

临床药师参与 1 例肺移植患者个体化治疗的药学实践

李纳, 刘楠, 汤姝, 孟海阳, 张晓坚(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

摘要:目的 以 1 例百草枯中毒后肺移植患者为例, 探讨临床药师在肺移植术后患者个体化治疗中的作用。方法 临床药师全程参与肺移植术后患者的治疗并进行全方位的药学监护, 根据患者病情变化和治疗药物监测结果调整优化给药方案、注意药物相互作用、关注药物疗效及不良反应、提供患者用药教育等。结果 通过对患者治疗方案的优化, 感染得到有效控制; 他克莫司血药浓度维持在有效治疗窗范围内, 避免了严重不良反应的发生。对患者用药教育的实施, 提高了患者用药依从性。结论 临床药师深入临床, 对肺移植术后患者实施药学监护, 有利于促进合理用药, 并提高患者用药安全性和有效性。

关键词:临床药师; 肺移植; 药学监护

doi:10.11669/cpj.2019.10.016 中图分类号:R969.3 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)10-0834-05

Pharmaceutical Practice of Individualized Treatment for a Patient after Lung Transplantation by Clinical Pharmacist

LI Na, LIU Nan, TANG Shu, MENG Hai-yang, ZHANG Xiao-jian (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacist in the individualized treatment for lung transplantation patients, using a case of lung transplantation patient after paraquat poisoning. **METHODS** Clinical pharmacist was involved in the treatment of lung transplant recipient and provided the full range of clinical pharmacy services, by adjusting and optimizing the medication regimen according to the patient's condition and the monitoring results of therapeutic drug, paying attention to drug interaction, drug efficacy, adverse reactions and providing education of patient medication. **RESULTS** The infection was effectively controlled and the blood concentration of tacrolimus was maintained within the effective treatment window which avoided the serious adverse reactions, by optimizing the treatment plan. The medication adherence was improved by providing medication education for patient. **CONCLUSION** It is beneficial to promote rational drug use and improve the safety and effectiveness of the drug treatment for clinical pharmacist to go into clinical practice, and carry out pharmaceutical care for lung transplant recipient.

KEY WORDS: clinical pharmacist; lung transplantation; pharmaceutical care

肺移植是终末期肺病患者的有效治疗手段, 但同时也是一个高风险的手术, 术后并发症较多, 其中感染和排斥反应是影响肺移植患者生存率的重要因素。肺移植患者术后需常规预防使用抗感染药物、免疫抑制剂以及其他多种药物来预防和治疗相关并发症。患者往往用药复杂, 药物间相互作用多, 药物不良反应发生风险较高, 极有必要对患者进行个体化的药学监护, 提供专业的药学服务, 从而促进临床合理用药, 提高患者用药安全性和有效性。本试验以作者参与 1 例百草枯中毒后肺移植患者为例, 探讨临床药师在肺移植术后患者个体化治疗中的作用。

1 病例资料

患者, 男, 45 岁, 身高 179 cm, 体质量 56 kg。因

“口服百草枯农药 1 个月”入院。1 个月前患者饮酒后情绪激动口服农药百草枯约 60 mL, 经导泻、保肝、护胃、营养心肌、血液灌流及糖皮质激素等对症治疗后, 患者逐渐出现胸闷症状, 考虑为百草枯所致肺部损伤及纤维化。入院体检: 体温 36.5 °C, 脉搏 78 次·min⁻¹, 呼吸 15 次·min⁻¹, 血压 124/78 mm-Hg。神志清, 精神差, 叩诊清音, 双肺呼吸音粗, 无干、湿啰音, 无胸膜摩擦音。胸部 CT 示: ①考虑双肺炎性改变, 并部分间质性改变; ②双侧肺门增大; ③双侧胸腔积液。入院诊断: 百草枯中毒后双肺纤维化。患者发现血脂升高 4 月, 未特殊治疗; 发现脑梗死 4 月, 无后遗症。否认高血压、糖尿病、心脏病史, 无食物、药物过敏史。吸烟史 30 年, 20 支·日⁻¹; 饮酒史 25 年, 400 g·d⁻¹。

作者简介: 李纳, 女, 主治医师 研究方向: 临床药学及药动学
Tel: (0371)66295644 E-mail: ZXJ0313@126.com

* 通讯作者: 张晓坚, 男, 主任药师 研究方向: 医院药学

2 主要诊疗经过

患者入院后诉胸闷,轻度咳嗽,余无特殊不适。复查尿液百草枯浓度未检出。患者病史和症状体征有肺移植手术指征,排除手术禁忌后于2018年7月28日行“同种异体双侧肺移植术”。术前、术后第4天各给予巴利昔单抗20 mg;术后2 d给予甲泼尼龙500 mg qd进行免疫诱导治疗,后给予初始免疫抑制治疗方案他克莫司2.5 mg q12 h+麦考酚钠肠溶片0.18 g q12h+甲泼尼龙60 mg qd维持治疗,预防排斥反应;术后第5天,甲泼尼龙更换为泼尼松片30 mg qd,每周减量5 mg,减至15 mg qd维持治疗。亚胺培南西司他丁0.5 g ivgtt q8 h预防细菌感染;更昔洛韦0.25 g ivgtt qd预防病毒感染;卡泊芬净首剂70 mg,50 mg ivgtt qd维持治疗以及两性霉素B脂质体10 mg雾化吸入bid,预防真菌感染。

7月31日,监测他克莫司浓度为21.3 ng·mL⁻¹,浓度偏高,暂停用药2 d。8月2日复查他克莫司浓度为6.4 ng·mL⁻¹,药物基因型为CYP3A5*3 GG型(慢代谢者),他克莫司剂量调整为0.75 mg q12h。8月3日,患者凌晨出现一过性发热,体温最高达38.2℃,咳黄脓痰,WBC 14×10⁹·L⁻¹,RBC 3.14×10¹²·L⁻¹,PLT 123×10⁹·L⁻¹,Hb 101 g·L⁻¹,PCT 7.92 ng·mL⁻¹,CRP 27.1 mg·L⁻¹,停用亚胺培南西司他丁,更换为头孢哌酮舒巴坦3 g ivgtt q6 h+替加环素首剂200 mg,随后100 mg ivgtt q12 h抗感染治疗。8月5日,体温36.4℃,WBC 22×10⁹·L⁻¹,RBC 3.39×10¹²·L⁻¹,PLT 220×10⁹·L⁻¹,Hb 108 g·L⁻¹,PCT 8.08 ng·mL⁻¹,CRP 157.6 mg·L⁻¹,肺泡灌洗液培养出肺炎克雷伯菌(ESBL+)。患者食欲欠佳,恶心、呕吐两次,给予托烷司琼5 mg iv qd对症处理。8月6日,复查他克莫司浓度为5.4 ng·mL⁻¹,剂量调整至早1 mg,晚1.5 mg q12 h。8月10日,WBC 19.7×10⁹·L⁻¹,RBC 2.44×10¹²·L⁻¹,PLT 154×10⁹·L⁻¹,Hb 77 g·L⁻¹,PCT 1.76 ng·mL⁻¹,CRP 15.61 mg·L⁻¹,体温36.5℃。患者夜间出现全腹压痛,听诊肠鸣音亢进,血脂酶164.1 U·L⁻¹,淀粉酶、血脂正常,床旁彩超未见明显异常。8月11日,停用头孢哌酮舒巴坦及替加环素,给予哌拉西林他唑巴坦4.5 g ivgtt q8 h;同时禁食水,行肠外营养,加用生长抑素3 mg ivgtt q12 h。复查他克莫司7.2 ng·mL⁻¹,剂量调整至1.5 mg q12 h。8月13日,患者腹痛缓解,体温36.5℃,WBC 8.2×10⁹·L⁻¹,RBC 2.43×10¹²·L⁻¹,PLT 203×10⁹·L⁻¹,Hb 78 g·L⁻¹,PCT 1.41 ng·mL⁻¹,

CRP 2.63 mg·L⁻¹,复查血脂肪酶、血淀粉酶正常。他克莫司浓度升至11.4 ng·mL⁻¹。8月15日,患者腹泻5次,给予双歧杆菌四联活菌片1.5 g po tid调节肠道菌群。复查他克莫司浓度7.4 ng·mL⁻¹,剂量调整至2 mg q12 h。8月17日,复查他克莫司浓度5.1 ng·mL⁻¹,剂量调整至早2 mg,晚2.5 mg q12 h。8月20日,患者体温36.6℃,他克莫司浓度5.3 ng·mL⁻¹,剂量暂不调整。肺部炎症较前好转,停用哌拉西林他唑巴坦。卡泊芬净更换为泊沙康唑10 mL q12 h po,预防真菌感染。8月22日,复查他克莫司浓度8.1 ng·mL⁻¹。8月23日,患者腹泻6次,黄稀便,加用蒙脱石散3 g po tid,布拉氏酵母菌散0.5 g冲服 bid对症治疗。8月24日,复查他克莫司浓度18.4 ng·mL⁻¹,晚间暂停服用他克莫司1次,继续观察浓度变化。8月25日,复查他克莫司浓度为12.2 ng·mL⁻¹,剂量调整为早1.0 mg,晚1.5 mg。停用更昔洛韦针,序贯改为更昔洛韦胶囊1 g po tid预防病毒感染。8月30日,复查他克莫司浓度为12.6 ng·mL⁻¹。加用复方磺胺甲噁唑片800/160 mg po bid预防肺孢子菌感染,同时给予碳酸氢钠片1 g po tid碱化尿液。9月3日,复查他克莫司质量浓度10.3 ng·mL⁻¹。9月5日,患者病情稳定出院。患者住院期间主要治疗药物见表1,他克莫司治疗药物浓度监测结果见图1。

3 讨论

3.1 抗感染治疗方案分析

感染是肺移植术后常见的并发症,占肺移植患者死亡原因的25%左右^[1]。同时由于移植肺直接与自然界相通,移植肺血供改变及去神经化致纤毛清除功能和咳嗽反射减弱,免疫抑制药的长期使用,术前供者、患者来源病原体的定植,使肺移植较其他实体器官移植更易发生感染^[2]。特别是术后早期(<1个月)为肺部感染的高峰期,感染病原体主要来源于供体、受体或院内感染,其中细菌多见,其次为真菌和病毒。

蔡小军等^[3]研究发现,肺移植患者术后感染的病原菌,以革兰阴性菌为主,占81.79%,排名前5位的依次为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和嗜麦芽窄食单胞菌;革兰阳性菌占9.35%,以金黄色葡萄球菌、溶血性葡萄球菌及表皮葡萄球菌居多;真菌占8.86%,以白色假丝酵母菌、丝状真菌为主。本例患者供肺误吸,培养出大肠埃希菌,同时结合本院的菌群分布和耐药特征,术

后经验性给予亚胺培南西司他丁抗细菌治疗。8月3日,患者WBC缓慢升高,中性粒占比较高,夜间咳出黄脓痰,气管镜可见大量黄色黏痰,不易吸出,最高体温达38.2℃。患者长期使用免疫抑制剂治疗,免疫功能低下;并且接受有中心静脉插管、机械通气等侵入性操作,结合ICU病房的病原菌流行病学特征,有感染多重耐药菌的危险因素^[4],抗感染药物改为头孢哌酮舒巴坦和替加环素联合抗感染治疗。8月5日,肺泡灌洗液培养出肺炎克雷伯菌(ESBL+),对亚胺培南西司他丁、哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星敏感,抗感染治疗方案暂不调整。8月10日,患者出现全腹压痛,血脂肪酶164.1 U·L⁻¹,淀粉酶、血脂正常,复查CT提示:①胰头部体积稍增大,肠系膜轻微渗出,右侧肾前筋膜增厚,请结合临床排除轻症胰腺炎;②两肺渗出样改变,较前减轻,纵隔及颈、胸壁皮下间隙积气也较前减少。临床药师分析,患者轻症胰腺炎的临床表现,不排除是由替加环素引起的不良反应,结合患者肺部感染症状有所减轻,建议停用头孢哌酮舒巴坦及替加环素,可给予哌拉西林他唑巴坦继续抗感染治疗。8月20日,患者体温正常,肺部炎症减轻,炎症指标不高,转至普通病房,建议停用哌拉西林他唑巴坦。

肺移植患者术后容易发生真菌感染,发病率为15%~35%,死亡率为80%,以曲霉菌和念珠菌感染多见^[5]。肺移植患者处于免疫功能低下状态,一旦发生侵袭性真菌病,病情进展迅速,影响移植植物功能,威胁患者的生命,临床上针对真菌感染一般采取普遍性预防策略,对真菌感染指标进行连续性监测。一般推荐肺移植术后前3个月内需要预防性抗曲霉菌治疗,可选择的药物包括两性霉素B脂质体雾化吸入,伏立康唑、伊曲康唑或棘白菌素类药物的全身使用^[6-7]。本例患者由于是百草枯中毒后,多脏器功能受损,宜选择药物安全性相对较高,且与他克莫司相互作用少的卡泊芬净全身给药,联合两性霉素B脂质体雾化吸入预防真菌感染。8月20日,考虑到给药方便性,卡泊芬净更换为泊沙康唑口服给药,继续预防真菌感染。泊沙康唑是被FDA批准的用于预防侵袭性曲霉菌病的第一个药,与其他三唑类药物相比,肺部组织浓度较高,抗菌谱广,对接合菌有效;具有相对较低的不良反应发生率,耐药性也有较大的改善^[8-9]。肺移植术后6个月内免疫抑制程度较高,免疫力低下,需要常规预防肺孢子菌感染,复方磺胺甲噁唑为一线预防药物,对于含磺胺药物

过敏的患者,可给予氨苯砞、吸入型喷他脒或阿托伐醌,作为替代方案^[10]。同时给予碳酸氢钠片碱化尿液,促进复方磺胺甲噁唑的排泄,减轻其肾毒性。

肺移植患者术后常容易发生病毒感染,其中最常见病毒病原体为巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV),与其他实体器官移植术后患者相比,其术后CMV感染和疾病的发生率最高^[11]。术后对巨细胞病毒采取普遍预防措施,选用更昔洛韦或缙更昔洛韦,预防3~6个月^[12]。基于药物经济性的考虑,本例患者选用更昔洛韦预防巨细胞病毒感染。

表1 住院期间主要治疗药物

药物	用法用量	使用日期
甲泼尼龙针	500 mg ivgtt qd	7.28-7.30
	60 mg ivgtt qd	7.30-8.1
泼尼松片	30 mg po qd	8.1-8.8
	25 mg po qd	8.8-8.15
	20 mg po qd	8.15-8.22
	15 mg po qd	8.22-9.5
他克莫司胶囊	2.5 mg po q12 h	7.29-7.31
	0.75 mg po q12 h	8.2-8.6
	早1 mg,晚1.5 mg po	8.6-8.11
	早1.5 mg,晚1.5 mg po	8.11-8.15
	早2 mg,晚2 mg po	8.15-8.17
	早2 mg,晚2.5 mg po	8.17-8.25
更昔洛韦片	早1 mg,晚1.5 mg po	8.25-9.5
麦考酚钠肠溶片	0.18 g po q12 h	8.3-9.5
巴利昔单抗针	20 mg ivgtt qd	7.28,7.31
亚胺培南西司他丁针	0.5 g ivgtt q8 h	7.29-8.3
卡泊芬净针	首剂70 mg,50 mg ivgtt qd	7.29-8.20
更昔洛韦针	0.25 g ivgtt qd	7.29-8.25
更昔洛韦胶囊	1 g po tid	8.25-9.5
两性霉素B脂质体	10 mg 雾化吸入 bid	8.2-9.5
头孢哌酮舒巴坦针	3 g ivgtt q6h	8.3-8.11
替加环素针	首剂200 mg,维持剂量100 mg ivgtt q12 h	8.3-8.11
托烷司琼针	5 mg iv qd	8.5-8.11
生长抑素针	3 mg ivgttq12 h	8.11-8.15
哌拉西林他唑巴坦针	4.5 givgtt q8 h	8.11-8.20
双歧杆菌四联活菌片	1.5 g po tid	8.15-8.27
泊沙康唑口服混悬液	10 mL po q12 h	8.20-9.5
布拉氏酵母菌散	0.5 g 冲服 bid	8.23-9.5
蒙脱石散	3 g po tid	8.23-8.27
复方磺胺甲噁唑	800/160 mg po bid	8.30-9.5
碳酸氢钠片	1 g po tid	8.30-9.5

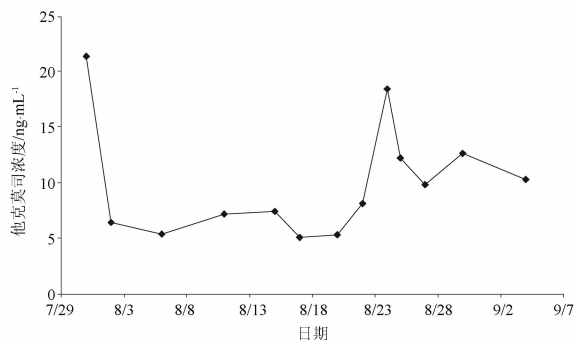


图1 患者的他克莫司治疗药物监测结果

3.2 他克莫司血药浓度的影响因素分析

肺移植术后患者他克莫司的目标谷浓度一般维持在 $5 \sim 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 结合患者年龄、术后时间、移植术后排异史及感染史, 此患者的谷浓度建议维持在 $10 \sim 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[13]。他克莫司血药浓度具有较大的个体间和个体内差异, 其血药浓度受多种因素影响, 如: 性别、年龄、肝药酶活性、肝肾功能、胃肠道功能、血红蛋白以及联合用药等。

他克莫司主要经肝脏 CYP3A4 和 CYP3A5 酶代谢, CYP3A5 的基因突变是影响酶活性的最主要因素, 其中最具有功能意义的突变位点是 CYP3A5 * 3, 在中国汉族人群中的突变频率为 72.17%^[14]。携带 CYP3A5 * 3 纯合子个体不能表达有酶活性的 CYP3A5 蛋白, 进而延缓他克莫司的代谢。有研究表明, 若患者服用相同剂量的他克莫司, 基因型 CYP3A5 * 1/* 1 和 * 1/* 3 的患者血药浓度均低于 * 3/* 3 型的患者, 对含 CYP3A5 * 3 等位基因的患者在应用他克莫司时应较常规减少用药剂量并注意不良反应的发生^[15]。本例患者基因型为 CYP3A5 * 3/* 3, 属于慢代谢者, 推荐的起始剂量为 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[16], 患者体质量为 56 kg, 初始剂量应给予 2 mg q12 h , 后根据治疗药物监测结果及时调整维持剂量。

8月20日之前, 逐渐增加他克莫司的给药剂量, 血药浓度仍然难以达到目标浓度。从8月6日开始患者血红蛋白逐渐降低, 8月14日降至 $70 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 可能会降低他克莫司的浓度。他克莫司吸收入血后, 与红细胞高度结合, 导致全血/血浆的浓度分布率大致为 20:1。张瑞麟等^[17]研究表明, 他克莫司的谷浓度与血红蛋白(Hb)呈显著正相关性, 即 Hb 值越高, 其谷浓度越高。Hb 降低, 会使血液中的他克莫司结合型减少而游离型增加, 从而增加他克莫司的清除, 降低其谷浓度。患者8月15日开始出现腹泻, 通常认为腹泻有可能会影响他克莫司在胃肠道的吸收, 从而降低其血药浓度。但是, 有研究表明, 腹泻可以升高他克莫司的血药浓度, 可能与腹泻导致肠黏膜上皮细胞破坏, 使 CYP3A4 和 CYP3A5 的表达或活性降低, P-糖蛋白的表达减少或功能破坏, 从而减少了他克莫司的分解代谢, 增加其吸收有关^[18]。本例患者观察到腹泻期间他克莫司浓度有下降的趋势, 可能是其他因素综合作用的结果。

8月24日, 复查他克莫司浓度高达 $18.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 可能与8月20日开始泊沙康唑的使用有关。泊沙康唑虽然不是 CYP3A4 的底物, 但是其

强效抑制剂, 与他克莫司合用, 可以抑制他克莫司的代谢, 升高其血药浓度约 1.2 倍, 增加其药-时曲线下面积约 3.6 倍^[19]。建议开始泊沙康唑治疗时, 他克莫司的剂量减至原剂量的 1/3。他克莫司剂量及时减量后, 血药浓度维持在正常范围内。

3.3 药物不良反应的监护

肺移植术后患者使用的药物非常多, 有可能发生药物不良反应, 临床药师重点监护了以下重要不良反应: ①胰腺炎: 患者使用替加环素后出现恶心、呕吐、腹痛、血脂肪酶升高, 不排除轻症胰腺炎的可能。停药后症状缓解, 疑与替加环素的不良反应有关; ②腹泻: 免疫抑制剂的使用是术后患者发生腹泻的重要原因, 术后应监测他克莫司的血药浓度, 避免浓度过高; 麦考酚钠肠溶片导致腹泻的发生率较吗替麦考酚酯明显降低。术后广谱抗生素的使用, 有可能引起肠道菌群失调, 是导致腹泻的另一个常见原因, 尽量避免反复长时间应用同一种抗生素, 必要时及时停用抗生素; ③骨髓抑制: 麦考酚钠肠溶片常见的不良反应包括白细胞减少、血小板减少; 更昔洛韦也会引起粒细胞减少、血红蛋白降低和血小板减少。应注意监测患者血常规变化; ④肝、肾功能损害: 泊沙康唑严重的不良反应为肝毒性, 肾毒性是他克莫司的常见不良反应, 可以出现血肌酐升高, 尿素氮升高, 尿量减少等临床表现。复方磺胺甲噁唑使用后可引起间质性肾炎、结晶尿、管型尿、血尿等不良反应, 需注意碱化尿液。定期监测肝、肾功能; ⑤高血压、高血糖、高血脂: 主要与他克莫司和糖皮质激素的使用有关, 需要注意定期监测血压、血糖和血脂, 必要时对症治疗。

3.4 患者用药教育

肺移植术后患者口服药物比较多, 对自己的用药缺乏足够了解, 可能导致患者用药依从性不佳或者不能及时发现药物不良反应等问题。临床药师为患者制定了给药时间表, 详细向患者解释每一种药物的作用、常见的不良反应、正确的服用方法与注意事项等。并对患者进行出院用药教育, 告知患者饮食上以高蛋白、高纤维素、高热量、高钙食物为主, 要求低脂、低盐、低糖, 清淡饮食, 荤素搭配, 营养均衡; 餐具专人专用, 注意饮食卫生, 忌生冷辛辣食品和生鲜食品; 禁止食用葡萄柚、柚子、橙子、石榴、葡萄等可以影响他克莫司浓度的水果; 忌食可以增强免疫力的保健品或食物, 如人参、西洋参、蜂皇浆、木耳、香菇、红枣等; 忌饮碳酸饮料、浓茶、咖啡等; 注意要戒烟酒。生活上作息规律, 养成良好的生活习惯; 注

意个人卫生;避免去人多拥挤的公共场所,外出戴口罩;户外活动注意防晒;注意保暖,避免受凉感冒;适当锻炼。强调患者服用药物要遵医嘱按时按量服用,不能自行随意减量、加量或停药;并叮嘱其定时来门诊随访。

4 小 结

肺移植术后患者主要治疗药物包括预防细菌、真菌、病毒感染的药物以及免疫抑制剂,其中免疫抑制剂需要终身服用。对于术后感染的预防和治疗,恰当选择抗菌药物,合理更换抗菌药物非常重要。免疫抑制剂他克莫司的治疗窗窄,其药物浓度受多种因素影响,临床药师应注意考虑患者病理生理状况、药物相互作用、药物代谢酶基因多态性、治疗药物监测结果等,参与制定个体化的免疫抑制治疗方案,维持他克莫司浓度在目标浓度范围内。临床药师还需要对可能出现的药物不良反应进行药学监护,并对患者进行用药教育,指导患者正确用药,提高患者的用药依从性。临床药师积极参与肺移植术后患者的治疗,充分发挥自己的专业特长,提供全方位的药学服务,保障患者安全、有效、合理用药。

REFERENCES

[1] STEHLIK J, EDWARDS L B, KUCHERYAVAYA A Y, *et al.* The registry of the international society for heart and lung transplantation; twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(10):1031-1049.

[2] WU B, CHEN J Y. Progress in prevention and treatment of infection after lung transplantation[J]. *Chin J Organ Transplant*(中华器官移植杂志), 2015, 36(5):298-301.

[3] CAI X J, SONG H Z, JIAO Z, *et al.* Distribution and drug resistance characteristics of pathogens for infection after lung transplantation from 2010 to 2016[J]. *Chin J Organ Transplant*(中华器官移植杂志), 2017, 38(9):513-519.

[4] HUAN G, DENG Z D, NI Y X, *et al.* Chinese experts' consensus on prevention and control of multidrug resistance organism healthcare-associated infection[J]. *Chin J Infect Control*(中国感染控制杂志), 2015, 14(1):1-9.

[5] SOLE A, SALAVERT M. Fungal infections after lung transplantation[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15(3):243-253.

[6] NEOH C F, SNELL G I, KOTSIMBOS T, *et al.* Antifungal prophylaxis in lung transplantation-a world-wide survey[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(2):361-366.

[7] CHINESE MEDICAL ASSOCIATION BRANCH OF ORGAN TRANSPLANTATION, CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION BRANCH OF ORGAN TRANSPLANT PHYSICIAN. Guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease for solid organ transplant recipients in China (2016)[J]. *Chin J Organ Transplant*(中华器官移植杂志), 2016, 37(5):300-305.

[8] MA X, ZHAO L, WANG X X, *et al.* Advances in research on pharmacokinetic characteristics and therapeutic drug monitoring for the antifungal extended-spectrum posaconazole[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2016, 51(6):433-436.

[9] CONTE J E, DEVOE C, LITTLE E, *et al.* Steady-state intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in lung transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9):3609-3613.

[10] FISHMAN J A. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(8):1397-1405.

[11] HUMAR A, SNYDMAN D. AST INFECTIONS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(suppl 4):78-86.

[12] CHINESE MEDICAL ASSOCIATION BRANCH OF ORGAN TRANSPLANTATION, CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION BRANCH OF ORGAN TRANSPLANT PHYSICIAN. Guidelines for the diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection for solid organ transplant recipients in China(2016)[J]. *Chin J Organ Transplant*(中华器官移植杂志), 2016, 37(9):561-565.

[13] SCHEFFERT J L, RAZA K. Immunosuppression in lung transplantation[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(8):1039-1053.

[14] DING Q, FENG D H. CYP3A5 gene polymorphisms and clinical rational use of drug[J]. *Pharm J Chin PLA*(解放军药理学学报), 2015, 31(5):435-438.

[15] CHEN Y M, LI Y, HAN Z Y, *et al.* Effect of CYP3A5 genetic polymorphisms on the blood concentration of tacrolimus [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*(中国组织工程研究与临床康复), 2008, 12(31):6055-6059.

[16] CHEN C, ZHANG Y J, HE X L, *et al.* Interpretation of tacrolimus guidelines for individualized medication[J]. *J Med Postgrad*(医学研究生学报), 2017, 30(4):342-347.

[17] ZHANG R L, LI Z D, LIU M, *et al.* Influential factors of blood steady state trough concentration of FK506 in patients undergoing renal transplant[J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China*(中国医院用药评价与分析), 2012, 12(3):233-235.

[18] TENG L C, WANG C X, CHEN L Z, *et al.* Effect of diarrhea on tacrolimus blood trough levels in kidney transplantation recipients [J]. *J Nephrol Dialy Transplant*(肾脏病与透析肾移植杂志), 2009, 18(5):406-409.

[19] SANSONE-PARSONS A, KRISHNA G, MARTINHO M, *et al.* Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(6):825-834.

(收稿日期:2018-12-05)