

## 免疫抑制剂治疗药物监测在器官移植领域的应用进展

吴灵洁<sup>1</sup>, 叶珍洁<sup>1</sup>, 张晓颖<sup>1</sup>, 俞晓玲<sup>1</sup>, 李超鹏<sup>2</sup>, 陈露露<sup>2</sup>, 刘小龙<sup>1\*</sup>

1. 福建医科大学孟超肝胆医院, 福建 福州 350025

2. 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410000

**摘要:** 排斥反应是影响异体器官移植术后移植器官长期存活的独立危险因素, 免疫抑制剂的应用可预防排斥反应发生, 极大地提高了患者移植物的存活率, 但临床上在使用免疫抑制剂过程中, 需要对治疗药物进行浓度监测。目前常用的检测方法有免疫分析法及色谱法, 其中液相色谱串联质谱法因具有专属性强、准确度高、分析快速、灵敏度高优点, 大多数临床实验室以该测定方法作为治疗药物监测的金标准。基于临床常用免疫抑制剂的药理及药动学特性, 将免疫抑制剂的检测方法分为全血型免疫抑制剂的检测与血浆型免疫抑制剂的检测, 并分别对两类药物的血药浓度监测方法进行综述, 旨在为免疫抑制剂在器官移植领域的临床安全合理用药提供更直接的指导依据。

**关键词:** 免疫抑制剂; 器官移植; 治疗药物监测; 合理用药

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 03-0583-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.026

## Application progress on therapeutic drug monitoring of immunosuppressants in organ transplantation

WU Lingjie<sup>1</sup>, YE Zhenjie<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoying<sup>1</sup>, YU Xiaoling<sup>1</sup>, LI Chaopeng<sup>2</sup>, CHEN Lulu<sup>2</sup>, LIU Xiaolong<sup>1</sup>

1. Mengchao Hepatobiliary Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

2. Hunan Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples, Changsha 410000, China

**Abstract:** Rejection is an independent risk factor affecting the long-term survival of transplanted organs after allogeneic organ transplantation. The application of immunosuppressants can prevent rejection and greatly improve the survival rate of patient transplants. At present, the commonly used detection methods for the detection of immunosuppressants include immunoassay and chromatography. Liquid chromatography tandem mass spectrometry has the advantages of strong specificity, high accuracy, fast analysis, and high sensitivity, and is the "gold standard" in most clinical laboratories for therapeutic drug monitoring of immunosuppressants. Based on the pharmacological and pharmacokinetic characteristics of immunosuppressants commonly used in clinical practice, the detection methods of immunosuppressants are divided into immunosuppressant in blood and immunosuppressant in plasma, and the monitoring methods are reviewed, aiming to provide more significant and direct guidance for immunosuppressants clinical rational drug use application in organ transplantation.

**Key words:** immunosuppressants; organ transplantation; therapeutic drug monitoring; rational drug use

器官移植作为20世纪生命科学的重大发展, 作为治疗终末期器官功能衰竭的有效医疗手段, 在中国得到了长足发展。据统计, 中国肾移植数量位居世界第2位<sup>[1]</sup>; 近5年中国肝癌肝移植例数占移植总例数的37.1%, 远超美国的18.5%~35.0%<sup>[2]</sup>。如何长期维持良好的抑制器官功能, 仍是目前器官移植

领域面临的最突出的难题。排斥反应是影响异体器官移植术后移植器官长期存活的独立危险因素, 其中免疫抑制剂在器官移植中起到了预防、治疗排斥反应的作用。合理的免疫抑制方案可最大程度发挥其抗排斥反应作用, 使移植长期存活的同时可减少其产生的不良反应, 以保障移植受者长期高

收稿日期: 2021-11-12

基金项目: 福州市科技计划项目(2021-S-104); 湖南省重点研发计划(2019SK2241); 2019年度湖南创新型省份建设专项创新平台(2019CB1014); 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室项目(2017TP1037); 福建省卫生健康青年科研课题(2020QNA074)

第一作者: 吴灵洁(1988—), 女, 助理研究员, 研究方向为药动学及临床药学研究。Tel: (0591)88116019 E-mail: ljiewu@126.com

\*通信作者: 刘小龙, 男, 研究员, 研究方向为临床药学研究。Tel: (0591)83705927 E-mail: xiaoloong.liu@gmail.com

质量生存。

目前临床上常用的免疫抑制类药物有4种:(1)以环孢素(ciclosporin, CsA)及他克莫司(tacrolimus, FK506)为代表的钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI);(2)吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)等以霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)为活性成分的抗细胞增殖类药物;(3)糖皮质激素;(4)以雷帕霉素(rapamycin or sirolimus, SRL)及其衍生物为代表的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂<sup>[3]</sup>。CsA是第1个用于抑制钙调磷酸酶的药物,不良反应较FK506大,尤其表现在对肝、肾和神经系统的损伤方面;目前大多数肝、肾移植患者主要使用FK506,然而其在肝移植后期表现出明显的不良反应,尤其是引起严重感染和肾毒性<sup>[4]</sup>。同时,有报道认为移植术后免疫抑制药物钙调磷酸酶抑制剂的使用是肝癌复发的独立危险因素<sup>[5]</sup>。雷帕霉素及其衍生物为代表的mTOR抑制剂在预防排斥反应发生的同时,能有效抑制肿瘤细胞的生长,在多种常见的癌症中有效地发挥了治疗效果,且具有高效、低剂量等优势,具有良好的发展前景<sup>[6]</sup>。MPA类药物已经证实与多种免疫抑制剂联合应用时,可提高免疫抑制效果,并降低药物毒性<sup>[3]</sup>。本文就以上几种器官移植领域常用的免疫抑制剂的浓度监测必要性及检测方法进行综述,以期该类药物的临床合理用药提供更直接的指导依据。

## 1 药物监测的必要性

2019年版的《器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范》<sup>[3]</sup>明确提出了对抑制钙调磷酸酶、霉酚酸类衍生物及雷帕霉素的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的要求及有效浓度范围。

### 1.1 抑制钙调磷酸酶TDM的必要性

CsA是第一种用于抑制钙调磷酸酶的药物,属于多肽类的免疫抑制剂,有良好的免疫抑制活性,通过选择性抑制T淋巴细胞增殖活性,进而抑制白细胞介素-2(IL-2)和 $\gamma$ 干扰素的分泌,并完全抑制自然杀伤细胞的杀伤活力;口服CsA的生物利用度仅为30%,且个体差异大、治疗窗窄,故应对CsA进行药物浓度的监测,在确保疗效的情况下,避免产生浓度相关的毒性反应<sup>[7]</sup>。

继CsA后,大环内酯类抗生素FK506被批准上市,FK506是通过与T细胞内的FK506结合蛋白相结合形成复合物,通过抑制钙调磷酸酶,从而抑制

白细胞介素-2(IL-2)的表达,阻断T淋巴细胞的活化和增殖;细胞色素P3A5(cytochrome P3A5, CYP3A5)的基因多态性与遗传高度相关,且是FK506代谢的主要酶类,故FK506的药物浓度在个体间差异很大,同时FK506的治疗窗很窄,超剂量可造成肾衰竭,甚至引起溶血性尿毒症综合征,因此在结合基因检测的同时,对FK506的药物浓度进行监测十分必要<sup>[4]</sup>。

### 1.2 雷帕霉素TDM的必要性

作为90年代末期经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于防治肾移植排斥反应的免疫抑制剂,雷帕霉素可抑制T细胞和B细胞的增殖分化<sup>[8]</sup>;在肝移植患者中雷帕霉素的免疫抑制方案可促进调节性T细胞和调节性B细胞的增殖,以及白细胞介素-10(IL-10)与转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的水平增加,这都有助于减轻移植术后的免疫排斥反应,并减轻胆道并发症<sup>[9]</sup>。mTOR抑制剂的抗免疫临床效果好,并较CNI免疫抑制剂肾毒性很小<sup>[10]</sup>;然而SRL也存在个体差异大的问题,剂量不足会发生急性排斥反应,剂量过高则会导致血小板减少、白细胞减少或高酯血症等,因此需监测SRL的血药浓度,为其最佳治疗剂量的选择给出指导意见<sup>[11]</sup>。

### 1.3 霉酚酸TDM的必要性

霉酚酸是临床常用药吗替麦考酚酯和麦考酚钠肠溶片的活性成分,MPA是肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂,消耗细胞内鸟嘌呤核苷酸,最终抑制T、B淋巴细胞的增殖,广泛使用于实体器官移植领域;因MPA药物代谢动力学受种族<sup>[12-13]</sup>、移植术后时间<sup>[14]</sup>、肝肾功能、血浆白蛋白水平及药物相互作用等因素影响,肾移植患者个体间MPA浓度变异度大。既往研究表明服用固定剂量的MPA制剂,不同患者间MPA的谷浓度( $C_0$ )可相差10倍,0~12h给药间隔MPA药时曲线下面积(area under the curve, AUC)可相差5倍,而AUC<sub>0~12</sub>与MPA的免疫抑制疗效及毒副作用显著相关<sup>[15-16]</sup>,当AUC<sub>0~12</sub><30 mg·h·L<sup>-1</sup>时,发生急性排斥反应的概率增加,而AUC<sub>0~12</sub>>60 mg·h·L<sup>-1</sup>时,易发生不良反应。

此外,AUC<sub>0~12</sub>与肾移植术后器官功能恢复尤为相关<sup>[17]</sup>,治疗药物监测下应用MPA类药物可显著降低治疗失败、不良反应及急性排斥反应的发生率,故为防止或减少药物的毒性或排斥反应,延长移植存活期,推荐应对使用MPA类药物的肾移植患者尤其是高排斥风险、免疫抑制剂减量、肝肾功能

不全、联用多种药物、疗效不佳以及发生药物不良反应的患者进行治疗药物监测,保证其AUC<sub>0-12</sub>维持在30~60 mg·h·L<sup>-1</sup>[18]。

### 1.4 药物间的相互作用

目前,器官移植患者术后服用免疫抑制药物后

患者可能出现感染、肿瘤、周围神经病变、头痛、癫痫发作<sup>[19]</sup>及常见的脂代谢异常<sup>[20]</sup>等并发症,这些都涉及复杂的合并用药情况。表1总结了器官移植患者临床用药中常见可引起免疫抑制剂药物浓度变化的合并用药。

表1 药物相互作用  
Table 1 Drug-drug interactions

免疫抑制剂	联合用药代表药品	作用机制	存在风险
他克莫司 <sup>[3,21-23]</sup> (通过肝药酶CYP代谢,同时其为P-糖蛋白底物)	伏立康唑、红霉素、硝苯地平 尼卡地平等 五酯胶囊、甲硝唑等 利福平等 苯妥因钠、卡泊芬净等	抑制CYP3A4酶活性,导致他克莫司消除障碍 两药均由CYP3A代谢,降低他克莫司消除 抑制CYP酶活性,并逆转P-糖蛋白过表达及抑制P-糖蛋白功能 诱导CYP酶系统和P-糖蛋白功能 CYP酶诱导剂	增加他克莫司浓度(毒性) 降低他克莫司浓度(排斥)
环孢素A <sup>[3,24-25]</sup> (经肝脏CYP3A酶系代谢,自胆汁排除)	多潘立酮等 雷尼替丁能、伊曲康唑、红霉素等 奥美拉唑、尼卡地平等 卡马西平、联苯双酯、利福平等	促进肝肠循环,提高生物利用度 抑制CYP3A4酶活性,导致环孢素A消除障碍 两药均由CYP3A代谢,降低环孢素A消除 CYP酶诱导剂	增加环孢素A浓度(毒性) 降低环孢素A浓度(排斥)
雷帕霉素 <sup>[3,2526]</sup> (通过肝药酶CYP代谢,同时为P-糖蛋白底物)	尼卡地平、伊曲康唑、西沙比利等 卡马西平、利福平等	抑制CYP3A4酶活性,导致雷帕霉素消除障碍 CYP3A4酶诱导剂	增加雷帕霉素浓度(毒性) 降低雷帕霉素浓度(排斥)
麦考酚钠肠溶片和吗替麦考酚酯 <sup>[2527]</sup> (受到肾脏清除及肝肠循环影响)	水杨酸、非诺贝特等 考来烯胺、环丙沙星等 抗酸剂等	高蛋白结合率,产生竞争作用 改变肝肠循环,降低MPA的AUC MPA与抗酸剂中存在的铝和氢氧化镁螯合	增加游离MPA浓度(毒性) 降低MPA浓度(排斥)

## 2 免疫抑制药物TDM的临床应用

### 2.1 TDM的样本采集

需要进行血药浓度监测的免疫抑制药物中,MPA与血浆蛋白的结合率高达98%,因此其检测样本类型为血浆<sup>[3]</sup>。在服用钙调磷酸酶抑制剂和mTOR抑制剂的患者血液样本中,超过75%药物与红细胞结合,因此对这两类免疫抑制剂的浓度检测均采用全血样本<sup>[28]</sup>。

**2.1.1 免疫抑制剂血浆样本及采样时间** MPA类免疫抑制剂在体内经酶的作用下均可快速水解为其活性物MPA,并分布全身。MMF经口服后在胃内释放并吸收,肾移植患者MMF口服利用度为80.7%,达峰时间( $t_{max}$ )为1~2 h<sup>[27]</sup>。而EC-MPS在肠道释放吸收,故其吸收与MMF相比有0.25~1.25 h的延迟, $t_{max}$ 为1.5~2.75 h。MPA的AUC<sub>0-12</sub>全时分析被认为是评估整体药物暴露的金标准,传统方法计算MPA的AUC<sub>0-12</sub>需要在12 h内采集至少8~10个不同时间点的样本,时间成本与经济成本高,不适用临床治疗中常规的治疗药物监测。药物稳态C<sub>0</sub>常作为治疗药物监测的指标,然而MPA的C<sub>0</sub>与其

临床疗效、耐受性以及AUC<sub>0-12</sub>相关性差<sup>[18]</sup>。近年来,许多临床试验利用有限采样法(limited sampling strategy, LSS)估算药动学参数与生物等效一致性,即采集有限(3~4次)血液样本检测药物的血药浓度,并通过多元线性回归建立AUC与各时间点药物浓度的线性数学模型,用于估算相同人群的AUC<sup>[29-30]</sup>。

**2.1.2 免疫抑制剂全血样本及采样时间** 临床上推荐服药达到稳态后次日晨服药前C<sub>0</sub>作为全血免疫抑制剂治疗药物监测指标,并建议在给药前0.5 h内抽血。CsA服药后2 h的血药峰浓度(C<sub>2</sub>)与AUC相关性最大,因此针对采用包含CsA免疫抑制方案的患者,需采集C<sub>0</sub>和C<sub>2</sub>进行检测<sup>[3]</sup>。

### 2.2 免疫抑制剂药物TDM的检测方法

目前临床常用的免疫抑制剂TDM检测方法及免疫分析法及色谱法。

**2.2.1 免疫分析法** 现常用的免疫分析技术主要包括化学发光微粒子免疫法(chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA)和酶放大免疫测定技术(enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT),因自动化程度高、操作简单、检测速度快、且

有商品化试剂,成为国内广泛使用的检测方法;然而免疫分析法存在专属性较差、对检测环境要求较高、试剂盒稳定性较差等缺点,限制该方法在临床中的应用。特别是存在非特异性的交叉反应性,其中EMIT的试剂与FK506代谢物具有交叉反应性,这将会导致患者样品中FK506浓度比实际有效浓度高,偏差高达30%~36%<sup>[21]</sup>。

**2.2.2 色谱法** 色谱法是根据待测物在流动相与色谱柱中的不同分配系数或不同的亲和力,实现对待测物的分离,并结合检测器对待测物进行定量分析。基于免疫分析法与液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)的全血免疫抑制剂药物浓度检测服务在全球的占比基本持平<sup>[31]</sup>。LC-MS/MS以质谱为检测器,具有较强的专属性,因而不受代谢物非特异性

交叉反应的影响,且LC-MS/MS还具专属性强、准确度高、分析快速、灵敏度高等优点,大多数临床实验室以该测定方法作为治疗药物监测的金标准<sup>[32]</sup>。同时相较于免疫分析法的单药检测,LC-MS/MS法可实现药物的联合检测,在同一个检测条件下同时检测多种药物,可节约成本与检测时间。特别是针对钙调磷酸酶抑制剂和mTOR抑制剂的联检,有很强的临床推广性。

**2.3 有效浓度范围**

指南及相关技术规范对各类免疫抑制剂目标血药浓度进行了界定,见表2<sup>[3,27]</sup>。依据测定的血药浓度,并结合用药方案和患者情况,临床医师可判定患者的药物暴露和处置状态,从而给出合理的个体用药方案。

表2 免疫抑制剂有效浓度范围  
Table 2 Target concentration ranges of immunosuppressants

药品	用药方案	检测时间	检测目标		
			C <sub>0</sub> /(ng·mL <sup>-1</sup> )	C <sub>2</sub> /(ng·mL <sup>-1</sup> )	AUC/(mg·h·L <sup>-1</sup> )
CsA	CsA+MPA+糖皮质激素	移植后<1个月	150~300	1 000~1 500	—
		移植后1~3个月	150~250	800~1 200	—
		移植后4~12个月	120~250	600~1 000	—
		移植后>12个月	80~120	>400	—
FK506	FK506+MPA+糖皮质激素	移植后<1个月	8~12	—	—
		移植后1~3个月	6~10	—	—
		移植后3~12个月	4~0	—	—
		移植后>12个月	4~8	—	—
SRL	SRL+CsA或FK506+糖皮质激素	移植后	8~12	—	—
		早期	4~10	—	—
		晚期	4~8	—	—
MPA	CsA+MPA	移植后	1.0~3.5 μg·mL <sup>-1</sup>	—	30~60
	FK506+MPA	移植后	1.9~4.0 μg·mL <sup>-1</sup>	—	—

**3 靶细胞内药物浓度的测定**

胞外(包括全血及血浆样本)药物浓度测定作为目前器官移植临床免疫抑制剂TDM的主要手段,其应用确实显著减少了排斥反应及免疫抑制剂的不良反应。然而即使免疫抑制剂药物浓度在有效浓度范围内,仍然有部分患者出现急性排斥反应,甚至在术后维持期的第1年急性排斥反应发生率高达30%,表明胞外药物检测结果与疗效相关性欠佳,当前的TDM监测方案存在明显局限性<sup>[33]</sup>。

淋巴细胞是免疫抑制剂作用的靶细胞,测定全血或血浆免疫抑制剂浓度难以准确反映真正进入靶细胞内的药物量及细胞内药物水平。当前TDM

方法的明显局限性以及进一步改进移植患者免疫维持期免疫抑制方案管理的必要性,均表明需要更新的药物疗效生物标志物。在这些较新的方法中,评估免疫抑制剂在靶细胞内的浓度与免疫疗效间的相关性已备受瞩目,1项针对肾移植受者的研究证实发生急性排斥反应的受者,其外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)内的CsA谷浓度及峰浓度较未发生急性排斥反应的受者均更低,而同期全血CsA谷浓度与峰浓度在急性排斥反应组与对照组之间无显著差异<sup>[34]</sup>,该研究显示PBMC中CsA浓度相较于全血浓度可能更具有临床价值。靶细胞内免疫抑制剂浓度更加接近其作用

部位,因而靶细胞内浓度与疗效相关性的研究,则有望能规避免疫抑制剂在体内吸收、代谢、分布等问题,简化免疫抑制剂临床监测,更好地指导该类药物的临床应用。

然而,目前关于免疫抑制剂细胞内浓度测定的研究多限于单药治疗患者,且所涉及的疗效评价指标尚未完全统一,同时缺乏长期的临床效果评价体系。因此免疫抑制剂细胞内浓度的临床价值有待商榷,需进一步研究。

#### 4 结语

器官移植是治疗终末期器官功能衰竭的最有效手段。器官移植维持期免疫抑制剂是用于预防急性排斥反应,使受者和移植物获得长期存活的重要药物。临床上,各类免疫抑制剂具有不同的作用机制,因此常采用多种免疫抑制剂联合的方案;同时由于器官移植患者自身存在基础疾病,或因长期免疫抑制用药带来诸多问题,如感染、脏器毒性、心血管风险等,因此该类患者均存在合并用药的情况。免疫抑制剂的有效浓度范围窄,并且合并用药时存在药物相互作用,因此需对该类药物进行TDM。

目前指南推荐以TDM结果来指导免疫抑制剂的使用,测定也仅限于全血或血浆的药物浓度水平。PBMC主要包括具有免疫功能的淋巴细胞与单核细胞,多项研究以PBMC作为靶细胞,进行靶细胞内药物浓度与全血或血浆药物浓度的相关性研究,然而目前的研究中免疫抑制剂疗效的药理学评价指标尚未完全统一,且尚未有针对器官移植术后采用联合用药方案患者的系统性研究;同时目前尚无针对靶细胞内免疫抑制剂有效浓度范围的界定的研究。免疫抑制剂靶细胞内浓度监测与疗效关系的研究将是免疫抑制剂TDM的研究方向及发展趋势。为实现该类患者的个体化用药,提高药物治疗水平,达到安全、有效、合理的用药奠定基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 罗子寰,孙启全. 2020年肾移植研究大盘点——来自中国的声音[J]. 器官移植, 2020, 12(2): 169-176.  
Luo Z H, Sun Q Q. Research highlights of renal transplantation in 2020: Voice from China [J]. Organ Tran, 2020, 12(2): 169-176.
- [2] 中国医师协会器官移植医师分会肝移植学组, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(11): 2429-2434.  
Committee of liver transplantation, Chinese college of transplant doctors, Chinese medical doctor association; section of liver transplantation, Chinese society of organ transplantation, Chinese medical association. Chinese expert consensus on application of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2020 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36 (11): 2429-2434.
- [3] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 213-226.  
Chinese society of organ transplantation, Chinese medical association. Technical specification for clinical application of immunosuppressants in organ transplantation (2019 edition) [J]. Organ Tran, 2019, 10 (3): 213-226.
- [4] 陈泉余,蒋师放,夏仁培,等. 肝移植临床免疫抑制剂及新药研究进展[J]. 器官移植, 2020, 11(6): 663-670.  
Chen Q Y, Jiang S F, Xia R P, et al. Research progress on immunosuppressants and new drugs for liver transplantation [J]. Organ Tran, 2020, 11(6): 663-670.
- [5] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2018版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(1): 1-7.  
Chinese college of transplant doctors; Chinese society of organ transplantation. Chinese clinical practice guideline of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2018 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2019, 18(1): 1-7.
- [6] 王翰林,龙程,黄夏梦,等. mTOR靶点莫司类药物在肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2382-2388.  
Wang H L, Long C, Huang X M, et al. Advances in the study of the effects of mTOR targeting olimus drugs in cancer [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(22): 2382-2388.
- [7] 王磊,孙文利,陈佳琦,等. 环孢素A血药浓度监测相关实验室检测研究进展[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2019, 7(2): 65-70.  
Wang L, Sun W L, Chen J Q, et al. Research progress on laboratory monitoring cyclosporine A concentration in the whole blood [J]. Chin J Clin Lab Mgt Electr Ed, 2019, 7(2): 65-70.
- [8] Traitanon O, Mathew J M, Monica G L, et al. Differential effects of tacrolimus versus sirolimus on the proliferation, activation and differentiation of human B cells [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129658.
- [9] Song J Y, Du G S, Chen W, et al. The advantage of Sirolimus in amplifying regulatory B cells and regulatory T cells in liver transplant patients [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 869: 172872.

- [10] 张雅迪, 杨盟, 汪新茹, 等. 410例次肾移植患者西罗莫司血药浓度监测与不良反应分析 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(19): 1741-1745.  
Zhang Y D, Yang M, Wang X R, et al. Analysis of blood concentration monitoring of sirolimus and adverse drug reaction in renal transplantation patients [J]. Chin Pharm J, 2017, 52(19): 1741-1745.
- [11] 谢培华, 宋洪涛. 西罗莫司血药浓度监测的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4604-4606.  
Xie P H, Song H T. Research progress in monitoring of serum drug concentration of sirolimus [J]. Chin Pharm, 2015, 26(32): 4604-4606.
- [12] Zhou P J, Xu D, Yu Z C, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and estimation of exposure using multiple linear regression equations in Chinese renal allograft recipients [J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(5): 389-401.
- [13] Li P, Shuker N, Hesselink D A, et al. Do Asian renal transplant patients need another mycophenolate mofetil dose compared with Caucasian or African American patients? [J]. Tran Int, 2014, 27(10): 994-1004.
- [14] 孟凡航, 王长希, 陈立中, 等. 肾移植术后不同时间麦考酚酸暴露量的变化——附16例报告 [J]. 新医学, 2007, 30(3): 158-160.  
Meng F H, Wang C X, Chen L Z, et al. Changes in mycophenolic acid exposure at different posttransplant time in kidney transplant recipients [J]. New Med, 2007, 30(3): 158-160.
- [15] Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation [J]. Am J Tran, 2007, 7: 2496-503.
- [16] van Gelder T, Silva H T, de Fijter J W, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration controlled trial [J]. Transplantation, 2008, 86: 1043-51.
- [17] Barraclough K A, Staats C E, Johnson D W, et al. Kidney transplant outcomes are related to tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone exposure in the first week [J]. Tran Int, 2012, 25: 1182-93.
- [18] 王华彬, 满江位, 胡伟, 等. 霉酚酸血药浓度监测在肾移植受者中的应用进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(4): 652-657.  
Wang H B, Man J W, Hu W, et al. Application of blood mycophenolic acid concentration monitoring in renal transplant recipients [J]. Med Recap, 2020, 26(4): 652-657.
- [19] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范 (2019版) [J]. 器官移植, 2021, 12(1): 8-14.  
Branch of organ transplantation of Chinese medical association. diagnosis and treatment specification for immunosuppressive therapy and rejection of liver transplantation in China (2019 edition) [J]. Organ Tran, 2021, 12(1): 8-14.
- [20] 马麟麟. 器官移植受者血脂异常的治疗进展 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(2): 158-162.  
Ma L L. Advances in the treatment of dyslipidemia in organ transplant recipients [J]. Prac J Organ Trans (Elec Version), 2020, 8(2): 158-162.
- [21] Brunet M, Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: Second consensus report [J]. Therap Drug Monitor, 2019, 41(3): 261-307.
- [22] 刘冬雪, 陈岷, 王洋, 等. 他克莫司的药品不良反应及药物相互作用文献分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1122-1128.  
Liu D X, Chen D, Wang Y, et al. Literature analysis of adverse drug reactions and drug interaction of tacrolimus [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2020, 20(9): 1122-1128.
- [23] 王志宏, 刘蕾. 他克莫司的药物相互作用研究进展 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(4): 430-434.  
Wang Z H, Liu L. Advance in study on interactions of tacrolimus with other drugs [J]. Chin Gen Prac, 2010, 13(4): 430-434.
- [24] 李耀荣. 环孢素A与其他药物的相互作用 [J]. 医学信息, 2013, 26(3): 494.  
Li Y R. Cyclosporine A interactions with other drugs [J]. Med Inform, 2013, 26(3): 494.
- [25] 李琴, 李晓宇, 刘皋林. 药物相互作用对免疫抑制剂合理用药的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 629-633.  
Li Q, Li X Y, Liu G L. Influence of drug interaction on rational administration of immunosuppressive agents [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2011, 27(8): 629-633.
- [26] 王伟霞, 张翠欣, 唐霄. 西罗莫司临床应用及药物相互作用的研究进展 [J]. 临床合理用药, 2018, 11(11A): 173-177.  
Wang W X, Zhang C X, Tang X. Research progress on clinical application and drug interaction of sirolimus [J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2018, 11(11A): 173-177.
- [27] Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid [J]. Adv Clin Chem, 2016, 76: 165-184.
- [28] Deters M, Kaefer V, Kirchner G I. Liquid chromatography/mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of immunosuppressants [J]. Anal Chim Acta,

- 2003, 492: 133-145.
- [29] Cai W, Cai Q, Xiong N, et al. Limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid exposure on day 7 post-transplant for two mycophenolate mofetil formulations derived from 20 Chinese renal transplant recipients [J]. *Tran Proc*, 2018, 50(5): 1298-1304.
- [30] Neuberger M, Sommerer C, Bhnisc H S, et al. Effect of mycophenolic acid on inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity in liver transplant patients [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(4): 543-550.
- [31] Christians U, Vinks A A, Langman L J, et al. Impact of laboratory practices on interlaboratory variability in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs [J]. *Therap Drug Monitor*, 2015, 37: 718-724.
- [32] Gong Z S, Wu Z H, Xu S X, et al. A high-throughput LC-MS/MS method for the quantification of four immunosuppressants drugs in whole blood [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 498: 21-26.
- [33] Lemaitre F, Vethe N T, Avolio A D, et al. Measuring intracellular concentrations of calcineurin inhibitors: Expert consensus from the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Expert Panel [J]. *Therap Drug Monitor*, 2020, 42(5): 665-670.
- [34] 邵琨, 陈冰, 周佩军. 免疫抑制剂细胞内浓度测定的研究进展, [J]. *器官移植*, 2021, 12(4): 489-495.
- Shao K, Chen B, Zhou P J. Research progress on determination of intracellular concentration of immunosuppressant [J]. *Organ Tran*, 2021, 12(4): 489-495.

[责任编辑 李红珠]