

他克莫司血药浓度研究热点及趋势的文献计量学分析[△]

张俊^{1*}, 师莹莹¹, 张娜², 张龙², 梁淑红^{1#} (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院神经外科 ICU, 郑州 450052)

中图分类号 R979.5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)08-1004-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.023



摘要 目的:分析他克莫司血药浓度国内外研究热点及趋势,为临床用药提供参考。方法:检索2000年1月1日至2025年12月20日Web of Science、中国知网、万方数据库中涉及他克莫司血药浓度相关的原创文献。应用VOSviewer和CiteSpace进行文献计量学可视化分析。结果:本研究共纳入2 516篇文献(中文923篇、英文1 593篇),2000—2025年发文量呈波动上升趋势,分别在2017年(127篇)和2022年(154篇)形成阶段性峰值,美国、中国为发文量最多的国家,美国和德国为发文影响力较大的国家。研究热点主要集中在“肾移植”“肝移植”“基因多态性”“药动学”等方面;突现关键词显示中英文文献均侧重器官移植、基因多态性、联合用药、药学监护、个体化用药模型等临床应用研究。结论:2000—2025年国内外学者在他克莫司血药浓度研究方面已进行大量研究,未来需加强各地区和机构间的合作,深入探索他克莫司临床用药问题,解决临床实际需求。

关键词 他克莫司;血药浓度;器官移植;文献计量学;可视化

Bibliometric Analysis of Research Hotspots and Trends of Tacrolimus Blood Concentration[△]

ZHANG Jun¹, SHI Yingying¹, ZHANG Na², ZHANG Long², LIANG Shuhong¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Neurosurgery Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze domestic and international research hotspots and trends of tacrolimus blood concentration, so as to provide references for clinical medication. **METHODS:** Original publications related to tacrolimus blood concentration published from January 1, 2000 to December 20th, 2025 were retrieved from the Web of Science (WOS), CNKI and Wanfang databases. Bibliometric visualization analysis was conducted using VOSviewer and CiteSpace. **RESULTS:** A total of 2 516 articles (923 in Chinese and 1 593 in English) were included for analysis. The annual number of publications from 2000 to 2025 showed a fluctuating upward trend, reaching peak values in 2017 (127 articles) and 2022 (154 articles). The United States and China were the top two countries in publication quantity, while the United States and Germany were countries with greater academic influence. Research hotspots mainly focused on “kidney transplantation” “liver transplantation” “genetic polymorphisms”, and “pharmacokinetics”. Emerging keywords indicated that both Chinese and English studies emphasized clinical application research covering organ transplantation, genetic polymorphisms, combined medication, pharmaceutical care and individualized medication models. **CONCLUSIONS:** From 2000 to 2025, domestic and international scholars have conducted extensive research on the blood concentration of tacrolimus. In the future, it is necessary to further strengthen cooperation across regions and institutions, further explore clinical issues related to tacrolimus medication, and meet practical clinical demands.

KEYWORDS Tacrolimus; Blood concentration; Organ transplantation; Bibliometric analysis; Visualization

他克莫司是临床常用的一种免疫抑制剂,主要通过抑制

钙调神经磷酸酶的活性,干扰相关细胞因子的合成及表达发挥免疫抑制作用^[1],临床研究表明他克莫司的临床疗效较环孢素高,其作用为环孢素的10~100倍,同时还具有抗病毒、促进神经再生等活性^[2],因此常被用于实体器官移植术后排斥反应的预防及治疗,同时也用于肾病综合征、狼疮性肾炎和移植植物抗宿主病。他克莫司的临床应用合理性是影响移植物存

△ 基金项目:河南省科技攻关资助项目(No. 252102311104; No. 262102310343);河南省自然科学基金资助项目(No. 252300421594)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: zjedu408@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: liangshuhong1983@163.com

活的重要因素之一^[3],但他克莫司临床药动学变异度高、治疗指数窄,生物代谢个体差异大,其疗效和血药浓度密切相关,血药浓度过低可能导致治疗失败或耐药风险增加,血药浓度过高则会增加肾毒性和神经毒性,降低器官移植患者的生存时间,这些因素制约他克莫司的临床精准化应用,临床使用时需常规进行血药浓度监测^[4]。本研究对该主题国内外研究现状及趋势进行系统的定量审视和可视化分析,梳理 2000—2025 年他克莫司研究的发展历程,评价该领域的研究进展及趋势,更好地了解同一学术领域不同文献之间的联系和研究方向的演化过程,并为未来其在临床应用优化和新型治疗方案等关键问题的研究方向提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

检索文献来源于 Web of Science (WOS)核心数据集、中国知网 (CNKI)、万方数据库,检索时间范围为 2000 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 20 日。采用主题词检索方式,对各数据库相关文献进行检索导出,国内数据库分别以主题词“他克莫司”和“血药浓度”进行检索;Web of Science 数据库采用检索式 TS = (“tacrolimus”) AND TS = (“blood concentration” OR “plasma concentration” OR “serum concentration” OR “therapeutic drug monitoring”)进行检索。

1.2 方法

纳入标准:纳入 WOS、CNKI、万方数据库已发表的文献,研究内容主要围绕他克莫司血药浓度临床研究和基础研究的中英文文献。排除标准:研究主题与他克莫司无关的文献,文章和综述之外的类型,作者等信息缺失的文献,新闻、会议摘要等其他类型文献,重复发表的文献。基于文献计量学方法,CNKI 和万方数据库中的文献以 NoteExpress 格式导出、WOS 中的文献以纯文本格式导出,数据提取格式选择为:Full record and Cited References,通过阅读题目和摘要,利用 NoteExpress 文献管理软件对原始数据进行合并、去重与格式转化。使用 VOSviewer 1. 6. 20. 0 构建网络可视化图谱,分析作者、关键词、机构、期刊之间的协同关系,采用 CiteSpace 6. 4. R1 对关键词进行时间线聚类及突现的可视化分析,明确特定时期内出现的热点信息,预测研究前沿和趋势,其中时间跨度 (time slicing) 设置为 2000 年 1 月—2025 年 12 月,时间切片 (years per slice) 设置为 1 年;阈值 (top N per slice) = 50; top N% = 10. 0%, g-index 项下 k 值设置为 25;采用 Microsoft Excel 软件对发文情况进行统计分析。

2 结果

2.1 文献发表基本情况

论文发文量及发文趋势能一定程度上反映该领域的发展情况,采用主题词检索方式,共检出中文文献 1 427 篇,其中 CNKI 485 篇、万方 942 篇,英文文献 1 718 篇,按纳入、排除标准分别对中、英文文献进行提取、去重及合并等标准化处理,删除无效文献,最终纳入中文文献 923 篇,英文文献 1 593 篇,共 2 516 篇文献。中文文献发文数量在 2015 年达到高峰

(61 篇),英文文献 2000 年开始稳定增加,2004 年突破 49 篇,之后除个别年份外每年发文量呈缓慢增长趋势,2019 年最高为 84 篇,中、英文文献各年度具体发文量及发文趋势如图 1 所示,他克莫司血药浓度研究领域在 25 年间总发文量整体呈上升趋势,并于 2022 年达到最高 154 篇。

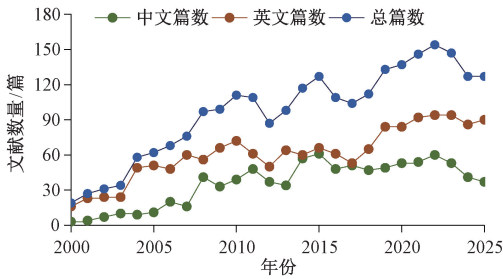


图 1 2000—2025 年国内外有关研究发文情况统计

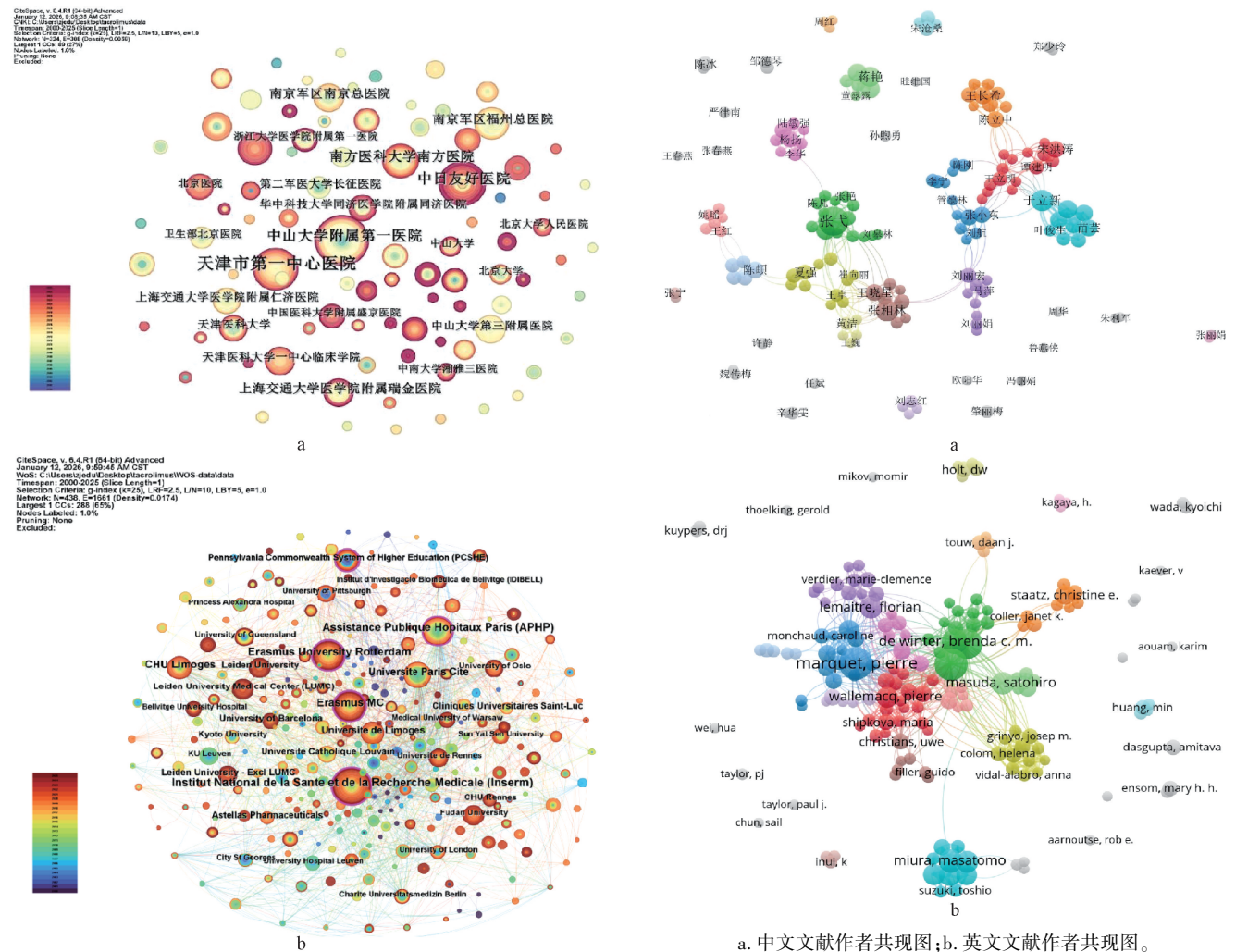
全球共有 69 个国家/地区发表他克莫司血药浓度类英文文献,发文量位于前 5 的国家为美国 (264 篇)、中国 (256 篇)、日本 (239 篇)、法国 (157 篇)、荷兰 (137 篇),其中美国和荷兰的影响力较大,中介中心性分别为 0. 29 和 0. 16。

2.2 研究机构共现分析

运用 Citespace 对中文文献各发文机构的发文量进行分析可知,近 25 年间共有 324 家机构开展了他克莫司血药浓度相关研究,形成 308 条合作网络 (图 2a),主要研究机构包括天津市第一中心医院 (40 篇)、中山大学附属第一医院 (25 篇)、中日友好医院 (22 篇)、南方医科大学南方医院 (17 篇)、郑州大学第一附属医院 (16 篇) 等,其中 15 家机构发文量超过 10 篇。中文机构之间的合作联系较为集中,形成以中山大学附属第一医院、天津市第一中心医院、中日友好医院等发文量大的机构为核心的机构合作群,其中中山大学附属第一医院、天津市第一中心医院与国内多家机构有紧密合作,而中日友好医院的合作机构多为北京地区的高校及医疗机构,与跨省的机构间合作较少。同样对英文文献机构发文量进行分析发现,2000—2025 年间共有 438 个机构对他克莫司血药浓度进行了研究,其中 49 个机构发文量大于 10 篇。发文量排名前五的机构为 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (83 篇)、Erasmus University Rotterdam (69 篇)、Erasmus MC (68 篇)、Assistance Publique Hôpitaux Paris (63 篇)、和 CHU Limoges (51 篇),英文机构合作知识图谱 (图 2b) 网络密度较高,不同机构之间连线多而复杂,说明各英文文献发文机构之间的合作关系十分紧密。

2.3 文献作者及合作网络共现分析

运用 VOSviewer 对发文作者合作关系进行可视化分析,结果见图 3。纳入的中文文献中共包含 3 071 位作者,其中 748 位作者被纳入作者合作网络;英文文献共包含 8 311 位作者,其中 1 422 位作者被纳入作者合作网络。中文文献作者合作共现图 (图 3a),由 158 个节点和 395 条连线组成,合作组合有 36 个,作者间合作网络稀疏,提示该领域需加强学术合作。WOS 来源英文文献作者合作共现图谱 (图 3b),由 169 个节



a. 中文文献研究机构;b. 英文文献研究机构。
图2 研究机构合作图

点、739 条连线组成,合作组合有 35 个。中文文献中存在以于立新、付绍杰和邓文锋为核心作者的研究团队,其中以张戈发文量最多(27 篇);国外核心团队为 Van Gelder Teun,Hesselink Dennis A 和 Marquet Pierre 等合作组。

2.4 中英文期刊和文献被引频次分析

纳入的中文文献收录期刊共有 289 种,其中《中华器官移植杂志》发文量最多;纳入的英文文献来自 379 个期刊,其中发文量在 5 篇以上的有 67 个,最多的为 Therapeutic Drug Monitoring,中英文发文量前 10 名的期刊见表 1。运用 Excel 对中文和 WOS 数据库的文献被引频次进行统计,结果发现被引频次前 10 位的中文文献均发表在 2009 年以后,中文文献主要集中在他克莫司在肾移植、膜性肾病患者人群中的用药研究,被引频次前 10 位的英文文献中 9 篇发表于 2000—2009 年,英文文献主要集中在他克莫司在实体器官移植患者中的药动学、药效学变异的影响因素及药物相互作用的机制研究,且整体被引频次高于中文文献。

2.5 研究热点和趋势

2.5.1 关键词共现分析:关键词是对文章内容的高度概括,

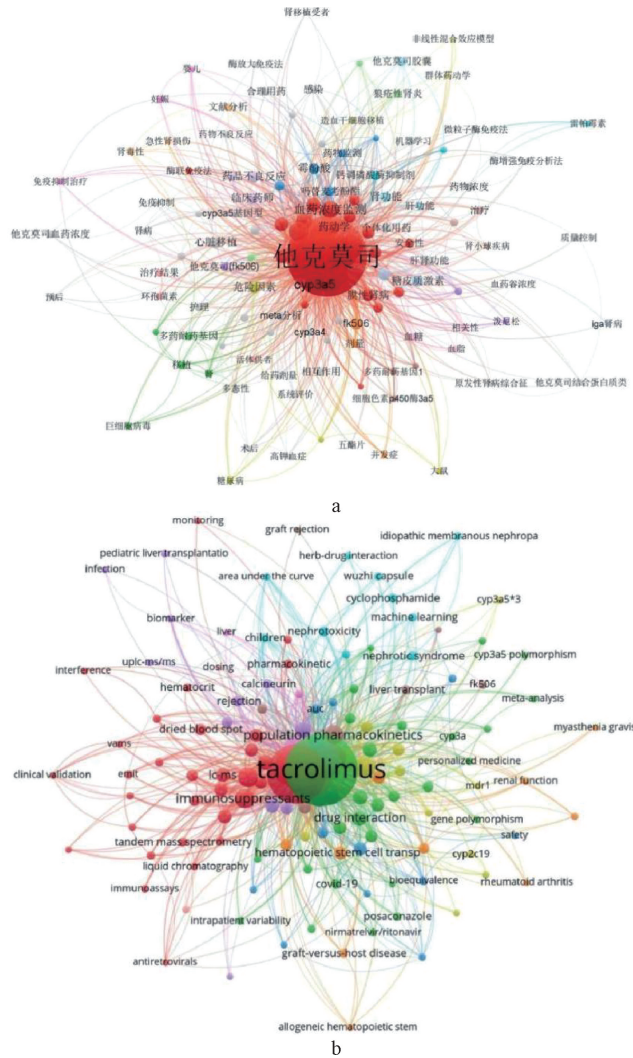
a. 中文文献作者共现图;b. 英文文献作者共现图。

图3 发文作者共现图

表1 发文量前 10 的中、英文期刊

序号	中文期刊	发文数/篇	英文期刊	发文数/篇
1	中华器官移植杂志	59	Therapeutic Drug Monitoring	192
2	中国医院药志杂志	42	Transplantation Proceedings	72
3	中国药房	35	Clinical Pharmacokinetics	43
4	器官移植	33	British Journal of Clinical Pharmacology	43
5	中国药学杂志	25	Transplantation	34
6	医药导报	22	Pediatric Transplantation	34
7	药学与临床研究	15	Frontiers in Pharmacology	33
8	实用器官移植电子杂志	15	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	28
9	中国临床药理学杂志	14	Clinical Transplantation	25
10	中国组织工程研究与临床康复	14	Clinical Pharmacology & Therapeutics	24

能帮助读者快速了解文章研究内容。采用 VOSviewer 对纳入文献的关键词进行提取,绘制关键词共现图谱,结果共识别到 1 140 个中文文献关键词、2 068 个英文文献作者关键词,可视化分析结果见图 4,其中,中文文献关键词共现图谱包含 130 个节点和 1 019 条连线(节点越大关键词出现次数越多),中文文献关键词中除检索主题词“他克莫司(652 次)”与“血药浓度(259 次)”外,主要出现的关键词有“肾移植”“肝移植”“基因多态性”“肾病综合征”“免疫抑制剂”“CYP3A5”“治疗

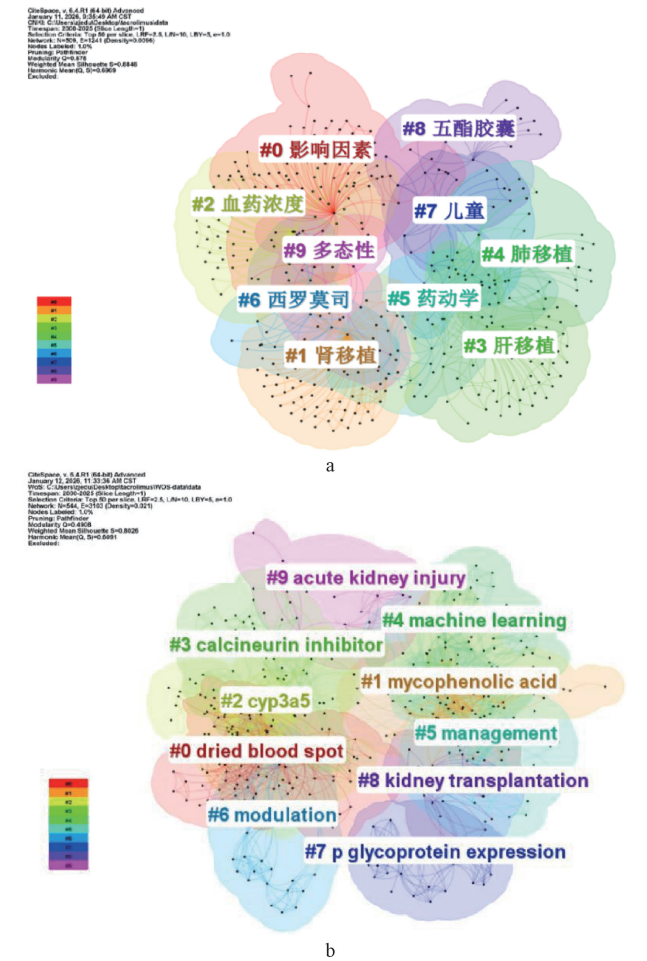


a. 中文文献关键词共现图;b. 英文文献关键词共现图。

图 4 关键词共现图

药物监测”等。英文文献关键词共现图谱共包含 139 个节点和 1 723 条连线,出现频次排前 5 位的为:tacrolimus(673 次)、therapeutic drug monitoring(453 次)、pharmacokinetics(199 次)、kidney transplantation(141 次)、mycophenolic acid(112 次)。近 5 年国内外他克莫司血药浓度研究主要集中在肾移植、肝移植、药学监护、不良反应、药物相互作用机制、血药浓度监测等方面。

2.5.2 关键词聚类分析:利用 Citespace 对高频关键词进行聚类分析,聚类模块值(Q 值)和平均轮廓值(S 值)两个指标代表关键词聚类效果, $Q>0.3$ 、 $S>0.5$ 说明关键词聚类结果可信。对中文文献关键词聚类分析得到包含 509 个节点、1 241 条连线的聚类图谱,选择节点数前十的聚类分析(图 5a), Q 为 0.575(>0.3),说明聚类具有显著性; S 为 0.884 6(>0.5),说明网络同质性高,聚类效果好,其中聚类#0、#2、#5、#9 为他克莫司个体化用药相关的研究热点,包括他克莫司的给药剂量、血药浓度、药动学及基因监测等,聚类#1、#3、#4、#6、#7、#8 包括他克莫司的合并用药、不同用药人群的相



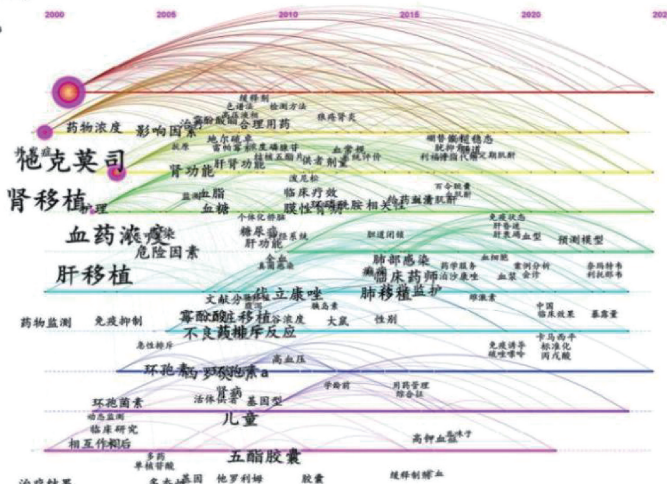
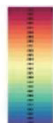
a. 中文文献关键词聚类图;b. 英文文献关键词聚类图。

图 5 关键词聚类图

关研究。对英文文献关键词聚类分析得到包含 544 个节点,3 103 条连线的聚类图谱,选择节点数前十的聚类进行分析(图 5b), Q 值为 0.490 8(>0.3), S 值为 0.802 6(>0.5),聚类结果有效可信,英文文献关键词中#0 dried blood spot、#4 machine learning、#5 management、#6 modulation、#9 acute kidney injury 为他克莫司血药浓度监测方法及临床药师对他克莫司血药浓度进行的临床干预相关热点,其中“dried blood spot”采样为远程随访提供了一种微创、对患者友好的选择,开创了个性化免疫管理的新时代。#1、#2、#3、#7、#8 为他克莫司药物相关研究方向,包括他克莫司的合并用药、基因监测及肾移植等。

关键词时间线图呈现了每个聚类在时间维度上的演变过程,呈现该主题研究热点随时间的动态变化,揭示该领域的最新研究进展。利用 CiteSpace 对每个聚类关键词时间跨度及其各聚类间的关系进行可视化分析(图 6)。从图 6a 可知,中文文献他克莫司血药浓度相关研究聚焦于他克莫司的用药方式、疗效、安全性和药学监护等,中文文献关键词聚类#0、#1、#3、#5 的跨度最长,说明在 2000—2025 年间主要围绕他克莫司在器官移植受者中的血药浓度监测结果开展临床药学服务。从图 6b 分析得出,2000—2020 年间基于英文文献他克

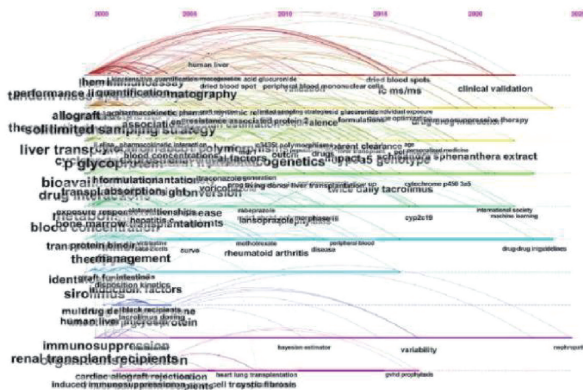
CiteSpace v. 5.8.R1 (64-bit) Advanced
January 9, 2026, 19:28:29 AM CST
C:\Users\jia\Documents\workspace\citespace\data
Timespan: 2000-2025 (Slice Length=1)
Selection Criteria: Top 50 per slice, LRF=2.5, L/N=10, LRF=5, m=1.0
Network: N=569, E=1241 (Density=0.6956)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: Pathfinder
Modularity Q=0.875
Weighted Mean Silhouette S=0.9346
Harmonic Mean(Q, S)=0.6950
Excluded:



- #0 影响因素
- #1 肾移植
- #2 血药浓度
- #3 肝移植
- #4 肺移植
- #5 药理学
- #6 西罗莫司
- #7 儿童
- #8 五脂胶囊
- #9 多态性

a

CiteSpace v. 5.8.R1 (64-bit) Advanced
January 17, 2026, 11:32:30 AM CST
Work: C:\Users\jia\Documents\workspace\WOS\data
Timespan: 2000-2025 (Slice Length=1)
Selection Criteria: Top 50 per slice, LRF=2.5, L/N=10, LRF=5, m=1.0
Network: N=544, E=3163 (Density=0.021)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: Pathfinder
Modularity Q=0.808
Weighted Mean Silhouette S=0.6025
Harmonic Mean(Q, S)=0.6001
Excluded:



- #0 dried blood spot
- #1 mycophenolic acid
- #2 cyp3a5
- #3 calcineurin inhibitor
- #4 machine learning
- #5 management
- #6 modulation
- #7 p glycoprotein expression
- #8 kidney transplantation
- #9 acute kidney injury

b

a. 中文文献关键词聚类时间线图;b. 英文文献关键词聚类时间线图。

图6 关键词聚类时间线图

莫司血药浓度监测结果开展临床药学服务一直是研究热点,包括他克莫司血药浓度相关机制、器官移植受者不良反应的相关分析。他克莫司的临床联合用药、药物相互作用、药理学干预及药理学监护一直是 25 年来国内外该领域的研究热点。

2.5.3 关键词突现分析:关键词突现是指某一时间跨度内关键词热度的动态变化,呈现该领域在某段时间的研究热点,捕获研究前沿并推测未来的发展趋势。图 7a 展示了国内在他克莫司血药浓度研究领域的 10 个爆发词,中文文献关键词爆发强度整体偏低,其中突显性最强的为“肝移植”(7.43),2000—2008 年间国内学者对他克莫司在肾移植和肝移植受者中进行了大量的药学研究,2007—2012 年主要为免疫抑制剂的联合用药,2020—2025 年间主要为血药浓度相关的机制、合理用药和个体化用药模型构建的相关研究。2023 年“机器学习”作为爆发关键词出现,在 2025 年呈显著增长态势,提示其可能继续成为今后的研究热点。由图 7b 可知,英文文献中突显性最强的关键词为“solid organ transplantation”(23.93),2012—2016 年间学者开始探索高效液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)在他

克莫司药动力学研究中的应用,2015 年他克莫司血药浓度变异的基因多态性机制研究开始备受关注,探讨了基因多态性对血药浓度和治疗效果的影响,2018—2025 年主要为他克莫司血药浓度相关机制研究,开发预测模型,采用 Bayesian 预测实现“经验性用药”到“精准用药”的跨越。截至 2025 年 12 月,“CYP3A5 genotype”“management”“validation”等关键词仍处于爆发状态,并可能持续成为今后的研究热点。

3 讨论

本研究通过对 2000—2025 年间他克莫司血药浓度研究的国内外文献进行全面的可视化分析,揭示了他克莫司血药浓度研究热点的动态变化和发展趋势。本研究结果显示,在该研究领域英文文献发文量占总文献量的 63.3%,发文机构及作者的所属国家以美国和中国最多,中介中心性分析发现美国、德国在该研究领域的发展较为迅速且成熟。虽然我国在发文量上排名第 2 位,但缺乏国际合作研究,限制了我国在该领域的研究影响力,美国在他克莫司血药浓度研究领域发挥了引领作用。国内排名前 5 位的发文机构相对集中在三

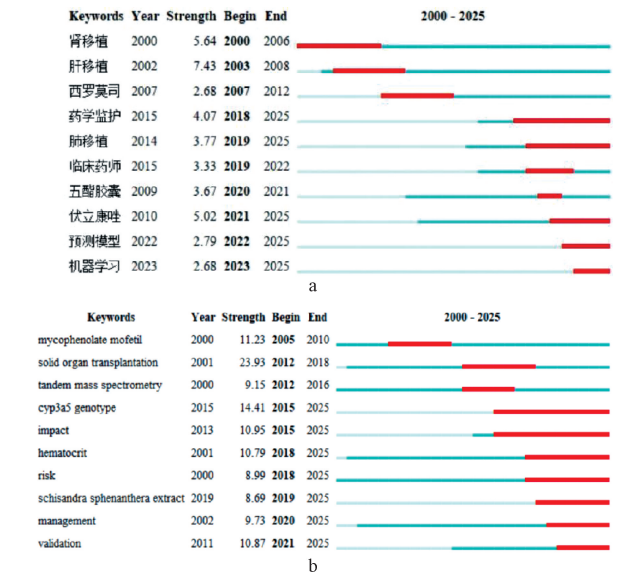


图 7 关键词突现图

级甲等医疗机构,在发文趋势上,中英文文献的发文总量每年虽有波动,但整体呈上升态势,在 2010 年达到顶峰,2012 年短暂下滑,2013 年迅速回升,表明随着器官移植等医疗技术的发展,临床对免疫抑制剂血药浓度监测的需求增加,研究人员对免疫抑制剂的临床合理应用保持高度关注。地域特征分析表明,中国发文量位居第 2(以上海、北京等一线城市为主),但国际合作强度(27)低于美国(207),分析其原因可能与各团队所属研究机构的地域限制有关。论文被引频次是衡量其他国家/机构对某一文献认可程度的关键指标之一,可在一定程度上反映当前学术研究的前沿和方向。文献共被引分析表明,引用率前 10 位的英文文献主要来自国外机构 2009 年以前发表的文献,相关内容主要涉及他克莫司的临床合理应用。机构分布提示,国际以 INSERM 为主导,中国以中山大学、复旦大学为主,国内外研究团队分别以 Marquet Pierre、张戈为核心,但团队协作较弱,未来需加强合作,深化他克莫司不良反应机制、药效变异机制和儿科领域的研究,满足临床精准用药的实际需求。

通过关键词共现、聚类等分析,确定并概述该主题的研究热点和前沿,本研究突出临床药物管理和合理用药的重要性。英文文献研究热点主要集中在干血斑、LC-MS/MS、治疗药物监测、药动学、群体药动学、模型等。他克莫司药动学存在明显的个体间和个体内差异,且治疗指数低,浓度超出治疗窗可能导致肾功能损害、消化道症状和血糖代谢异常等不良反应^[5],临床上需借助血药浓度监测来指导用药,血药浓度监测的效率和准确性一直受到关注。目前,临床上他克莫司血药浓度监测的免疫检测技术主要包括酶联免疫吸附法、酶增强免疫法、微粒子酶免疫法、化学发光微粒子免疫法及电化学发光免疫分析等^[6],但免疫法过程复杂,免疫抑制剂在人体代谢后产生的物质可能与检测试剂发生交叉反应,导致测定结果偏高^[7]。随着色谱质谱分析和生物传感器等新技术的发展及样本处理方

法的优化,有研究报道了采用 LC-MS/MS 测定干血斑中他克莫司血药浓度^[8],开启了无创随访、远程治疗监测新场景,后续相继报道了更多优化的超高效液相色谱及 LC-MS/MS 测定技术以满足他克莫司血药浓度测定需求^[9-10]。临床他克莫司血药浓度检测方法以 LC-MS/MS 和免疫法为主^[11],免疫法多以抗原抗体特异性结合为原理进行标记和筛选,由于 LC-MS/MS 在精密度、准确度及灵敏度方面的巨大优势,是目前他克莫司血药浓度检测的金标准。

他克莫司首过效应显著,口服吸收率较低,生物利用度差异大,平均值仅为 25%,达峰时间约为 2.3 h,食物、药物和遗传因素等是造成个体间吸收差异的主要因素,他克莫司作为高度亲脂性药物,药动学受人体脂肪总量和身体总含水量变化的影响,体重对他克莫司药动学有显著影响^[12]。他克莫司吸收入血后主要与红细胞结合,与血浆蛋白结合率高达 99%,全血浓度可达血浆浓度的 15 倍,血细胞压积和血清白蛋白浓度均可对其清除率产生影响^[13]。合并用药是引起药物不良反应的重要原因,他克莫司在人体内主要通过肝脏和肠道中的细胞色素 P450 (CYP) 3A 酶系代谢,一些影响 CYP3A 酶活性的药物,如伏立康唑、红霉素、五酯胶囊等,会干扰 CYP3A 酶对他克莫司的代谢,进而导致药物浓度波动^[14-15]。多药耐药基因 *MDR1* 编码的 P-糖蛋白,由于 *MDR1* 基因存在多位点突变,可能导致肠黏膜表面的 P-糖蛋白表达量差异大,影响他克莫司的吸收,从而间接影响血药浓度^[16],目前,整合了药动学、药效学和药物基因组学等多组学的他克莫司群体药动学模型已相继被报道^[17-18],极大地推动了他克莫司个体化给药方案的发展。

人工智能与机器学习提高了数据分析的自动化程度,使数据的处理分析更加精准高效^[17]。随着人工智能技术的成熟,机器学习已应用于包括医疗在内的多个领域,机器学习在药物剂量调整方面,可降低临床医生的工作量,提供个体化用药调整方案,提高患者的生存质量,将机器学习技术纳入药动学-药效学模型以实现更精准的给药预测,临床药师可结合个体化用药预测模型参与药物剂量的选择,结合血药浓度监测进行剂量调整^[19-20],并通过合理用药宣教确保患者用药的依从性。与英文文献相比,中文文献更强调联合用药、临床药师、药监监护等,表明近年来临床更关注他克莫司不良反应的预防与监测^[21]。联合用药是提高药物疗效、预防耐药的重要策略,小剂量他克莫司联合霉酚酸酯和泼尼松,对肾移植后肝功能受损患者有明显疗效,国内常将五酯胶囊与他克莫司联用,以预防器官移植患者术后可能出现的药源性肝损伤^[22],但部分联合用药导致他克莫司消除减慢,增加了不良反应的风险,这要求临床药师通过业务学习与培训,谨慎制定联合用药方案,同时提升临床判断能力,提升不良反应的管理水平,并通过深入挖掘血药浓度影响因素,研发和应用血药浓度监测新技术,提升临床药师在临床决策中的参与度,提高临床合理用药水平。

本研究结果显示,2000—2025 年国内外他克莫司血药浓度研究热点主要集中在肾移植、肝移植、肺移植、儿童用药、基

因多态性、血药浓度、药物不良反应、药学监护和联合用药等方面。这些热点不仅体现了临床需求,也为未来的研究提供了方向,他克莫司儿科研究备受关注,可能与儿童人群的特殊性、药物毒性及临床合理用药的迫切需求有关。

综上所述,本研究结果显示,他克莫司血药浓度监测方面研究重点主要集中在他克莫司的药学干预、联合用药、药物相互作用、基因多态性和药学服务等领域,未来可通过加强机构间合作进一步探究,除加强基础研究外,应更加关注药物的群体药动学/药效学模型的优化,以满足临床精准用药管理的需求。

参考文献

[1] Zhao Min, He Fazhong, Yang Yang, et al. Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Eur J Hosp Pharm, 2022, 29(3): 129-133.

[2] Kropcit D, von Richter O, Stoernack H P, et al. Pharmacokinetics and safety of letermovir coadministered with cyclosporine a or tacrolimus in healthy subjects[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2018, 7(1): 9-21.

[3] Cheng Fang, Li Qiang, Cui Zheng, et al. Tacrolimus concentration is effectively predicted using combined clinical and genetic factors in the perioperative period of kidney transplantation and associated with acute rejection[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 3129389.

[4] Sikma M A, Hunault C C, Huitema A D R, et al. Clinical pharmacokinetics and impact of hematocrit on monitoring and dosing of tacrolimus early after heart and lung transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(4): 403-408.

[5] 杜雯雯, 王晓星, 陈文倩, 等. 肺移植患者术后急性肾损伤影响因素分析[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2247-2252.

[6] Dietemann J, Berthoux P, Gay-Montchamp J P, et al. Comparison of ELISA method versus MEIA method for daily practice in the therapeutic monitoring of tacrolimus[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(11): 2246-2249.

[7] Zhao Mingming, Li Guofei, Qiu Feng, et al. Development and validation of a simple and rapid UPLC-MS assay for valproic acid and its comparison with immunoassay and HPLC methods[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(2): 246-252.

[8] Hoogtanders K, van der Heijden J, Christiaans M, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus with the dried blood spot method[J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 44(3): 658-664.

[9] 李发双, 黎林波, 李惠英, 等. 他克莫司血药浓度监测超高效液相色谱法的建立及个体化临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(22): 2581-2585.

[10] Alonge M, Collier J K, Reuter S E, et al. Determining plasma

tacrolimus concentrations using high-performance LC-MS/MS in renal transplant recipients[J]. Ther Drug Monit, 2024, 46(1): 49-56.

[11] 曹爱霖, 王学彬, 王卓, 等. 他克莫司及其血药浓度检测方法研究进展[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(3): 161-165, 180.

[12] Sam W J, Tham L S, Holmes M J, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in whole blood and plasma in Asian liver transplant patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(1): 59-75.

[13] Oteo I, Lukas J C, Leal N, et al. Tacrolimus pharmacokinetics in the early post-liver transplantation period and clinical applicability via Bayesian prediction[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(1): 65-74.

[14] 彭凯, 杨春兰, 冯丽娟, 等. 肾移植受者联合用药和基因多态性对他克莫司群体药代动力学影响的研究[J]. 中草药, 2020, 18(6): 963-969.

[15] Hesselink D A, Bouamar R, Elens L, et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(2): 123-139.

[16] Zheng Hongxia, Webber S, Zeevi A, et al. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms[J]. Am J Transplant, 2003, 3(4): 477-483.

[17] Wang Yuping, Lu Xiaoling, Shao Kun, et al. Improving prediction of tacrolimus concentration using a combination of population pharmacokinetic modeling and machine learning in Chinese renal transplant recipients[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1389271.

[18] Koomen J V, Knobbe T J, Zijp T R, et al. A joint pharmacokinetic model for the simultaneous description of plasma and whole blood tacrolimus concentrations in kidney and lung transplant recipients[J]. Clin Pharmacokinet, 2023, 62(8): 1117-1128.

[19] Varga Á, Kalmár Nagy K, Szakály P. Tacrolimus therapy after renal transplantation. Current questions of concentration/dose ratio[J]. Orv Hetil, 2019, 160(30): 1178-1183.

[20] Noble J, Jouve T. Improved tacrolimus therapeutic drug monitoring in kidney transplantation: optimizing an old drug prescription[J]. Kidney Int Rep, 2025, 10(5): 1326-1328.

[21] 李佳新, 张蕊, 刘亚妮, 等. 肾移植术后他克莫司所致主要不良反应的研究进展[J]. 医药导报, 2025, 44(10): 1541-1549.

[22] 赵翊畅, 侯静静, 颜苗. 肾移植受者联合用药对他克莫司影响及其剂量调整策略[J]. 药学进展, 2021, 45(2): 112-118.

[23] Qu Jinlong, Bian Rongrong, Liu Binguo, et al. The pharmacokinetic study of tacrolimus and Wuzhi capsule in Chinese liver transplant patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 956166.

(收稿日期:2026-02-09 修回日期:2026-04-07)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

