

CYP3A5 基因型指导肝移植术后钙神经蛋白抑制剂的應用

吕日新 樊华

【摘要】 肝移植术后早期的成功移植和长期优质的生活取决于免疫抑制剂治疗效果和不良反应之间的平衡, 仅保持治疗性药物有效的血药浓度水平是有局限性的, 还需根据受者的细胞色素 P4503A5 (CYP3A5) 遗传背景和个体的高危因素选择合适的钙神经蛋白抑制剂 (CNI), 并选择适当的药物剂量。但目前 CYP3A5 与环孢素 (CsA) 合适剂量或初始剂量之间的关系仍需要进一步探讨。本文从 CYP3A5 的特点、CYP3A5 基因表达对肝移植术后 CNI 用药的影响、CYP3A5 基因多态性对临床疗效的影响、根据基因型个性化精准化选用 CNI 等方面进行述评。关注 CNI 的精准化用药, 从针对所有受者的综合治疗方案向个性化精准化治疗方案转变。

【关键词】 肝移植; 钙神经蛋白抑制剂; 细胞色素 P4503A5 (CYP3A5); 免疫抑制剂; 单核苷酸多态性; 基因多态性; 个性化用药

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0010-05



作者简介:樊华, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。现任首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科主任医师。兼任中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会委员, 中国医师协会器官移植医师分会移植管理专业委员会委员, 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会委员, 中国研究型医院学会数字医学临床专业委员会 ALPPS 学组委员, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会多学科专家学组 (multidisciplinary team, MDT) 委员, 中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植分会常务委员, 北京市卫生系统高层次人才普外专业学科骨干, 中国肿瘤微创治疗技术创新战略联盟中西医结合微创专家委员会常务委员, 中国医药教育协会腹部肿瘤专业委员会循证医学学组委员, 北京医学会肠外肠内营养学分会青年委员, 北京医学奖励基金会肝胆外科中青年专家委员会委员。担任《Journal of Organ Donation and Transplantation》编委, 《中华医学杂志》、《中华肝胆外科杂志》通讯编委。擅长肝移植围手术期的脏器支持与维护治疗、肝移植受者中长期生存随访与管理, 对原发性肝癌的手术切除治疗、肝移植治疗及综合治疗, 胰腺癌的手术治疗、细胞免疫综合治疗具有丰富的临床经验。近年来以第一作者、通信作者在核心期刊发表有关肝移植、肝胆胰恶性肿瘤及肝胆胰脾微创外科手术文章 32 篇, 其中 SCI 收录 10 篇。主编书籍《肝胆外科查房释疑》1 部。先后主持承担北京市自然科学基金、北京市留学人员科技活动择优资助项目基金、教育部留学归国科研启动基金、首都临床特色应用研究项目等。

器官移植作为 20 世纪最伟大的技术革命之一, 免疫抑制剂的问世和发展起到了巨大地推动作用。早期开展肝移植时, 仅有环孢素 (ciclosporin,

CsA) [一种钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)] 投入临床使用, 且肝移植术后常规留置 T 管, 容易导致 CsA 血药浓度不稳定。随着他克莫司

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.010

基金项目: 首都临床特色应用研究项目 (Z151100004015114)

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科 北京市器官移植中心肝移植部

作者简介: 吕日新, 男, 1991 年生, 硕士, 住院医师, 研究方向为肝移植的临床与基础, Email: lvrixin@126.com

通信作者: 樊华, 男, 1973 年生, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为肝胆外科、肝移植, Email: fanhua@medmail.com.cn

(tacrolimus, FK506) 问世, 由于其与 CsA 相比, 免疫抑制作用更稳定、血药浓度更易于管理, 因此迅速被临床医师接受, 大有取代 CsA 之势。临床中 FK506 是绝大多数肝移植术后受者的首选药物, 但部分患者会出现血药浓度持续性偏低及血糖难以控制的症状。FK506 在不同个体间存在明显的代谢差异性, 导致其在部分肝移植受者中治疗窗及安全范围区间小, 血药浓度与药物效应无明显线性相关性, 各种不良反应也随时间延长逐渐显现。如何使肝移植术后 CNI 用药的有效性和安全性达到最优化, 成为了目前器官移植领域的热点问题。研究显示基因多态性对 CNI 药物代谢动力学有影响, 尤其是供、受者细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A5 基因型对肝移植术后 CNI 个体化用药的影响较大。

1 CYP3A5 基因的特点

1.1 CYP3A5 基因的多态性

CYP3A 是 CYP 超家族中表达最为丰富的酶, 在肝脏中占整个 CYP 酶系的 30%, 在肠道中占 70%, 其参与 40%~60% 临床常用药物的代谢。CYP3A 的基因表达受肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-6 和 IL-10 等调节, 基因突变的不同会导致酶的表达量产生显著差异^[1-4]。CYP3A5 酶有几种单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 导致的缺失或低水平表达, 最重要的是第 3 内含子 6986A \rightarrow G (rs776746), CYP3A5*3/*3 (突变纯合子 GG) 会引起前体信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 可变性剪接, 产生不稳定蛋白, 使携带该基因型的受者不表达 CYP3A5 代谢酶, 只有携带至少 1 个 *1 等位基因 (A) 的受者才能表达 CYP3A5 蛋白, 在这些人群中, 表达的 CYP3A5 可能占肝脏和肠道总 CYP3A 含量的 50%~61%, 所以 CYP3A5*1*1 (AA) 和 CYP3A5*1*3 (AG) 称为表达型或快代谢型, 而 CYP3A5*3/*3 基因型受者 CYP3A5 在肝脏和肠道的表达量只占整个 CYP3A 的 2.7%~4.2%, 所以 CYP3A5*3/*3 (GG) 称为非表达型或慢代谢型^[5]。可见不同的基因型会导致酶的活性产生显著差异。

1.2 CYP3A5 基因的突变频率

大量的研究表明, 亚洲人群中携带 *1*3、*3*3 基因型的受者均高于 *1*1 基因型的受者, 而且存在种族差异。针对高加索人和非裔美国人携带 CYP3A5*1

等位基因频率的研究表明, 其频率达到 5%~15% 和 45%~73%^[6-7]。Lin 等^[7] 报道 27% 的中国人、29% 的日本人和 30% 的韩国人携带 CYP3A5*1 等位基因。Henderson 等^[6] 通过收集和分析不同的 DNA 数据发现中国人 CYP3A5*1 等位基因携带频率为 35%, 日本人为 15%, 墨西哥人为 25%, 东南亚人 (不包括中国和日本) 为 33%, 美国西南部印第安人为 60%。总的来说, 导致中西方移植受者使用不同 FK506 剂量的关键因素是种族间遗传背景的差异。

2 CYP3A5 基因表达对肝移植术后 CNI 用药的影响

CNI 中 CsA 和 FK506 是用于预防移植后器官排斥反应的免疫抑制剂。FK506 和 CsA 主要在肝脏和肠黏膜被 CYP3A 酶系代谢, FK506 原形药物在尿液和粪便中的排泄不足 0.5%, CsA 则仅有口服剂量的 6% 由尿排泄, <1% 经尿以原形排出。这两种药物都是 CYP3A 酶的代谢底物, 特别是 CYP3A4 和 CYP3A5, 并通过 P-糖蛋白 (ABCB1) 从细胞中转运出来^[8]。

在体外培养含有 CYP3A4 和 CYP3A5 的人肝、肾微粒体中可检测 FK506 和 CsA 代谢产物及其产生速率, 计算 FK506 和 CsA 的内在清除率。结果发现, CYP3A5 对 FK506 的代谢作用约为 CYP3A4 的 2 倍, CYP3A4 对 CsA 的代谢作用约为 CYP3A5 的 2.3 倍。由此可见 CYP3A5 是 FK506 的主要代谢酶, 而 CYP3A4 是 CsA 的主要代谢酶, CYP3A4 对 FK506 药物代谢动力学的影响似乎有限^[9]。同时由于 CYP3A5 在多态性表达 CYP3A5 的人群中至少占总肝 CYP3A 含量的 50%, 因此 CYP3A5 可能是导致个体间和种族间 CYP3A 依赖药物清除和对许多药物反应差异最重要的遗传因素。

对于受者每日所需的 FK506 剂量, CYP3A5*1/*1 (AA) 基因型的受者大约是 CYP3A5*3/*3 (GG) 基因型受者的 1.5 倍, 并且受者携带的 *1 等位基因 (A) 越多, 浓度 / 剂量比 (concentration/dose, C/D) 比率越低^[10]。研究表明, 供者的 CYP3A5 基因多态性可能对 FK506 的剂量影响更大^[9,11]。而对于活体肝移植术后早期 FK506 剂量受 C/D 比率高低的影响, 其他研究则发现受者 CYP3A5 基因型, 而不是供者 CYP3A5 基因型, 可能影响更大^[12]。

成人肝移植受者 FK506 清除率除了与红细胞压积、血浆总蛋白密切相关外^[13], 遗传因素也起到一

定作用。Moes 等^[14]筛选了 66 例肝移植术后至少 3 个月内肝功能稳定、没有感染和其他并发症的受者作为研究对象, 结果发现即使供者同为 CYP3A5 *1 基因型, 受者为 CYP3A5*1 基因型者比受者为 CYP3A5*3 基因型者的表观清除率要高 0.4 倍。女性受者的 FK506 清除率是男性受者的 0.86 倍。

依据中国人 CYP3A5 基因型指导 FK506 给药剂量, 可以更快达到靶浓度, 肝移植术后早期(术后 1 个月) FK506 的血药浓度和表观清除率可通过相关公式计算: 血药浓度 = $34.534 - 0.247 \times (\text{年龄}) - 0.510 \times (\text{体质量}) + 1.688 \times (\text{剂量}) + 6.876 \times (\text{受者 CYP3A5 基因型}) - 3.097 \times (\text{供者 CYP3A5 基因型})$ (CYP3A5*1/*1=1, *1/*3=2, *3/*3=3); 表观清除率 = $15.9 - 1.88 \times \text{总胆红素 (total bilirubin, TB)} + 7.65 \times (\text{供者 CYP3A5 基因型}) + 7.00 \times (\text{受者 CYP3A5 基因型})$ (CYP3A5*3/*3=0, 其他=1)。

Hendijani 等^[15]一项包括中国、日本等在内的 1 309 例肝移植受者和 1 044 例供者在内的 Meta 分析表明, CYP3A5*1 (A) 基因表达型供者, FK506 剂量在移植术后 1、3、6 个月分别需增加 0.024、0.035、0.032 mg/(kg·d), 而 CYP3A5*1 (A) 基因表达型受者 FK506 剂量在移植术后 1、3、6 个月分别增加 0.023、0.022、0.012 mg/(kg·d)。

总之, 不同基因型每日所需剂量与血药浓度存在差异, 如野生型或杂合子受者需要更高剂量的 FK506 剂量, 但突变型受者可使用标准剂量或适当降低剂量, 以保证药效与安全。

3 CYP3A5 基因多态性对临床疗效的影响

术后排斥反应的发生风险与供者的 CYP3A5 基因多态性具有相关性, 且 CYP3A5 基因表达型的比非表达型更容易发生排斥反应, 而与受者的 CYP3A5 基因多态性、受者性别和供者性别无明显相关性^[16]。有学者也发现在术后 1 个月内没有发生急性细胞排斥反应受者的 FK506 血药浓度谷值与发生急性细胞排斥反应受者的 FK506 血药浓度谷值比较, 差异无统计学意义。对此, 他们认为即使受者的外周血血药浓度是相近的, 但供者为 CYP3A5 基因表达型的受者其肝内 FK506 的血药浓度是达不到肝移植术后免疫抑制目标浓度, 其急性排斥反应的发生率更大。FK506 的目标治疗窗可能与供者是否为 CYP3A5 基因表达型相关, 而与受者 CYP3A5 基因多态性关系不大^[17],

所以 FK506 的免疫效果需要根据外周血血药浓度谷值和供者是否为 CYP3A5 基因表达型进行重新评估。

与之对应的是, 肝移植术后携带 *3 型受者血药浓度往往偏高, 这部分受者发生 FK506 药物不良反应的可能性大大提高, 研究表明携带 *3 等位基因越多的受者其术后越容易发生早期肾功能不全和新发高血压^[10, 18]。对于肝移植术后新发糖尿病来说, 尽管 FK506 血药浓度谷值 > 10 ng/mL 是独立因素^[19], 但供、受者的 CYP3A5 基因多态性与新发糖尿病以及新发高脂血症相关性则需要进一步的研究探讨。

此外, CYP3A5*1 基因型可能是中国肝移植术后感染的独立危险因素^[20]。Muraki 等^[21]依据受者和供者 CYP3A5 基因型将 56 例受者分为 4 组, 每周评估每例受者和供者 FK506 血药浓度和 C/D 至术后 1 年, 结果发现供、受者均为 CYP3A5*1 基因型的受者比均为 CYP3A5*3 基因型的更容易发生感染并发症。

当使用 CsA 时, 携带 CYP3A5*1 等位基因和 CYP3A5*3 等位基因受者的排斥反应发生率分别为 10% 和 18%, 差异无统计学意义。携带 CYP3A5*1 等位基因的受者长期使用 CsA 相对于那些携带 CYP3A5*3*3 的人有更高的存活率, 证明 CsA 对携带 CYP3A5*1 等位基因的肝移植受者有一定的保护作用。

因此, 肝移植术后 CNI 的 C/D 越不稳定, 术后并发症发生率越高。

4 根据 CYP3A5 基因型个性化精准化选用 CNI

FK506 的主要不良反应有神经系统功能异常、糖代谢异常、心血管并发症、胃肠道反应等。CsA 的主要不良反应有肾毒性、动脉高血压、多毛症、代谢异常等。既往许多研究表明, 随着 FK506 在临床上的广泛使用, 人们发现与 CsA 相比, FK506 可能会更有效地降低肝移植术后早期排斥反应、药物毒性、移植物慢性失功和脑卒中的发生率, 从而更好地延长受者的生存率^[22-23], 所以 FK506 是中国肝移植术后首选药物^[24]。然而对于那些有 FK506 相关的糖尿病或神经毒性的受者来说, 如果这种情况得不到很好的控制, 可考虑改用 CsA。尽管 CNI 有诸多潜在的不良反应, 但仍是器官移植术后免疫抑制剂的一线用药, 结合 CYP3A5 基因检测能够更好地控制移植术后排斥反应, 最大限度地降低 CNI 的不良反应, 为

每例受者制定一个最合适的剂量和血药浓度,更好地指导 CNI 精准用药。我院肝胆胰脾外科所有肝移植受者入院后常规留取供、受者血样检查 CYP3A5 基因型。在使用 CNI 药物前,利用基因检测技术确定供、受者 CYP3A5 基因分型作为选择 CNI 药物的依据,然后根据治疗药物监测的结果对用药剂量进行个体化调整。当肝移植供、受者携带 *1 等位基因 ≥ 2 个时,我科倾向于选择 CsA (表 1);当肝移植供、受者携带 *1 等位基因 ≤ 1 个时,我科倾向于选择 FK506 (表 2)。具体方案需结合供、受者实际情况。

达到目标浓度后仍需定期进行血药浓度监测,以提高临床疗效,避免不良事件的发生。同时建议临床医师在使用 CNI 时,应注意检测受者的肝、肾功能及有否使用其他影响肝脏药物代谢酶的药物,并嘱咐受者避免饮用西柚汁,以提高 CNI 应用的安全性和有效性。

表 1 既往部分选择 CsA 受者的供、受者基因型列表

Table 1 Donors and recipients genotype list of partly previously selected CsA recipients

序号	供者	受者
1	CYP3A5*1/*1	CYP3A5*1/*3
2	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*1/*3
3	CYP3A5*1/*1	CYP3A5*3/*3
4	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*1/*3
5	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*1/*3
6	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*1/*1
7	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*1/*3

表 2 既往部分选择 FK506 受者的供、受者基因型列表

Table 2 Donors and recipients genotype list of partly previously selected FK506 recipients

序号	供者	受者
1	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*3/*3
2	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*3/*3
3	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*1/*3
4	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*3/*3
5	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*3/*3
6	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*1/*3
7	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*3/*3
8	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*3/*3
9	CYP3A5*3/*3	CYP3A5*1/*3

5 小结

肝移植术后 CNI 个体化精准用药一直是器官移植的研究热点,受者术后早期的移植成功率和长期的生活质量取决于免疫抑制剂治疗效果和不良反应之间的平衡。仅依靠治疗性药物监测保持足够的血药浓度水平是有局限性的,由于不同的受者对 CNI 血药浓度的反应不同,达到目标浓度也不能完全保证药物的安全性或避免发生免疫排斥反应。根据受者 CYP3A5 的基因多态性和受者本身的高危因素,如丙型肝炎、糖尿病、术前肾功能不全等,评估受者的免疫状态,选择合适的 CNI,并预测合适的剂量或初始剂量,寻找疗效与不良反应的最佳平衡,实现肝移植受者 CNI 用药的个性化精准化治疗。

参考文献:

- [1] FANG Y, GAO J, WANG T, et al. Intraindividual variation and correlation of cytochrome P450 activities in human liver microsomes[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11):5312-5318. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00787.
- [2] LIAO JH, LI CC, WU SH, et al. Gene variations of sixth complement component affecting tacrolimus metabolism in patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(14):1670-1676. DOI:10.4103/0366-6999.209886.
- [3] REN L, TENG M, ZHANG T, et al. Donors FMO3 polymorphisms affect tacrolimus elimination in Chinese liver transplant patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(3):265-275. DOI:10.2217/pgs-2016-0098.
- [4] CZERWIŃSKI M, AMUNOM I, PIRYATINSKY V, et al. Direct and cytokine-mediated effects of albumin-fused growth hormone, TV-1106, on CYP enzyme expression in human hepatocytes in vitro[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2018, 6(3):e00397. DOI:10.1002/prp.2.397.
- [5] PASTERNAK AL, ZHANG L, HERTZ DL. CYP3A pharmacogenetic association with tacrolimus pharmacokinetics differs based on route of drug administration[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(6):563-576. DOI:10.2217/pgs-2018-0003.
- [6] HENDERSON LM, CLAW KG, WOODAHL EL, et al. P450 pharmacogenetics in Indigenous North American populations[J]. *J Pers Med*, 2018, 8(1): E9. DOI:10.3390/jpm8010009.
- [7] LIN G, ZHANG X, ZHANG K, et al. Evaluation of tacrolimus-related CYP3A5 genotyping in China: results from the first external quality assessment exercise[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8):e22563. DOI:10.1002/

- jcla.22563.
- [8] KANEKO T, ARAI M, WATANABE A, et al. Effectiveness of measuring genetic polymorphisms in metabolizing enzymes of tacrolimus within one medical facility[J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(6):274-279. DOI:10.1272/jnms.84.274.
- [9] LIU J, OUYANG Y, CHEN D, et al. Donor and recipient P450 gene polymorphisms influence individual pharmacological effects of tacrolimus in Chinese liver transplantation patients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57:18-24. DOI:10.1016/j.intimp.2018.02.005.
- [10] DENG R, LIAO Y, LI Y, et al. Association of CYP3A5, CYP2C8, and ABCB1 polymorphisms with early renal injury in Chinese liver transplant recipients receiving tacrolimus[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10):3258-3265. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.06.040.
- [11] KUYPERS DR. "What do we know about tacrolimus pharmacogenetics in transplant recipients?"[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(7):593-597. DOI: 10.2217/pgs-2018-0035.
- [12] JI E, KIM MG, OH JM. CYP3A5 genotype-based model to predict tacrolimus dosage in the early postoperative period after living donor liver transplantation[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14:2119-2126. DOI:10.2147/TCRM.S184376.
- [13] MIN S, PAPA Z, LAFRENIERE-ROULA M, et al. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solidorgan transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(7):e13285. DOI:10.1111/ptr.13285.
- [14] MOES DJ, VAN DER BENT SA, SWEN JJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily tacrolimus formulation in stable liver transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(2):163-174. DOI:10.1007/s00228-015-1963-3.
- [15] HENDIJANI F, AZARPIRA N, KAVIANI M. Effect of CYP3A5*1 expression on tacrolimus required dose after liver transplantation: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(8):e13306. DOI:10.1111/ctr.13306.
- [16] KATO H, USUI M, MURAKI Y, et al. Intravenous administration of tacrolimus stabilizes control of blood concentration regardless of CYP3A5 polymorphism in living donor liver transplantation: comparison of intravenous infusion and oral administration in early postoperative period[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(9):2684-2689. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.03.049.
- [17] OU B, LIU Y, ZHANG T, et al. TLR9 rs352139 genetic variant promotes tacrolimus elimination in Chinese liver transplant patients during the early posttransplantation period[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1):67-76. DOI:10.1002/phar.2204.
- [18] LIU Y, ZHANG T, ZHANG X, et al. A new donors' CYP3A5 and recipients' CYP3A4 cluster predicting tacrolimus disposition, and new-onset hypertension in Chinese liver transplant patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70250-70261. DOI:10.18632/oncotarget.19606.
- [19] BOERNER BP, SHIVASWAMY V, WOLATZ E, et al. Post-transplant diabetes: diagnosis and management[J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(2):198-211. DOI:10.23736/S0391-1977.17.02753-5.
- [20] RIVA N, DIP M, HALAC E, et al. Survival time to biopsy-proven acute rejection and tacrolimus adverse drug reactions in pediatric liver transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(4):401-410. DOI:10.1097/FTD.0000000000000517.
- [21] MURAKI Y, MIZUNO S, NAKATANI K, et al. Monitoring of peripheral blood cluster of differentiation 4⁺ adenosine triphosphate activity and CYP3A5 genotype to determine the pharmacokinetics, clinical effects and complications of tacrolimus in patients with autoimmune diseases[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):532-538. DOI:10.3892/etm.2017.5364.
- [22] HEITS N, KESEROVIC D, MUND N, et al. Cognitive evaluation in liver transplant patients under calcineurin inhibitor maintenance therapy[J]. *Transplant Direct*, 2017, 3(4):e146. DOI:10.1097/TXD.0000000000000658.
- [23] ZHANG X, LIN G, TAN L, et al. Current progress of tacrolimus dosing in solid organ transplant recipients: pharmacogenetic considerations[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:107-114. DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.054.
- [24] CAMPAGNE O, MAGER DE, TORNATORE KM. Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: what did we learn about sources of interindividual variabilities?[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(3):309-325. DOI:10.1002/jcph.1325.

(收稿日期: 2019-02-10)
(本文编辑: 王维莘 吴秋玲)