

环孢素 A 的药动学及其影响因素研究进展

廖秀娟^{1*}, 韦柳萍^{2#}(1.重庆医科大学药学院,重庆 400016;2.重庆医科大学附属儿童医院药学部,重庆 400014)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0558-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.40

摘要 目的:对不同人群环孢素 A(CSA)的药动学及其主要影响因素进行综述,为临床实施 CSA 个体化用药方案提供参考。方法:以“Cyclosporine”“Pharmacokinetic”“Interaction”“环孢素 A”“临床应用”等组合作为关键词,查阅 1985—2014 年 PubMed、中国医院知识总库等数据库中环孢素的药动学及相关影响因素的文献,并据此进行归纳和总结。结果:共查询到文献 1 146 条,其中有效文献 31 条。结果表明,不同年龄、种族、性别、遗传基因型和处于不同机体状态的人群,CSA 在其体内的血药浓度、清除率(CL)等药动学参数存在显著差异。胆囊切除、肝硬化、肥胖手术等病理状态和细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A4 酶抑制剂、P 糖蛋白底物抑制剂联用时,均可升高 CSA 的血药浓度;促胃肠动力药、CYP3A4 酶诱导剂、P 糖蛋白底物诱导剂等联用时,可明显降低 CSA 的血药浓度。结论:CSA 的药动学受多种因素影响。在未来的临床工作中,除了应加大 CSA 的血药浓度监测,还需开展相关基因型多态性的检测技术,以便及时调整 CSA 的给药剂量,促进临床个体化与合理用药。

关键词 环孢素 A;药动学;影响因素

环孢素 A(CSA)是一种真菌源性、含 11 个氨基酸的多肽类物质;其通过抑制神经钙蛋白,作用于 T 细胞活化过程中信号的转导,从而抑制 T 细胞增长与分化^[1],达到免疫抑制作用。自 1972 年发现 CSA 有免疫抑制作用以来,已被广泛应用于临床治疗器官移植、肾病综合征、红细胞再生障碍性贫血^[2]、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、血吸虫等疾病。其不良反应以肾毒性为主,发生率高达 70%~100%^[3]。由于 CSA 治疗窗窄、个体差异大,引起了学者们对其药动学的关注,并进一步深入到分子药理学、遗传药理学等研究领域。年龄、种族、性别、遗传基因型、机体状态、药物相互作用等多种因素均可引起 CSA 的药动学改变,使其血药浓度过高而导致发生不良反应,或者血药浓度过低引起治疗失败。故本文以“Cyclosporine”“Pharmacokinetic”“Interaction”“环孢素 A”“临床应用”等组合作为关键词,查阅 1985—2014 年 PubMed、中国医院知识总库等数据库中 CSA 的药动学及相关影响因素的文献,对 CSA 的药动学及其影响因素进行综述。结果共查询到文献 1 146 条,其中有效文献 31 条,现报道如下。

1 CSA 的药动学

1.1 一般人群

CSA 既可口服也可静脉给药,口服受多个因素影响,包括药物剂型、机体状态、遗传等;在人体内呈非线性吸收,个体差异较大,其生物利用度为 20%~50%,1~2 h 达药峰浓度(c_{max})。全血中 50%~60% 的 CSA 分布于红细胞,4%~9% 分布于淋巴细胞,主要是由于这些细胞中含亲环蛋白。此外,CSA 还易分布于含脂肪和蛋白较多的组织、脏器,约 30% 与血浆中蛋白结合,其中蛋白绝大多数是脂蛋白。CSA 经肝脏细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A 代谢,消除半衰期($t_{1/2}$)为 10~30 h,可产生 30 多种代谢产物;代谢物活性较弱,主要经胆汁排泄,约 0.1% 以药物原型经尿排出^[1]。

* 本科生。研究方向:临床药学。电话:023-62258096。E-mail: cqlixiaojuan@163.com

通信作者:博士。研究方向:药理学。E-mail: weiliping40705@163.com

1.2 孕产妇

到目前为止,CSA 应用于妊娠期妇女、哺乳期妇女的安全性尚未完全得到临床认可。从 20 世纪开始,众多研究结果显示,妊娠期 CSA 的药动学会受到影响。妊娠期妇女由于血容量增加,血药浓度随之下降,CSA 可分布于孕妇的乳汁、子宫、胎盘、脐带、羊水中。Venkataramanan R 等^[4]采用高效液相色谱(HPLC)法测定 1 例肝移植后孕妇的外周血、脐带血、脐带组织、胎盘组织中 CSA 及 4 种主要代谢产物的浓度,结果发现 CSA 及其代谢产物可透过胎盘屏障,但脐带血药浓度仅为母体外周血药浓度的 6%;胎盘组织中 CSA 浓度较高,约为脐带组织药物浓度的 200 倍。CSA 的 4 种代谢产物(M-1、M-17、M-18、M-21)在母体外周血、脐带血、胎盘、脐带中,均以 M-17 浓度最高。CSA 可经乳汁分泌,禁忌哺乳期母乳喂养,但近年来越来越多的研究显示,经乳汁进入婴儿血液循环的 CSA 浓度并不高,影响较小。Moretti ME 等^[5]对 5 例口服 CSA 的哺乳期妇女及母乳喂养的婴儿的 CSA 血药浓度进行监测,发现婴儿的 CSA 血药浓度较低。Osadchy A 等^[6]也报道了 1 例规律口服 2.1 mg/(kg·d) CSA 的哺乳期妇女,监测其外周血、乳汁、婴儿外周血中药物浓度,发现外周血 CSA 浓度(用药后 1 h)与乳汁(用药后 2 h)浓度相差不大,分别为 49 μg/L、46 μg/L,而婴儿血药浓度低于检测限(<10 μg/L)。换言之,规律服用 CSA 的哺乳期妇女坚持母乳喂养并非完全不可能。

1.3 儿童

国外对 CSA 的药动学研究开展得较早,并发现儿童的药动学与成人有所差异,其清除率(CL)大于成人。Fanta S 等^[7]通过对 162 例 0.36~17.5 岁肾移植前的患儿,口服或静脉注射 CSA 24 h 后采集血样,用非线性混合效应模型(NONMEM)建立群体药动学模型,结果发现<8 岁儿童比 8~17.5 岁儿童单位体质量的 CL 高约 25%;<18 岁儿童单位体质量的 CL 为 0.19~0.73 L/(kg·h),成人的 CL 为 0.2~0.5 L/(kg·h);<18 岁儿童的表现分布容积(V_d)低于成人,分别为 1.26~4.6 L/kg 和 2~11 L/kg;生物利用度与年龄无显著相关性,为 10%~60%。这与 Ushijima K 等^[7]报道的一致,其对 36 例肾病综合征

患儿的CSA血药浓度进行监测,发现儿童的 c_{max} 和药物浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-1h})均低于成人。这可能与儿童的体格指标有关:儿童体液占体质量百分比更大,脂肪组织百分比更小,亲脂性、亲蛋白性的CSA分布范围小、更易清除。

1.4 种族与性别

不同人种的CSA生物利用度有所差异:黑种人的生物利用度为30.9%,而白种人为39.5%^[8]。Rostami Z等^[9]对伊朗肾移植患者的CSA血药浓度进行监测分析并建议,与西方人相比,伊朗肾移植患者应适当降低CSA的口服剂量。目前,除了人种,不同性别也会影响CSA的药动学^[10]。在美国黑人和白人器官移植者中,均发现女性患者比男性患者的CL低、血药浓度高。女性体质量更小,这是血药浓度更高的重要原因之一;其次,女性脂肪比例明显高于男性,从而导致CSA分布更广、CL更低。

1.5 机体状态

机体状态也可影响CSA的药动学,如高血压、高血脂及其他病理状态下可明显改变血流量、血流速度,从而影响CSA血药浓度。Medeiros M等^[11]用大鼠建立肾病综合征模型,对正常大鼠(对照组)和肾病综合征大鼠(实验组)均静脉注射10 mg/kg的CSA,评估其药动学参数。结果表明,对照组和实验组大鼠平均AUC分别为(27.7±5.3)、(60.6±13.8) mg·h/L,单位体质量的CL分别为(0.38±0.06)、(0.17±0.03) L/(kg·h), V_d 分别为(3.70±0.52)、(2.85±0.32) L/kg。肾病综合征大鼠的 V_d 较低,CL明显减少,考虑与肾病综合征大鼠增加了CSA与血液接触、生物利用度增加有关。

1.6 移植患者

随着移植技术的开展,CSA应用于各类器官移植,如造血干细胞移植、肝移植、肾移植、心肺移植等。然而,CSA在不同器官移植的群体中CL稍有差异,但差距并不大。Wilhelm AJ等^[12]对20例造血干细胞移植患者口服CSA进行前瞻性研究,采用NONMEM建立群体药动学,其CL为21.9 L/(kg·h)。Sun B等^[13]对3 731例肝移植患者的CSA群体药动学进行回顾性分析,其CL为23.1 L/(kg·h), V_d 为105 L/kg。Falck P等^[14]分析了29例服用CSA的肾移植患者,得出其群体CL为26.9 L/(kg·h)。Rosenbaum SE等^[15]对48例心肺移植患者进行CSA的NONMEM群体药动学分析,其CL为22.1 L/(kg·h)。

2 CSA的药动学影响因素

2.1 吸收

2.1.1 遗传因素 近年来,分子药理学、遗传药理学迅速发展,许多研究者发现P糖蛋白(P-gp)可影响多种药物的药动学,CSA也是其中之一。P-gp主要位于小肠黏膜成熟上皮细胞的刷状缘上,胃肠道近端至远端逐渐增加,不断将CSA吸入小肠黏膜上皮细胞中。P-gp活性越高,CSA的生物利用度也越高,具有一定的饱和性。与此同时,P-gp也可将CSA泵出细胞外,而反复的吸收与泵出会影响药物的吸收、分布、代谢过程,吸收-泵出两者之间有一定的平衡关系。由于P-gp的活性不同,从而造成个体差异。P-gp除了分布于小肠黏膜上皮细胞外,还广泛分布于其他组织,如血脑屏障、肝细胞等。ABCB1基因是影响P-gp外排转运功能的基因位点之一,ABCB1基因多态性与CSA的生物利用度和细胞内分布密切相关。Mostafa-Hedeab G等^[16]通过从遗传学角度研究ABCB1基因型

多态性与CSA血药浓度的关系,结果发现ABCB1的C3435T(I1145I)和G1199A(S400N)两组基因型患者的CSA血药浓度有显著差异。患者行肾移植术后7、30、90 d,C3435T组患者的CSA血药浓度分别为136、125、121 mg/L,G1199A组患者分别为198、196、194 mg/L,后者CSA血药浓度明显高于前者。此外,Zhang Y等^[17]发现,NFKB1、NR1I2、CYP3A4及CYP3A5等基因多态性也会影响患者CSA的吸收、生物利用度、血药浓度、代谢。随着遗传药理学的兴起,通过基因芯片检测多态性基因型,初步拟订器官移植后CSA的初始剂量也变得可能。将基因芯片检测技术应用于个体化用药的方案拟订,这也可能成为今后的研究方向。

2.1.2 生物因素 在吸收过程中,胃肠功能是影响CSA吸收的重要因素之一。Darwich AS等^[18]发现,肥胖患者行外科治疗术后,其CSA生物利用度明显下降。肥胖外科治疗术主要是通过缩胃、缩肠、胃旁路等手术方法,减少胃肠面积,缩短CSA的胃肠滞留时间。CSA是亲脂性物质,在肠肝循环与胆汁、胆盐结合而被吸收,而肥胖手术减弱了肠肝循环的功能,从而减少CSA的吸收,降低其生物利用度。此外,肠炎、胆囊切除、肝硬化等因素均可使CSA的生物利用度和吸收下降。

2.1.3 药物因素 大环内酯类可促进CSA的吸收,使CSA的生物利用度增加。Katayama M等^[19]通过在动物体内研究克拉霉素(CLM)对CSA的影响,分别予对照组10 mg/kg CSA和实验组10 mg/kg CSA+10 mg/kg CLM灌胃,用放射免疫分析(RIA)法测定CSA的血药浓度。结果发现实验组CSA一阶矩曲线下面积(AUMC_{0-24h})为(207.742±39.262)g·h²/L,对照组为(159.450±42.255)g·h²/L,尤其在2~12 h之间差别更显著。大环内酯类药红霉素还能抑制小肠蠕动,增加CSA的滞留时间,提高生物利用度。此外,CLM是CYP3A酶抑制剂,可减缓CSA在肝脏中的代谢,在双重作用下增加CSA的血药浓度。

近年来,Stumpf AN等^[20]报道了四环素类抗生素代替环素与CSA的相互作用的案例,发现代替环素明显增高了CSA的生物利用度、血药浓度。这可能与竞争性结合血浆蛋白、CYP代谢途径、P-gp外排作用有关,但机制尚不明确,有待进一步研究。

甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙必利等促胃肠动力药,可加速胃肠排空时间,与CSA同服,能减少CSA的胃肠滞留时间,从而减少药物吸收,降低生物利用度。部分中药对CSA的生物利用度也有一定影响,如黄芩、生姜、甘草等均可使CSA的生物利用度下降^[21]。

2.2 分布

组织血流量也会影响CSA的分布。血浆血流量越大,局部组织与药物接触越多,组织浓度增加,CSA的 V_d 增加,血药浓度下降;反之则血药浓度升高。

组织亲和力也可影响CSA的分布。CSA是亲脂性物质,肥胖患者体内的脂肪中CSA分布较广,器官与血液中分布减少,从而使CSA血药浓度降低。高血脂患者的血液中胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白升高,CSA易于与之结合,从而使其血药浓度增加。CSA易透过胎盘屏障,但不易透过血脑屏障。

2.3 代谢

2.3.1 生物、遗传因素 CYP3A是一种重要的CYP酶系,在CSA代谢中发挥主导作用,故CYP3A基因多态性与CSA血药

浓度相关。有研究者发现,基因型为CYP3A4*22的患者比CYP3A5*3患者CSA的CL更低^[22]。Zochowska D等^[23]对CYP3A4的多态性和CSA血药浓度相关性进行研究,用限制性片段长度多态性聚合酶链式反应技术(PCR-RFLP)检测肾移植患者的CYP3A4基因型(CYP3A4*1*1和CYP3A4*1*1B),用酶放大免疫(EMIT)法检测CSA的血药浓度。结果发现CYP3A4*1*1B的患者若要达到CYP3A4*1*1患者相同的血药浓度,则需服用更高的剂量。换言之,CYP3A4*1*1基因型相对CYP3A4*1*1B基因型为快代谢型,因此CYP3A4*1*1基因型患者可适当减小CSA的剂量。

2.3.2 药物因素 目前研究显示,多种药物与CSA联用,可显著影响CSA的药动学。Kikuchi T等^[24]研究造血干细胞移植患者口服CSA,待血药浓度稳定后,口服400 mg伏立康唑7~10 d,发现CSA的血药浓度与剂量的比值从64.1 kg/L上升至114.3 kg/L,平均增加80%。主要因为伏立康唑是CYP3A4酶抑制剂,能够减慢CSA的CL,从而增加血药浓度。同类抗真菌药酮康唑、伊曲康唑等对CSA的药动学均有类似的影响。

地尔硫草也是CYP3A4酶抑制剂之一。Xue W等^[25]对1 531例肾移植患者进行分析,发现钙离子通道阻滞药地尔硫草联合CSA用药时,需使CSA比单一用药剂量更小,从而减少不良反应的发生率。

波普瑞韦属于蛋白酶抑制剂类药物,主要和其他抗病毒药联用于丙型肝炎(HCV)的治疗。Hulskotte E等^[26]对CSA和波普瑞韦联合用药进行研究,发现波普瑞韦可增加CSA的 c_{max} 2.0倍,平均CL从58.8 L·kg/h降低到21.2 L·kg/h, $t_{1/2}$ 从11.3 h增加到15.7 h。其他抗病毒药奈非那韦、利托那韦、替拉瑞韦等对CSA的浓度也有明显的改变。

除唑类抗真菌药、蛋白酶抑制剂、钙离子通道阻滞剂外,甾体激素类、大环内酯类等均为肝脏CYP3A4酶抑制剂,也可减慢CSA代谢,增加CSA血药浓度。减肥药利莫那班也可明显增加CSA的AUC_{0-2h}(增加约19.8%),而对 c_{max} 无明显影响^[27]。

Rosche J等^[28]报道了CSA合并使用奥卡西平时CSA的血药浓度随着奥卡西平剂量的减小而上升并维持稳定的案例。抗癫痫药如苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、奥卡西平均为CYP3A4酶诱导剂,可使CSA的血药浓度下降、CL上升。

Valk-Swinkels CG等^[29]发现,利福平可显著降低CSA的血药浓度,由此导致治疗失败;甚至利福平停用数周后,CSA的血药浓度仍不能完全恢复正常。

除抗结核药、抗癫痫药、降糖药外,圣约翰草(又称贯叶连翘)与CSA合用,可以增加CSA的CL和 V_d ,减少AUC_{0-∞},使CSA的血药浓度明显下降^[30]。中药中某些成分也会影响CSA的血药浓度^[21]。如洋甘菊、黄连素等主要影响CYP3A4酶和P-gp的活性,从而增加CSA的CL,使CSA血药浓度下降;大麻(大麻二酚)、槲皮素等可减少CSA的CL,从而使CSA血药浓度升高。

2.4 排泄

CSA主要经胆汁排泄,胆道功能直接影响CSA的血药浓度。梗阻性黄疸、胆结石、胆囊炎等减少胆汁的排泄,继而减慢CSA的排泄速率。肝脏功能受损如肝炎、肝硬化等会影响胆汁的生成,继而影响CSA的代谢与排泄。腹泻则会加速

CSA的排泄。

3 结语

目前,在我国临床工作中,开展CSA血药浓度监测工作还处于起步阶段。通过以上综述表明,年龄、性别、种族、机体状态、遗传基因型、药物等因素均可影响CSA的药动学。在安全浓度范围内,儿童、孕妇用药可酌情增加剂量;CSA与促胃肠动力药、CYP3A4酶诱导剂、P-gp底物诱导剂联合用药时,应注意监测其血药浓度,避免浓度过低而导致治疗失败;CSA与CYP3A4酶抑制剂、P-gp底物抑制剂联用时,可适当减少CSA的剂量,防止用药浓度过高而增加不良反应的发生率。未来的发展中,应根据患者的实际病情及体质,甚至个体CYP3A4、ABCB1、NFKB1、NR112等相关基因型,来制订个性化的给药方案,为合理用药提供依据。

参考文献

- [1] Sato A, Sano F, Ishii T, et al. Pure red cell aplasia associated with autoimmune hepatitis successfully treated with cyclosporine A[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2014, 7(1): 74.
- [2] 朱依淳, 殷明. 药理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 593-594.
- [3] Venkataraman R, Koneru R, Wang CP, et al. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby[J]. *Transplantation*, 1988, 46(3): 468.
- [4] Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk[J]. *Transplantation*, 2003, 75(12): 2 144.
- [5] Osadchy A, Koren G. Cyclosporine and lactation: when the mother is willing to breastfeed[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(2): 147.
- [6] Fanta S, Jönsson S, Backman JT, et al. Developmental pharmacokinetics of ciclosporin A population pharmacokinetic study in paediatric renal transplant candidates[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(6): 772.
- [7] Ushijima K, Uemura O, Yamada T, et al. Age effect on whole blood cyclosporine concentrations following oral administration in children with nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(4): 663.
- [8] Lindholm A, Welsh M, Alton C, et al. Demographic factors influencing cyclosporine pharmacokinetic parameters in patients with uremia: racial differences in bioavailability [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 52(4): 359.
- [9] Rostami Z, Einollahi B, Morshedi J, et al. Optimal blood concentration of cyclosporine among iranian kidney transplant recipients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2012, 6(5): 373.
- [10] Tornatore KM, Brazeau D, Dole K, et al. Sex differences in cyclosporine pharmacokinetics and ABCB1 gene expression in mononuclear blood cells in African American and caucasian renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(10): 1 039.
- [11] Medeiros M, Pérez-Urizar J, Pedraza-Chaverri J, et al. Increased cyclosporine bioavailability induced by experi-

- mental nephrotic syndrome in rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(5):502.
- [12] Wilhelm AJ, de Graaf P, Veldkamp AI *et al.* Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(4):553.
- [13] Sun B, Li XY, Gao JW, *et al.* Population pharmacokinetic study of cyclosporine based on NONMEM in Chinese liver transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(6):715
- [14] Falck P, Midtvedt K, Vân lê TT, *et al.* A population pharmacokinetic model of ciclosporin applicable for assisting dose management of kidney transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(9):615.
- [15] Rosenbaum SE, Baheti G, Trull AK, *et al.* Population pharmacokinetics of cyclosporine in cardiopulmonary transplant recipients[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2005, 27(2):116.
- [16] Mostafa-Hedeab G, Saber-Ayad MM, Latif IA, *et al.* Functional G1199A ABCB1 polymorphism may have an effect on cyclosporine blood concentration in renal transplanted patients evaluation of an in silico PBPK post-bariatric surgery model through simulating oral drug bioavailability of atorvastatin and cyclosporine[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(8):827.
- [17] Zhang Y, Li JL, Fu Q, *et al.* Associations of ABCB1, NFKB1, CYP3A, and NR1I2 polymorphisms with cyclosporine trough concentrations in Chinese renal transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(4):555.
- [18] Darwich AS, Pade D, Rowland-Yeo K, *et al.* Evaluation of an in silico PBPK post-bariatric surgery model through simulating oral drug bioavailability of atorvastatin and cyclosporine[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(6):e47.
- [19] Katayama M, Kawakami Y, Katayama R, *et al.* Preliminary study of effects of multiple oral dosing of clarithromycin on the pharmacokinetics of cyclosporine in dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2014, 76(3):431.
- [20] Stumpf AN, Schmidt C, Hiddemann W, *et al.* High serum concentrations of cyclosporin related to administration of tigeicycline[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1):101.
- [21] Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions[J]. *J Toxicol*, 2014, doi: org/10.1155/2014/145325.
- [22] Moes DJ, Swen JJ, den Hartigh J, *et al.* Effect of CYP3A4*22, CYP3A5*3, and CYP3A combined genotypes on cyclosporine, everolimus, and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplantation[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 3(2):e100.
- [23] Źochowska D, Wyzgal J, Paćzek L, *et al.* Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients[J]. *Ann Transplant*, 2012, 17(3):36.
- [24] Kikuchi T, Mori T, Yamane A, *et al.* Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(5):E544.
- [25] Xue W, Ding X, Tian P, *et al.* Long-term follow-up of co-administration of diltiazem and cyclosporine in Chinese kidney transplant recipients[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(3):314.
- [26] Hulsokotte E, Gupta S, Xuan F, *et al.* Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5):1622.
- [27] Amundsen R, Asberg A, Robertsen I, *et al.* Rimonabant affects cyclosporine A, but not tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2009, 87(8):122.
- [28] Rosche J, Froscher W, Abendroth D, *et al.* Possible oxcarbazepine interaction with cyclosporine serum levels: a single case study[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2001, 24(2):113.
- [29] Valk-Swinkels CG, Alidjan F, Rommers MK, *et al.* Low cyclosporin levels induced by the brief use of rifampicin, immunosuppression may fail for several weeks[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157(28):A5667.
- [30] Fukunaga K, Orito K. Time-course effects of St John's wort on the pharmacokinetics of cyclosporine in dogs: interactions between herbal extracts and drugs[J]. *Vet Pharmacol Ther*, 2012, 35(5):446.

(收稿日期:2014-03-18 修回日期:2014-12-04)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅