/mL	剂量(M±Q),mg/kg
合用	37(9.4)	4.4±2.73	0.03±0.02
不合用	357(90.6)	4.7±3.12	0.04±0.02
Z		-1.06	-3.362
P		0.29	0.001

象普遍存在,提示应加强对患者服药的依从性教育和治疗药物监测。单因素分析中考虑到患者的生理信息对于每位患者而言是不变的,故生理信息单因素分析按总人数104例进行分析,而实验室检验和合并用药与血药浓度是一一对应的,所以按照纳入的 c_{\min}^{ss} 总测定次数共394例次进行分析。

表2中结果表明,民族是 c_{\min}^{ss} 的显著影响因素。肝药酶细胞色素P₄₅₀(CYP)3A5是TAC在体内过程中的主要代谢酶,具有单核苷酸多态性,在不同个体和种族之间的表达具有较大差异^[4]。CYP3A5*3(6986A>G)等位基因的突变会使mRNA剪切位点发生改变,导致其蛋白表达受阻,从而降低酶活性,减慢TAC代谢速率影响 c_{\min}^{ss} 。Li D等^[5]研究发现CYP3A5*3等位基因突变频率在中国汉族、维吾尔族、哈萨克族和高加索人群中分别为72.17%、84.18%、86.16%和91.17%。综上,民族差异对 c_{\min}^{ss} 的影响作用可能与CYP3A5在不同民族间的不同突变频率有关。

在一项与本研究年龄分段类似的研究中,张阳等^[14]将41例肝移植患者按年龄14~45岁、45~60岁和 >60 岁分为3组进行分析发现,3组之间TAC血药浓度有显著差异,60岁以上患者血药浓度高于45~60岁和14~45岁患者。肾病综合征相关研究表明年龄对儿童和成人患者的 c_{\min}^{ss} 均有影响^[8-10],但本研究结果显示年龄无影响作用,可能与纳入的患者年龄分布不均有关,本研究纳入患者大部分属于青年人,老年人仅有14例,最高是83岁,此外可能还与老年人复杂的合并基础疾病和合并用药有关。在性别分析中,男性患者TAC的标准化血药浓度比女性患者高,结果与文献^[8-11]报道一致,但在本结果中,二者的差异不具有统计学意义,可能与本研究以标准化血药浓度为结局变量与文献报道中分析方法不同有关。

由于TAC和质子泵抑制剂都经CYP3A4酶代谢,所以二者联用可发生竞争性抑制作用,引起TAC的血药浓度升高。但又有研究显示,合用兰索拉唑的患者TAC的 c_{\min}^{ss} 显著升高,而合用雷贝拉唑的患者TAC的 c_{\min}^{ss} 无明显变化^[15];泮托拉唑在肾移植患者中有升高TAC的 c_{\min}^{ss} 的作用^[16],以上研究表明不同的质子泵抑制剂对TAC的血药浓度影响不一致,这可能与CYP3A4酶是质子泵抑制剂的次要代谢途径有关。质子泵抑制剂中雷贝拉唑很少

经CYP3A4酶代谢,所以没有引起TAC血药浓度明显升高的作用。

表4结果显示,红细胞比容对TAC标准化血药浓度有显著影响,提示服用TAC需要密切观察患者红细胞比容。已有研究表明,肝肾移植患者吸收TAC进入血液后大部分与红细胞结合,其全血与血浆药物浓度比为15:1~35:1,当红细胞比容低的时候,TAC与血细胞结合率降低,从而TAC的游离浓度升高^[17-19]。

肝是TAC的主要代谢器官,TAC代谢后主要通过胆汁和粪便排泄,约2.4%经肾排泄,由此可见肝功能可能会影响TAC的血药浓度。张瑞麟等^[20]研究发现,在68名肾移植患者中, c_{ss} 与总胆红素呈显著正相关;邓维等^[21]在一项肝移植早期试验中发现总胆红素升高时与TAC体内滞留时间延长相关;以上研究均证明肝指标中总胆红素对TAC的血药浓度有影响。本研究进一步证明了肾指标中尿素氮对TAC的血药浓度也有影响。至于其他肝肾指标对TAC的血药浓度有无影响,有待进一步研究。

本研究为回顾性单因素研究,由于是回顾性收集资料,所以存在信息缺失的情况,同时受到纳入的病例数的限制和各因素潜在交互作用的影响,最终筛选出的显著因素存在一定偏差。除此外,TAC血药浓度还可受食物和环境的作用,但是本研究都未能纳入考察也未控制,所以还需要进行更多因素、更大样本的多因素设计以深入地研究。

综上,TAC血药浓度的影响因素有民族、钙离子拮抗药、质子泵抑制剂、五酯胶囊、红细胞比容和尿素氮,因此在为患者制订TAC个体化给药方案时应综合考虑以上因素的作用。

参考文献

- [1] 何娅妮,张炜炜.肾病综合征的流行病学现状[J].中华肾病研究电子杂志,2017,6(4):149-153.
- [2] HENRY ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles[J]. *Clinical Transplantation*, 1999, 13(3):209-220.
- [3] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组.中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J].中华肾脏病杂志,2014,30(6):467-474.
- [4] KUEHL P. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4):383-391.
- [5] LI D, ZHANG GL, LOU YQ, et al. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 and MDR1 haplotype in mainland Chinese Han, Uygur and Kazakh ethnic groups[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(1):89-95.
- [6] 蔡宜朋,陈泉金,谢培华,等.影响他克莫司血药浓度的基因多态性的研究进展[J].中国药房,2016,27(26):3741-3744.
- [7] 周永恒,石磊,唐镜波.影响他克莫司血药浓度的因素[J].中国药房,2005,16(24):1909-1911.
- [8] 何艳玲,莫小兰,吴端仪.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.
- [9] 王映俊,许静,景霞,等.难治性肾病综合征患儿他克莫司血药浓度监测回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(6):612-615.
- [10] 宋艳,成璐,贾森鑫.肾病综合征患者他克莫司血药浓度监测的回顾性分析与评价[J].中国医院药学杂志,2017,37(7):654-658.
- [11] 朱旭,路童.肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(18):1810-1812.
- [12] 普文申,陶冶.他克莫司、环孢素与三唑类抗真菌药的代谢及药物相互作用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(1):63-67.
- [13] 袁梅,张弋.中药、中药成分与常见食物对他克莫司血药浓度的影响[J].药品评价,2013,10(16):20-24.
- [14] 张阳,宋沧桑,李兴德.他克莫司对肝移植患者血药浓度影响的分析[J].中国药物评价,2014,31(5):277-280.
- [15] ISODA K, TAKEUCHI T, KOTANI T, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases[J]. *Internal Med*, 2014, 53(13):1413-1418.
- [16] 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):13-22.
- [17] 马椿乔.肝移植受者红细胞压积对他克莫司血药浓度影响[D].泰安:泰山医学院,2014.
- [18] 孙艺哲,张平安.肾移植患者他克莫司血药谷浓度与肝肾功能及血常规指标的关系[J].贵州医药,2019,43(1):83-86.
- [19] 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):65-77.
- [20] 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.
- [21] 邓维,刘蕾,薛峰.肝移植早期他克莫司的药动学特征及干扰因素分析[J].中华器官移植杂志,2011,32(12):730-734.

(收稿日期:2019-04-01 修回日期:2019-06-17)

(编辑:邹丽娟)