

• 临床研究 •

儿童亲属活体肝移植受者血他克莫司浓度的影响因素分析

秦寅鹏¹ 王晓硕² 闫美玲³ 高伟⁴ 陈凡³ 张弋^{1,3}

¹天津医科大学一中心临床学院 300192; ²天津医科大学图书馆 300070; ³天津市第一中心医院药学部 300192; ⁴天津市第一中心医院器官移植中心 300192

通信作者:张弋, Email: wing_zh1821@sina.com

【摘要】目的 探讨儿童亲属活体肝移植受者中影响他克莫司血药浓度的因素,为他克莫司在儿童受者中的个体化用药提供参考。**方法** 共收集 100 例儿童亲属活体肝移植受者术后 3、5、7、14 d 及术后 1、2 和 3 个月时他克莫司的给药剂量、浓度谷值(C_0)、年龄、性别、体重、供者和受者 CYP3A5 基因型、红细胞比容(HCT)以及肝、肾功能相关指标等,以浓度与剂量比值(C_0/D)为因变量,用多元逐步回归方法分析他克莫司血药浓度的影响因素。**结果** 术后 3 d 时影响血他克莫司浓度的因素为受者 CYP3A5 基因型、供者 CYP3A5 基因型及受者体重;术后 5 d 时主要影响因素有供者和受者 CYP3A5 基因型、受者体重和 HCT;术后 7 d 时为供、受者 CYP3A5、受者年龄和 HCT;术后 14 d 与 2 个月时的影响因素相同,主要有受者体重和 CYP3A5 基因型;术后 1 个月时为受者体重、受者 CYP3A5 基因型及碱性磷酸酶(ALP);术后 3 个月时为受者 CYP3A5 基因型和体重。对供、受者 CYP3A5 基因型作进一步研究,受者 CYP3A5 基因型非表达组受者的 C_0/D 比值明显高于表达组,供者 CYP3A5 基因型非表达组受者的 C_0/D 比值明显高于表达组。**结论** 肝移植术后不同时间影响血他克莫司浓度的因素不尽相同,密切关注供、受者 CYP3A5 基因型、受者体重及相关生化指标的变化情况,综合考虑各种影响因素进行个体化用药以改善儿童受者预后。

【关键词】 儿童; 肝移植; 活体供者; 他克莫司; 血药浓度

基金项目:北京医药卫生公益基金会医学科学研究基金资助项目(YWJKJHHKYJJ-B16244);天津市卫生行业重点攻关项目(16KG107)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.02.009

Analysis of influencing factors of blood concentration of tacrolimus in Chinese pediatric living donor liver transplant patients

Qin Yinpeng¹, Wang Xiaoshuo², Yan Meiling³, Gao Wei⁴, Chen Fan³, Zhang Yi^{1,3}

¹First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; ²Tianjin Medical University Library, Tianjin 300070, China; ³Department of Pharmacy, First Municipal Central Hospital, Tianjin 300192, China; ⁴Organ Transplant Center, First Municipal Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Zhang Yi, Email: wing_zh1821@sina.com

【Abstract】Objective To explore the influencing factors of blood concentration of tacrolimus in pediatric living donor liver transplant recipients and provide rationales for individualized administration of tacrolimus. **Methods** Trough concentrations (C_0), doses of tacrolimus, recipient age, gender, body weight, donor and recipient CYP3A5 genotypes, hematocrit (HCT) and liver/kidney function related indicators at 3, 5, 7, 14 days, 1 month, 2 months and 3 months post living donor liver transplantation were collected from a total of 100 pediatric recipients. Taking ratio of concentration to dose (C_0/D) as a dependent variable, the influencing factors of blood concentration of tacrolimus were analyzed by multivariate stepwise regression. **Results** The influencing factors of blood tacrolimus concentration at 3d post-transplantation were recipient CYP3A5 genotype, donor CYP3A5 genotype and weight of recipients. The major influencing factors at 5d post-transplantation were recipient & donor CYP3A5 genotypes, recipient weight and HCT. The major relevant factors at 7d post-transplantation were CYP3A5 of recipients, age and HCT. The influencing factors at 14 days were the same as those at 2 months, i. e. CYP3A5 genotype and weight of recipients. At 1 month the major influencing factors were weight of recipients, CYP3A5 of recipients and alkaline phosphatase (ALP); CYP3A5 genotype and weight of recipients at 3 months. Further study on CYP3A5 genotype of donors and recipients, the C_0/D ratio of CYP3A5 genotype non-expression group was significantly

higher than that of expression group in recipients and C_0/D ratio of donor CYP3A5 genotype non-expression group was significantly higher than that of expression group. **Conclusions** The influencing factors of concentration of tacrolimus vary at different timepoints after liver transplantation. Paying close attention to the changes of CYP3A5 genotype, weight of recipients and related biochemical indexes and considering various influencing factors facilitate individualized dosing for improving the prognosis of pediatric recipients.

【Key words】 Pediatric; Liver transplantation; Living donor; Tacrolimus; Blood concentration

Fund program: Beijing Medical & Health Foundation Medical Science Research Project (YWJKJHJKYJJ-B16244); Key Research Project of Tianjin Healthcare Industry (16KG107)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.02.009

目前,他克莫司是实体器官移植一线免疫抑制药物,其治疗窗窄($5\sim 15\ \mu\text{g/L}$),药代动力学个体差异大,尤其在儿童受者中,药代动力学参数和血药浓度会发生较大变异^[1-4]。且儿童肝移植受者免疫系统发育尚不完全,据报道,超过 50% 的儿童肝移植受者使用他克莫司时会出现急性排斥反应和肾毒性等不良反应^[5]。维持血他克莫司浓度在治疗窗内,是预防移植术后早期排斥反应的关键。国内外对于在低龄儿童亲属活体肝移植受者术后应用他克莫司的相关报道较少,本文中我们综合分析了婴幼儿亲属活体肝移植受者中血他克莫司浓度的影响因素,以期为他克莫司在该类儿童受者中的合理应用提供参考。

对象与方法

一、研究对象及其临床资料

入选标准:(1)2015 年 11 月至 2018 年 1 月在天津市第一中心医院接受亲属活体肝移植的儿童受者;(2)所有受者接受肝移植时为年龄 <2 岁的婴幼儿;(3)术后采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案;(4)术后随访时间大于 3 个月。排除标准:(1)研究时间点发生漏服他克莫司、喂药时呕吐或发生腹泻;(2)服用他克莫司少于 3 个月或中途更换免疫抑制方案;(3)使用显著影响他克莫司血药浓度的药物(如 CYP3A 酶诱导剂苯妥英钠、利福平以及 CYP3A 酶抑制剂西咪替丁、氟康唑等);(4)随访期内发生排斥反应以及严重腹水或感染。

共 100 例受者纳入本研究,其中男性 48 例,女性 52 例,年龄 7.7 个月($4.43\sim 21.5$ 个月),体重(7.36 ± 1.28) kg,原发病为胆道闭锁 99 例及慢性肝内胆胆汁淤积症 1 例。本研究符合医学伦理学标准,并得到医院伦理委员会的批准。

二、免疫抑制方案

所有受者术后均采用他克莫司联合甲泼尼龙的二联免疫抑制方案,可加用吗替麦考酚酯。术后 24 h 内开始给予他克莫司,初始剂量为 $0.1\sim 0.15\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分两次口服,随后根据血他克莫司浓度调整剂量,使其血药浓度维持在有效浓度范围内(术后 1

个月内为 $8\sim 12\ \mu\text{g/L}$,3 个月内为 $7\sim 10\ \mu\text{g/L}$)。术中一次性给予甲泼尼龙 $10\ \text{mg/kg}$,术后第 1 天静脉滴注 $30\ \text{mg/d}$,随后几天递减,至术后第 5 天减量至 $10\ \text{mg/d}$,第 6 天后改为口服 $8\ \text{mg/kg}$,在术后 3 个月至半年内逐渐停用。

三、临床数据收集

收集术后 3、5、7、14 d 以及术后 1、2 和 3 个月时他克莫司的给药剂量、血药浓度谷值(C_0)、年龄、性别、体重、红细胞比容(HCT)、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、血清肌酐,计算剂量/体重比(D/W,单位 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和校正体重后的浓度剂量比 [C_0/D ,单位($\mu\text{g/L}$)/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)]。

四、CYP3A5 基因型的测定

术前分别收集供、受者外周血于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,用试剂盒(Zymo Research Genomic DNA II Kit, USA)提取 DNA,采用 Sanger 测序法检测供、受者 CYP3A5 *3 基因型。引物序列:正向引物:5'-GAAGCAAGTGGGAGAAAG-3';反向引物:5'-TGATGAAGGGTAATGTGG-3'。

五、统计学分析

使用 SPSS(23.0 版)进行统计处理。所得数据以均数 \pm 标准差(Mean \pm SD)表示,以 C_0/D 为因变量,利用多元逐步回归方法对术后 3、5、7、14 d 及术后 1、2 和 3 个月时受者相关临床数据等可能影响血他克莫司浓度的因素进行分析,检验水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。组间比较时符合正态分布的数据以 Mean \pm SD 表示,两组间比较用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据以中位数(范围)表示,两组间比较用曼-惠特尼 U 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、术后不同时间的给药剂量及浓度

术后 3 个月内,他克莫司初始剂量为(0.10 ± 0.03) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,术后 14 d 内剂量逐渐增加,14 d

至 2 个月时维持在较稳定的水平, 2 个月时达到最大值(0.23 ± 0.09) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 在 3 个月时剂量略有下降。血他克莫司浓度在术后 7 d 内呈上升趋势, 随后略有波动(表 1)。

表 1 术后 3 个月内他克莫司给药剂量及血药浓度谷值(C_0)

术后时间	例数	剂量($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	C_0 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
1 d	99	0.10 ± 0.03	—
3 d	100	0.13 ± 0.05	6.36 ± 3.57
5 d	100	0.17 ± 0.08	7.24 ± 3.95
7 d	100	0.19 ± 0.10	7.58 ± 3.58
14 d	100	0.22 ± 0.10	7.07 ± 3.27
1 个月	98	0.22 ± 0.09	6.78 ± 2.89
2 个月	96	0.23 ± 0.09	7.02 ± 2.31
3 个月	88	0.19 ± 0.09	6.79 ± 2.39

二、术后不同时间血他克莫司浓度影响因素的多元逐步回归分析

对血他克莫司浓度影响因素的多元逐步回归分析显示, 术后不同时间影响他克莫司血药浓度的因素各不相同。术后 3 d 时为供、受者 CYP3A5 基因型及受者体重; 术后 5 d 时为供、受者 CYP3A5 基因型及受者体重和 HCT; 术后 7 d 时为供、受者 CYP3A5 基因型及受者年龄和 HCT; 术后 14 d 时与术后 2 个月时影响因素相同, 主要有受者体重和 CYP3A5 基因型, 术后 1 个月时为受者体重、CYP3A5 基因型及 ALP; 术后 3 个月时为受者 CYP3A5 基因型和体重(表 2)。

三、受者 CYP3A5 基因型与他克莫司 C_0/D 比的关系

根据是否表达 CYP3A5 基因型, 将受者分为表达组和非表达组。受者 CYP3A5 * 1 等位基因发生率为 33.5%, CYP3A5 * 3 发生率为 66.5%。比较术后各时点他克莫司 C_0/D 比, 非表达组受者的 C_0/D 明显高于表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 3)。

四、供者 CYP3A5 基因型与他克莫司 C_0/D 比的关系

同样, 根据是否表达 CYP3A5 基因型, 将供者分为表达组和非表达组。供者 CYP3A5 * 1 等位基因发生率为 30.0%, CYP3A5 * 3 发生率为 70.0%。比较术后 3、5、7 时受者的他克莫司 C_0/D 比, 结果显示, 供者 CYP3A5 非表达组受者的 C_0/D 比显著高于表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 4)。

讨 论

他克莫司药代动力学个体差异大, 临床难以建立个体化治疗方案, 特别是在儿童肝移植受者中, 维

持血他克莫司浓度在有效范围内, 是术后管理中的棘手问题^[2,6]。了解影响其在儿童受者中血药浓度的因素对于采用稀疏采样策略建立最佳剂量的方案至关重要。本研究通过分析并总结儿童肝移植受者的年龄、体重、HCT、肝功能指标、药物代谢酶的基因多态性以及术后不同时间他克莫司的用量与血药浓度等临床资料, 探讨了儿童肝移植受者术后不同时间他克莫司血药浓度的影响因素。

分布于肝脏与小肠的细胞色素 P450 酶(CYP)在他克莫司的代谢方面起着关键作用^[7-8]。其中, CYP3A5 对他克莫司代谢的贡献率高达 60%^[2,9-11]。据报道, 肝移植受者和供者 CYP3A5 基因型均是影响术后他克莫司药代动力学变异的重要因素^[8,12]。在本研究中, 随着术后时间的变化, 受者与供者的 CYP3A5 基因型都是影响儿童肝移植受者术后他克莫司血药浓度的因素, 特别是受者 CYP3A5 基因型的影响包含在整个研究周期内。本研究中, 供者 CYP3A5 基因型仅在术后 3、5、7 d 时是影响血他克莫司浓度的因素, 与 Philippe 等^[13]的发现一致。以往研究指出, 受者肠道 CYP3A5 基因多态性比肝脏有更重要的作用, 我们的研究中受者 CYP3A5 基因型的影响可能也是由受者肠道代谢酶活性引起。术后早期阶段供者 CYP3A5 基因型的影响可能由于移植术后受者各项功能不能马上恢复, 而成人 CYP 酶更成熟, 此时供者 CYP3A5 酶发挥主要作用, 随着受者功能的恢复, 其自身代谢酶的活性占主导地位。

已有研究表明, 血他克莫司浓度谷值达到稳态时, CYP3A5 基因型表达者(CYP3A5 * 1 * 1 或 CYP3A5 * 1 * 3)的他克莫司日剂量较非表达者(CYP3A5 * 3 * 3)高 1.5~2 倍^[13]。本研究中我们发现, 受者 CYP3A5 基因型非表达组的他克莫司 C_0/D 比值较表达组平均高 1.75 倍, 与 Xue 等^[2]的研究结果相似。在对供者 CYP3A5 基因型是否表达与他克莫司 C_0/D 比的关系进行研究时, 发现在术后 3、5、7 d 时供者 CYP3A5 基因型表达组受者的 C_0/D 显著低于非表达组受者。因此, 供者和受者的 CYP3A5 基因多态性对他克莫司在儿童肝移植受者中的合理应用均有重要意义, 临床应根据供者和受者不同 CYP3A5 基因型进行个体化给药。

儿童生长发育快, 随着肝移植术后时间的延长, 受者体重也不断增加。Musuamba 等^[5]的研究中, 受者体重不仅影响他克莫司的清除率, 还影响其表观分布。在本研究中, 受者体重是影响血他克莫司

表 2 术后不同时间他克莫司血药浓度的影响因素的多元逐步回归结果

术后时间	影响因素		影响因素		影响因素		影响因素	
	因素	P 值	因素	P 值	因素	P 值	因素	P 值
3 d	受者 CYP3A5	0.000	体重	0.002	供者 CYP3A5	0.012		
5 d	供者 CYP3A5	0.000	体重	0.000	受者 CYP3A5	0.001	红细胞比容	0.001
7 d	受者 CYP3A5	0.000	受者 CYP3A5	0.000	年龄	0.011	红细胞比容	0.045
14 d	体重	0.000	受者 CYP3A5	0.006				
1 个月	体重	0.000	受者 CYP3A5	0.006	碱性磷酸酶	0.013		
2 个月	体重	0.000	受者 CYP3A5	0.001				
3 个月	受者 CYP3A5	0.011	体重	0.043				

表 3 受者 CYP3A5 基因型分组及不同受者 CYP3A5 基因型组受者术后不同时间的他克莫司 C₀/D 比

组别	基因型	例数	年龄(月)	体重(kg)
表达组	CYP3A5 * 1 * 1 / CYP3A5 * 1 * 3	60(4/56)	7.52(4.43~21.5)	7.36 ± 1.13
非表达组	CYP3A5 * 3 * 3	40	7.84(4.57~17.47)	7.36 ± 1.48

组别	例数	他克莫司 C ₀ /D 比[(μg/L)/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)]						
		术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 1 个月	术后 2 个月	术后 3 个月
表达组	60	33.83 (6.00, 102.40)	28.58 (6.20, 167.20)	30.71 (4.13, 131.20)	25.87 (7.20, 91.43)	22.42 (6.40, 103.68)	26.65 (6.40, 119.88)	32.57 (12.68, 184.68)
非表达组	40	81.02 ± 37.07	71.63 ± 40.11	58.78 (15.08, 280.00)	39.76 (11.99, 216.46)	41.69 (9.10, 141.82)	37.25 (12.38, 164.28)	43.89 (12.76, 114.86)
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.014

表 4 供者 CYP3A5 基因型分组及不同供者 CYP3A5 基因型组受者术后不同时间的他克莫司 C₀/D 比

组别	基因型	例数	年龄(月)	体重(kg)	他克莫司 C ₀ /D 比[(μg/L)/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)]		
					术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
表达组	CYP3A5 * 1 * 1 / CYP3A5 * 1 * 3	52(6/46)	7.00(4.43~21.5)	7.37 ± 1.21	35.72(6.00, 143.00)	25.90(6.20, 167.20)	29.54(4.13, 131.20)
非表达组	CYP3A5 * 3 * 3	48	8.27(5~17.47)	7.35 ± 1.36	68.44 ± 35.57	69.39 ± 38.29	61.19(16.08, 280.00)
P 值					0.000	0.000	0.000

浓度的主要因素。研究表明,与年长的受者相比,年龄较小受者达到相同他克莫司治疗窗浓度需要更高的他克莫司剂量[≤1 岁受者的剂量为(0.24 ± 0.17)mg·kg⁻¹·d⁻¹与>5 岁受者的剂量为(0.14 ± 0.10)mg·kg⁻¹·d⁻¹]^[13]。而在本研究中,年龄仅在术后 7 d 时是影响 C₀/D 比的因素,可能与本研究的人群年龄相对集中有关。

他克莫司广泛与红细胞结合,HCT 的改变将影响他克莫司在红细胞和血浆之间的相对分布^[14-15]。低 HCT 值增加游离他克莫司的比例,游离他克莫司容易被肝脏代谢,导致清除率增加。此外,肝肾功能的改变也会影响他克莫司的代谢^[16]。研究表明,肝功能受损时,他克莫司的半衰期较长,清除率降低,浓度升高^[15]。本研究中,ALP 在术后 1 个月时显著影响血他克莫司浓度。

本研究是单中心研究,且随访时间偏短,未能将合并用药等更全面的因素进行研究,还需对术后更长时间的影响做更深入的研究。总之,本研究表明,临床上多种因素都可能对儿童亲体肝移植患者术后他克莫司的血药浓度造成影响,且术后不同时期的主要影响因素略有不同。此外,无论供者还是受者,

与 CYP3A5 基因型非表达者相比,CYP3A5 基因型表达者达到目标浓度时需要更高剂量的他克莫司,CYP3A5 基因多态性对他克莫司在儿童亲属活体肝移植受者中的合理应用具有重要意义。因此,术前应检测供、受者 CYP3A5 基因型,术后应密切关注受者体重及生化指标的变化情况,综合考虑各种影响因素,从而达到最佳的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Wei-lin W, Jing J, Shu-sen Z, et al. Tacrolimus dose requirement in relation to donor and recipient ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms in Chinese liver transplant patients[J]. Liver Transplantation, 2006, 12(5): 775-780.
- [2] Xue F, Han L, Chen Y, et al. CYP3A5 genotypes affect tacrolimus pharmacokinetics and infectious complications in Chinese pediatric liver transplant patients [J]. Pediatr Transplant, 2014, 18(2): 166-176. doi: 10.1111/ptr.12216.
- [3] 张弋,白帼珍,薛芳菁,等. 他克莫司在儿童肝移植患者中的血药浓度及影响因素[J]. 中国医院药学杂志, 2008(19): 1650-1653. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2008.19.008.
- [4] 谭响杜熙,黄磊,杨薇,等. 肝移植术后他克莫司浓度/剂量的影响因素及变化规律[J]. 中国药房, 2013(42): 3964-3966. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.10.
- [5] Musuamba FT, Guy-Viterbo V, Reding R, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Tacrolimus Early After Pediatric

- Liver Transplantation [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36 (1): 54-61.
- [6] Andrews LM, Hesselink DA, van Gelder T, et al. A Population Pharmacokinetic Model to Predict the Individual Starting Dose of Tacrolimus Following Pediatric Renal Transplantation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57 (4): 475-489. doi: 10. 1007/ s40262-017-0567-8.
- [7] Wang J, Li K, Zhang X, et al. The correlation between the expression of genes involved in drug metabolism and the blood level of tacrolimus in liver transplant recipients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3429. doi: 10. 1038/s41598-017-02698-w.
- [8] Chen YK, Han LZ, Xue F, et al. Personalized Tacrolimus Dose Requirement by CYP3A5 but Not ABCB1 or ACE Genotyping in Both Recipient and Donor after Pediatric Liver Transplantation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): 1-11. doi: 10. 1371/journal.pone.0109464.
- [9] Calvo PL, Serpe L, Brunati A, et al. Donor CYP3A5 genotype influences tacrolimus disposition on the first day after paediatric liver transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(6):1251-1262. doi: 10. 1111/bcp. 13219.
- [10] 李月霞, 王小硕, 张弋, 等. CYP3A5 基因多态性对儿童亲属活体肝移植后早期他克莫司浓度/剂量比及临床疗效的影响[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38 (7): 414-418. DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 0254-1785. 2017. 07. 006.
- [11] 郑章强, 朱志军, 孙丽莹, 等. CYP3A5 基因多态性对胆道闭锁儿童活体肝移植术后早期他克莫司血药浓度的影响[J]. *中华小儿外科杂志*, 2014, 35 (6): 452-456. DOI : 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2014. 06. 013.
- [12] 陈奕宽, 薛峰, 沈丛欢, 等. 婴幼儿肝移植供受者的 CYP3A5 基因多态性对他克莫司药动学的影响[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36 (1): 1-6. DOI : 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2015. 01. 001.
- [13] Durand P, Debray D, Kolaci M, et al. Tacrolimus dose requirement in pediatric liver transplantation: influence of CYP3A5 gene polymorphism[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14 (9):1017-1025. doi: 10. 2217/pgs. 13. 87.
- [14] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus [J]. *Clin. Pharmacokinet*, 1995, 29(6): 404-430.
- [15] 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. doi: 10. 1007/ s00228-013-1584-7.
- [16] Garcia Sánchez MJ, Manzanares C, Santos-Buelga D, et al. Covariate effects on the apparent clearance of tacrolimus in paediatric liver transplant patients undergoing conversion therapy[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(1): 63-71.

(收稿日期:2018-06-25)

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中华医学学会