

他克莫司致高钾血症的文献分析

蒋艾豆* (四川大学华西医院临床药学部(药剂科), 四川 成都 610041)

中图分类号 R979.5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2021)04-0501-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.028

摘要 目的:研究免疫抑制剂他克莫司致高钾血症的发生规律及特点,为临床安全用药提供参考。方法:检索截至2020年9月21日国内外数据库收录的他克莫司致高钾血症的文献进行回顾性研究,对患者的临床资料进行统计分析。结果:他克莫司引发的高钾血症是一种较为常见的电解质紊乱,共筛选出有效个案报道18篇,涉及41例患者。高钾血症的发生可能与药物剂量、移植类型等有关;出现高血钾时,建议及时进行对症处理,减少他克莫司剂量或调整免疫抑制剂治疗方案。结论:临床应用他克莫司时应加强用药监测,以避免和减少高钾血症的发生。

关键词 他克莫司;高钾血症;不良反应;文献分析

Literature Analysis of Hyperkalemia Induced by Tacrolimus

JIANG Aidou (Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the occurrence and characteristics of hyperkalemia induced by the immunosuppressant tacrolimus, so as to provide references for clinical safe medication. METHODS: Literature of hyperkalemia induced by tacrolimus collected in domestic and foreign databases were retrospectively studied as of Sept. 21st, 2020. Clinical data were statistically analyzed. RESULTS: Hyperkalemia induced by tacrolimus was the relatively common electrolyte disorder. A total of 18 valid case reports were screened, including 41 patients. The occurrence of hyperkalemia might be related to the doses of drugs and types of transplantation. When hyperkalemia occurred, it was recommended to carry out symptomatic treatment in time and reduce the dose of tacrolimus or adjust the immunosuppressive treatment regimen. CONCLUSIONS: In order to avoid and reduce the occurrence of hyperkalemia, medication monitoring should be strengthened during the clinical application of tacrolimus.

KEYWORDS Tacrolimus; Hyperkalemia; Adverse drug reaction; Literature analysis

他克莫司是日本藤泽制药公司于20世纪80年代开发的一种疏水性大环内酯类免疫抑制剂,与环孢素同属于钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)^[1]。他克莫司上市近30年来临床应用广泛,现已成为肝脏^[2]、肾脏^[3]等实体器官移植术后抗排斥反应的一线药物,还可用于重症肌无力^[4]、肾病综合征^[5]等自身免疫系统疾病的治疗。他克莫司口服个体差异大,在临床使用过程中可能出现不良反应,如神经毒性(包括震颤、癫痫)、贫血等。高钾血症是一种常见的临床症状,通常定义为血清钾离子浓度 $>5.5\text{ mmol/L}$ 。药物引起的高钾血症是临床中血钾水平升高的最重要原因^[6]。高钾血症影响高达10%的住院患者,可能引起心电图改变、代谢性酸中毒等,如果不及时发现、及时治疗,可能导致严重的心律失常、心脏骤停和(或)死亡^[7]。国内有关于他克莫司的不良反应文献分析^[8],但未见对他克莫司所致高钾血症的分析。本研究查阅了他克莫司致高钾血症的案例报道并进行回顾性分析,为临床合理用药提供参考。

*药师。研究方向:临床药学。E-mail:408445130@qq.com

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“他克莫司”“FK506”“tacrolimus”“高血钾”“高钾”“血钾*高”“hyperkalemia”“hyperkalemic”和“hyperpotassemia”为检索词,检索PubMed、Web of Science、中国知网数据库和万方数据库。检索时间为从建库至2020年9月21日。收集国内外公开发表的关于他克莫司引发高钾血症的个案报道。逐篇查阅原文,排除综述,剔除重复报道和非中文、英文语种文献。

1.2 方法

采用文献回顾的方法,搜集、记录文献刊源、患者性别和年龄、不良反应表现、不良反应发生时他克莫司血药浓度、联合用药、不良反应发生后处理措施以及患者预后情况等有效信息,进行统计分析。

2 结果

2.1 文献基本情况

根据检索规则,共检索到他克莫司致高钾血症的个案报道38篇,逐篇阅读后,剔除重复文献、非个案报道和会议摘要共20篇,实得文献18篇^[9-26],涉及病例41例。根据通信作者

所在国家统计发现,我国报道的病例数最多,为 34 例;美国报道 3 例;日本报道 2 例;西班牙和印度各报道 1 例。

2.2 患者的性别与年龄分布

41 例使用他克莫司发生高钾血症的患者中,男性患者 34 例(占 82.93%),女性患者 7 例(占 17.07%),男性患者明显多于女性患者;年龄 6 个月至 66 岁,>20~50 岁患者居多,见表 1。

表 1 41 例使用他克莫司发生高钾血症患者的年龄与性别分布
Tab 1 Distribution of age and gender of 41 patients with hyperkalemia induced by tacrolimus

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤20	0	2	2	4.88
>20~50	23	3	26	63.41
>50	11	2	13	31.71
合计	34	7	41	100.00

2.3 移植器官类型和用药情况

41 例使用他克莫司发生高钾血症的患者中,肾移植患者占多数,共 29 例患者(占 70.73%)因尿毒症进行肾移植;10 例患者(占 24.39%)因终末期肝脏疾病进行肝移植;2 例患者(占 4.88%)因扩张型心脏病进行心脏移植。患者发生高钾血症时免疫抑制治疗方案为:他克莫司+吗替麦考酚酯/麦考酚钠±泼尼松/甲泼尼龙。其中,他克莫司给药剂量根据患者一般情况及他克莫司血药浓度进行调整。

2.4 他克莫司致高钾血症的发生时间分布

41 例使用他克莫司发生高钾血症的患者中,由于有 14 例患者高钾血症发生时间未提及,4 例患者术后 CNI 的品种曾由环孢素更换为他克莫司,另有 1 例患者为肾移植术后 10 年肝功能异常加用五酯胶囊保肝治疗 5 d 后因显著不良药物相互作用引发的高钾血症,因此,高钾血症发生时间仅纳入 22 例移植术后患者。其中,文献[18]报道的高钾血症发生时间最短(术后 10 d 内),文献[21]报道的高钾血症发生时间最长(术后 68 d),大部分患者的高钾血症发生时间集中在术后 1 个月内,见表 2。

表 2 他克莫司致高钾血症的发生时间分布
Tab 2 Distribution of occurrence time of hyperkalemia induced by tacrolimus

高钾血症发生时间	病例数	构成比/%
术后 1~10 d	5	22.73
术后>10~30 d	12	54.55
术后>30 d	5	22.73
总计	22	100.00

2.5 使用他克莫司发生发生高钾血症患者的联合用药情况及他克莫司血药浓度

41 例使用他克莫司发生高钾血症的患者中,详细描述了联合用药的有 15 例,合计 21 例次。主要的合用药物包括抗真菌药(15 例次,占 71.43%)、保肝药(2 例次,占 9.52%)和保钾利尿剂(2 例次,占 9.52%);合用例次数排序居前 3 位的药品为米卡芬净、伏立康唑和伊曲康唑,对应的他克莫司血药浓度见表 3。41 例患者中,共 27 例报道了发生高钾血症时他克莫司的血药浓度,其中 14 例患者(占 51.85%)的他克莫司血药浓度≥15 ng/ml。

表 3 使用他克莫司发生发生高钾血症患者的联合用药情况及他克莫司血药浓度

Tab 3 Combination and serum concentration of tacrolimus in patients with hyperkalemia induced by tacrolimus

患者序号	与他克莫司联合应用的药品	高钾血症发生时他克莫司的血药浓度/(ng/ml)
1	米卡芬净	15.1
2	米卡芬净	16.0
3	米卡芬净	19.7
4	米卡芬净、伊曲康唑	21.5
5	米卡芬净、伊曲康唑	16.8
6	米卡芬净、伊曲康唑	18.3
7	卡泊芬净、伊曲康唑	17.6
8	伊曲康唑	19.0
9	伏立康唑	15.3
10	卡泊芬净、伏立康唑	18.1
11	伏立康唑	21.3
12	伏立康唑、螺内酯	14.0
13	螺内酯	—
14	五酯胶囊	24.7
15	五酯胶囊	11.3

注:“—”表示无相关数据
Note:“—”means no relevant data

2.6 他克莫司致高钾血症的临床表现及伴随症状

41 例使用他克莫司的患者均出现不同程度的血钾水平升高,为 5.3~9.7 mmol/L(不同医院的血钾水平参考范围略有不同);伴随症状:四肢震颤表现 3 例次,心悸 2 例次,头痛、双眼异样感 1 例次,心电图 T 波异常 1 例次,胸闷、心跳骤停 1 例次。

2.7 不良反应的处理及转归

发生高钾血症后,所有患者均先给予对症降钾处理。在后续处理中,11 例停用他克莫司数日后继续使用或减少他克莫司剂量,16 例将他克莫司更换为环孢素,2 例将他克莫司更换为西罗莫司,3 例加用口服氟氢可的松控制血钾水平,其余患者停用合并的药物后未再行他克莫司减量或换药处理。其中,40 例患者好转,1 例患者最终因多器官功能衰竭死亡。因文献报道的内容有限,因此,对他克莫司引发的高钾血症与死亡病例的不良反关联性评价为待评价。

3 讨论

3.1 他克莫司引发高钾血症的机制

在接受 CNI 治疗的器官移植受者中,高钾血症是最常见的电解质异常。研究结果表明,肾移植术后接受 CNI 治疗的患者中,高钾血症的发生率为 44%^[27]。CNI 能降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性;其次,还可以通过直接抑制肾外髓质钾通道、钠钾 ATP 酶和直接激活氯分流而引起高钾血症^[28]。此外,他克莫司有一定的肾毒性,分为急性肾毒性和慢性肾毒性 2 种:急性肾毒性主要呈剂量依赖性且可逆;而慢性肾毒性多表现为肾脏结构改变导致的肾血流动力学变化,通过损害肾小管对醛固酮的反应性来减少尿钾排泄,从而引发高钾血症^[29]。但本研究搜集的病例中仅 3 例明确提及器官移植受者的肌酐水平升高,故他克莫司引发的高钾血症并不是均以肾功能损害为主要表现。但值得关注的是,本研究中肾脏移植受者占 70.73%(共 29 例),占比最大。他克莫司引发的高钾血症与肾移植术后的相关性还有待进一步研究。

3.2 他克莫司引发高钾血症的处理

高钾血症的临床紧急处理为静脉给予钙剂(葡萄糖酸钙或氯化钙),促进细胞外钾离子进入细胞内;静脉给予胰岛素(为避免使用胰岛素后血糖过低,通常联合使用静脉用葡萄糖)激活细胞膜上的钠钾ATP酶,使细胞外的钾离子转运至细胞内,降低血清钾离子浓度;使用碳酸氢钠,可升高全身pH,使细胞释放出氢离子,纠正酸中毒;肾功能未严重受损时,使用袢利尿剂或噻嗪类利尿剂,使钾离子的排泄进一步增加;口服钠离子交换树脂也能促使钾离子排泄^[30];此外,血液透析是治疗急性高钾血症最快、最有效的方法。2015年美国食品药品监督管理局批准了以钙离子-钾离子交换为原理降血钾的Patiromer口服混悬剂;2018年批准的另一种高选择性口服钾结合剂为环硅酸锆钠散[商品名为利倍卓(Lokelma),之前称为“ZS-9”],可快速使血钾水平恢复正常^[31]。对于可逆性高钾血症,纠正低血容量、停用增加血钾的食物和药物或可消除病因。国外研究结果表明,对于使用他克莫司^[32]和环孢素^[33]后引起的高钾血症,口服氟氢可的松可显著降低血清钾离子浓度。

从本研究的处理方式来看,大部分患者首先通过钙剂、胰岛素或停用可能存在不良药物相互作用的药物等常规降血钾处理;但18例患者经常规处理后血钾水平降低不明显,故更换免疫抑制剂方案后患者血钾水平控制可;9例患者通过减少他克莫司日剂量控制血钾水平(其中6例同时使用了钾吸附剂或降钾树脂交换剂)。因此,临床中停用存在不良相互作用的药物、更换免疫抑制剂方案或减少他克莫司剂量能降低大部分因他克莫司升高的血钾水平。

3.3 从他克莫司的合理使用看高钾血症

不同移植器官类型的移植术后他克莫司剂量和目标血药浓度有所差异,术后不同时间段他克莫司的目标血药浓度也有所不同。以肾移植为例,《中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)》^[3]中明确推荐,移植术后1个月内,他克莫司的目标血药浓度为10~15 ng/ml,术后1~3个月为8~15 ng/ml,术后1年以上为5~10 ng/ml。他克莫司剂量过大可能造成其相关不良反应增加。在本研究监测了他克莫司血药浓度的患者中,51.85%的患者他克莫司血药浓度≥15 ng/ml。可能因为他克莫司剂量过大,或者存在不良的药物相互作用。

从药物相互作用来看,他克莫司通过细胞色素P450系统(CYP)代谢(主要为CYP3A4和CYP3A5),因此,诱导或抑制CYP3A4、CYP3A5的药物均可能对他克莫司的代谢产生影响。根据表3,本研究中,与他克莫司联合应用的药物中,抗真菌药占比最大。器官移植受者使用免疫抑制剂,真菌感染的发病率较高,侵袭性真菌病甚至已成为术后死亡的原因之一^[34]。棘白菌素类药物为作用于真菌细胞壁的抗真菌药,卡泊芬净、米卡芬净均属于该类物质。但棘白菌素类药物不是P糖蛋白药物外排转运体,也不是显著的CYP抑制剂或诱导剂。有研究表明,卡泊芬净能够使他克莫司血清浓度降低约20%,有临床意义^[35];而米卡芬净不影响他克莫司的血药浓度^[36-37]。基于此,在本研究中,联合应用他克莫司与米卡芬净的3例患者发生高钾血症时的他克莫司血药浓度均>15 ng/ml,推测可能由他克莫司剂量过大造成。伏立康唑、伊

曲康唑均为三唑类抗真菌药,伏立康唑的主要代谢途径为CYP2C19、CYP2C9及CYP3A4,伊曲康唑的主要代谢途径为CYP3A4,两者均为CYP3A4的强抑制剂。他克莫司与伏立康唑联合应用时,他克莫司的峰浓度增加2倍,曲线下面积增加3倍;他克莫司与伊曲康唑联合应用时,他克莫司的代谢同样受到抑制,其血药浓度显著升高^[38]。本研究纳入的病例中,联合应用三唑类抗真菌药的患者发生高钾血症时他克莫司血药浓度有不同程度升高,最高达21.5 ng/ml,推断为不良药物相互作用所致,停用合用药物后,患者他克莫司血药浓度均显著降低。五酯胶囊是经乙醇提取的南五味子的脂溶性活性成分,可作为移植患者保肝、降酶的辅助用药,当与他克莫司联合应用时,五酯胶囊能够显著升高他克莫司的血药浓度,其机制可能与抑制CYP3A的活性和抑制P糖蛋白的转运功能有关^[39-40]。本研究纳入了2例联合应用他克莫司和五酯胶囊的患者,其中1例他克莫司血药浓度最高升至24.7 ng/ml,停用五酯胶囊后他克莫司血药浓度恢复至6.1 ng/ml,患者血钾水平恢复至正常范围内。螺内酯是一类常用的保钾利尿剂,作用于远曲小管和集合管,阻断钠离子-钾离子和钠离子-氢离子交换,使钾离子排泄减少,其与他克莫司联合应用,可协同引起血钾水平升高。

从他克莫司的日剂量需求来看,他克莫司的体内血药浓度受个体遗传差异等众多因素影响,其中代谢遗传差异是导致他克莫司个体差异的主要原因。他克莫司在体内主要经CYP3A4和CYP3A5代谢。CYP3A5编码基因存在多个单核苷酸多态性位点。根据CYP3A5*3的表型不同,将用药人群分为快代谢型(*1/*1)、中间代谢型(*1/*3)和慢代谢型(*3/*3)。慢代谢型(*3/*3)患者较快代谢型(*1/*1)患者需要更少日剂量的他克莫司^[41-43]。因此在临床用药中,不同患者的他克莫司日剂量需求不同,若给予慢代谢型患者大剂量他克莫司,也可能造成患者他克莫司血药浓度过高,不良反应增加,高血钾风险增加。虽然本研究纳入的多数高钾血症患者他克莫司血药浓度均明显升高,但也有1篇文献^[18]中患者的他克莫司血药浓度处于低水平状态(2.6~5.7 ng/ml)。目前,并没有研究报道他克莫司血药浓度与高钾血症的具体相关性,仍需进一步研究。

总之,器官移植术后患者需终身服用他克莫司。从本研究纳入的病例来看,高钾血症多表现为移植术后1个月内的急性毒性。因此,在使用他克莫司前,推荐有条件的移植受者进行CYP3A5基因型检测,对他克莫司的初始剂量进行个体化给予,应尽量避免药物相互作用较大的联合用药,并监测他克莫司血药浓度;其次,部分患者的高钾血症较隐匿,医师、护士和药师均应提升移植术后他克莫司致高钾血症的认识;最后,还要对患者做好用药教育,嘱患者在术后长期治疗中应按时按量遵医嘱服药,定期随访,若有不适,应立即就诊。

参考文献

[1] Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics [J]. J Antibiot (Tokyo), 1987, 40(9): 1249-1255.

[2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical

- practice guidelines: liver transplantation[J]. J Hepatol, 2016, 64(2):433-485.
- [3] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J]. 器官移植, 2016, 7(5):327-331.
- [4] 黄腾. 他克莫司治疗重症肌无力临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(13):35, 50.
- [5] 王化英, 周广宇, 王艺璇, 等. 他克莫司治疗难治性肾病综合征的新进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(4):186-189.
- [6] Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperkalemia[J]. Drug Saf, 2014, 37(9):677-692.
- [7] Littmann L, Gibbs MA. Electrocardiographic manifestations of severe hyperkalemia[J]. J Electrocardiol, 2018, 51(5):814-817.
- [8] 李旸, 吴斌, 徐琰, 等. 器官移植术后应用他克莫司致不良反应文献分析[J]. 华西医学, 2008(6):1298-1299.
- [9] 邱春燕, 隋雨茨, 于立新, 等. 他克莫司与其它药物相互作用致肾移植受者高钾血症 10 例临床分析[J]. 器官移植, 2017, 8(1):40-43.
- [10] 陈统清, 林敏娃, 卢结文. 肾移植后他克莫司与五酯胶囊合用致高血钾症 1 例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(44):8341-8343.
- [11] 滕立臣, 王长希, 陈立中, 等. 他克莫司致肾移植术后多尿期高钾血症 4 例分析[J]. 新医学, 2009, 40(8):522-523.
- [12] 周肖龙, 魏丽娜, 吕文文. 肝移植术后他克莫司药物相互作用致高钾血症一例[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(5):598-600.
- [13] 沈鸣雁, 卢芳燕. 肝移植受者随访期间口服他克莫司致高钾血症 1 例的护理[J]. 护理与康复, 2016, 15(8):805-807.
- [14] 杨婧, 杨辉, 刘丽宏. 肾移植术后他克莫司联合五酯胶囊致 1 例高钾血症[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(2):150, 153.
- [15] 王学彬, 徐慧欣, 王卓, 等. 同种异体肾移植术后他克莫司致高钾血症一例报告[J]. 药学服务与研究, 2011, 11(3):237-238.
- [16] 龚丽娟, 袁进. 他克莫司致高钾血症 1 例[J]. 医药导报, 2012, 31(6):705.
- [17] 尚丫茹, 潘晓鸣, 薛武军. 肾移植术后他克莫司致高钾血症 1 例[J]. 北方药学, 2016, 13(3):186.
- [18] 徐小松, 罗仕源, 李弈, 等. 肾移植术后早期低浓度他克莫司致顽固性高钾血症 5 例诊治分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(13):2311-2312.
- [19] 聂海波, 陈昊, 张小明, 等. 他克莫司引起血钾升高致心脏骤停一例[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(3):176.
- [20] 田敏, 刘学民, 刘鹏, 等. 肝移植术后钙调磷酸酶抑制剂相关性肾损伤所致高钾血症的诊断与治疗[J]. 中华移植杂志:电子版, 2016, 10(1):37-40.
- [21] Sahu MK, Singh SP, Das A, et al. High blood tacrolimus and hyperkalemia in a heart transplant patient[J]. Ann Card Anaesth, 2017, 20(2):270-271.
- [22] Riveiro-Barciela M, Campos-Varela I, Tovar JL, et al. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis caused by immunosuppressant treatment with tacrolimus in a liver transplant patient: case report [J]. Transplant Proc, 2011, 43(10):4016-4018.
- [23] Marfo K, Glicklich D. Fludrocortisone therapy in renal transplant recipients with persistent hyperkalemia[J]. Case Rep Transplant, 2012;586859. doi: 10.1155/2012/586859.
- [24] Ogita K, Takada N, Taguchi T, et al. Renal tubular acidosis secondary to FK506 in living donor liver transplantation; a case report[J]. Asian J Surg, 2003, 26(4):218-220.
- [25] Oishi M, Yagi T, Urushihara N, et al. A case of hyperkalemic distal renal tubular acidosis secondary to tacrolimus in living donor liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2000, 32(7):2225-2226.
- [26] Lin W, Mou L, Tu H, et al. Clinical analysis of hyperkalemic renal tubular acidosis caused by calcineurin inhibitors in solid organ transplant recipients[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(1):122-124.
- [27] Kaplan B, Wang Z, Abecassis MM, et al. Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage[J]. Transplantation, 1996, 62(8):1174-1175.
- [28] De Waele L, Van Gaal PJ, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation[J]. Acta Clin Belg, 2019, 74(1):48-52.
- [29] 谢轲楠, 陈朝红. 基因多态性与他克莫司的慢性肾毒性[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(6):571-576.
- [30] Bomback AS, Woosley JT, Kshirsagar AV. Colonic necrosis due to sodium polystyrene sulfate (Kayexalate) [J]. Am J Emerg Med, 2009, 27(6):753. e1-e2.
- [31] 王翔宇, 马丽云, 苗芸. 高钾血症治疗机制及最新进展[J]. 器官移植, 2017, 8(1):10-14.
- [32] Dick TB, Raines AA, Stinson JB, et al. Fludrocortisone is effective in the management of tacrolimus-induced hyperkalemia in liver transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2011, 43(7):2664-2668.
- [33] Pavleska-Kuzmanovska S, Popov Z, Ivanovski O, et al. Cyclosporine nephrotoxicity and early posttransplant hyperkalemia in living-donor renal recipients: report of 4 cases[J]. Exp Clin Transplant, 2014, 12(5):479-483.
- [34] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3):227-236.
- [35] Cappelletty D, Eiselstein-Mckitrick K. The echinocandins [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(3):369-388.
- [36] Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(9):1018-1024.
- [37] 中华医学会器官移植学分会肾移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会肾移植专业委员会. 米卡芬净在实体器官移植供、受者真菌感染防治中的临床应用专家共识[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(8):494-497.
- [38] 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.
- [39] 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]. 中国现代应用药学, 2016, 33(4):399-403.
- [40] 郑会丹, 占阮娟, 胡卢丰, 等. 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.
- [41] 邱晓燕, 武卓, 徐璐扬, 等. CYP3A4、CYP3A5 和 CYP3A7 的基因多态性对中国汉族肾移植患者他克莫司药动学的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(7):451-455, 476.
- [42] 贺希, 刘鸿凌. 细胞色素 P450 基因多态性对他克莫司临床应用的影响[J]. 传染病信息, 2019, 32(3):274-277.
- [43] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium(CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(1):19-24.

(收稿日期:2020-10-17)