

临床药师参与肺移植术后患者个体化用药的实践

张询研^{1 2*} 张相林^{2#} (1. 北京大学药学院药事管理与临床药学系 北京 100191; 2. 北京大学中日友好临床医学院 北京 100029)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2018)07-0990-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2018.07.042

摘要 目的: 临床药师通过参与肺移植术后患者个体化用药的实践, 探讨治疗药物监测在肺移植术后免疫抑制治疗中的应用。方法: 临床药师深入临床, 对1例肺移植术后患者进行常规的他克莫司血药浓度监测, 结合患者的临床表现、联合用药和辅助检查结果等调整给药方案, 分析导致患者他克莫司血药浓度波动较大的原因, 为患者提供个体化治疗。结果: 由于他克莫司与伏立康唑存在药物相互作用, 导致患者他克莫司血药浓度的不稳定性, 增加了患者排异反应和不良反应的发生风险。临床药师通过密切监测他克莫司血药浓度, 调整给药剂量, 最终将其维持在有效治疗窗范围内, 未见明显的肾毒性反应发生。结论: 虽然治疗药物监测在器官移植患者中的应用具有一定的局限性, 但该技术仍是目前保证器官移植术后免疫抑制治疗有效性和安全性的最佳方式。关键词 他克莫司; 伏立康唑; 药物相互作用; 治疗药物监测; 肺移植

Pharmaceutical Practice for Individualized Medication for Patients After Lung Transplantation by Clinical Pharmacists

ZHANG Xunyan^{1 2}, ZHANG Xianglin² (1. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. China-Japan Friendship Hospital Clinical Medical School, Peking University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: By participating in pharmaceutical practice for individualized medication for patients after lung transplantation, the clinical pharmacists discusses the application of therapeutic drug monitoring during treatment of immunosuppressive therapy after lung transplantation. METHODS: The clinical pharmacists went into the clinic, performed routine tacrolimus blood concentration monitoring on one patient after lung transplantation, adjusted the medication regimen according to patient's clinical manifestations, drug combination and auxiliary examination results, and then analyzed the causes of large fluctuation of tacrolimus concentration in the patient, so as to provided individualized treatment for the patient. RESULTS: Due to the drug interactions between tacrolimus and voriconazole, the instability of blood concentration of tacrolimus in patients increased the risk of rejection and adverse drug reactions in patients. The clinical pharmacists monitored the blood drug concentration of tacrolimus closely, adjusted the dose, and finally maintained it within the effective therapeutic ranges. There was no significant renal toxicity. CONCLUSIONS: Although the application of therapeutic drug monitoring in organ transplant patients has certain limitations, it is still the best way to ensure the effectiveness and safety of immunosuppressive therapy after organ transplantation.

KEYWORDS Tacrolimus; Voriconazole; Drug interactions; Therapeutic drug monitoring; Lung transplantation

免疫抑制剂的问世对器官移植领域的进展有突出贡献, 目前临床上主要应用的治疗方案为钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 联合抗增殖药和糖皮质激素。其中, CNI 的代表药物有他克莫司 (tacrolimus, Tac) 和环孢素 (cyclosporin A, CsA), 抗增殖药主要为吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)。Tac 是从链霉菌中发酵分离出来的一种新型大环内酯类免疫抑制剂, 被广泛用于器官移植

排斥反应的预防和治疗, 主要在分子水平上干扰、抑制白细胞介素 2 的合成, 全面抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的作用^[1]。Tac 的结合蛋白不同于 CsA, 故两者的结合位点不同, 免疫作用强度有所差别, Tac 的免疫作用较 CsA 强 10~100 倍^[2]。由于 CNI 个体内及个体间的药动学差异较大, 且治疗窗窄, 所以临床上需要进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。影响 Tac 药动学特征的因素主要有移植类型、移植时间、年龄、饮食及联合用药等^[3-5]。已有的研究结果证实, 多种药物会影响 Tac 的血药浓度, 其中三唑类抗真菌药的影响较突出^[6]。现对 1 例肺移植患者应用 Tac 及伏立康唑 (voriconazole, VRZ) 的病例进行具体分析, 探讨临床中如何对

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: zhangxunyan1002@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: zryhyxzl@126.com

有相互作用药物进行给药方案的调整。

1 病例资料

某60岁老年男性患者,于2017年5月4日因“肺纤维化合并肺气肿终末期,I型呼吸衰竭,肺动脉高压,慢性肺源性心脏病”行双肺移植术,于2017年9月28日再次入院复查。患者双肺移植术后4个月余,咳嗽咳痰1周,免疫抑制状态,目前免疫抑制治疗方案为Tac 0.5 mg,口服,1日1次+MMF 250 mg,口服,1日1次+甲泼尼龙16 mg,口服,1日1次。术后病原学检查曾回报出现耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌、热带假丝酵母、阴沟肠杆菌、神户肠杆菌、鲍曼不动杆菌及巨细胞病毒血症。本次入院考虑存在肺部感染,目前给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g,静脉滴注,每8 h给药1次抗感染,继续VRZ 200 mg,口服,每12 h给药1次抗真菌,注射用更昔洛韦250 mg,静脉滴注,1日1次预防性抗病毒治疗。患者肺泡灌洗液Xpert检测阳性,给予异烟肼片0.3 g,口服,1日1次+盐酸乙胺丁醇片0.75 g,口服,1日1次+左氧氟沙星氯化钠注射液0.5 g,静脉滴注,1日1次抗结核治疗。

患者既往高血压病史10余年,血压(收缩压/舒张压)最高可达170/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),平素口服抗高血压药苯磺酸氨氯地平片,血压控制情况不详;冠心病史,发现冠状动脉肌桥;高脂血症病史;发现双下肢动脉粥样硬化伴斑块、双颈动脉粥样硬化伴斑块及右锁骨下动脉粥样硬化伴斑块5个月。移植术后服用糖皮质激素出现血糖升高,目前应用阿卡波糖片100 mg,口服,1日3次+重组人胰岛素注射液12 IU(早餐前)+4 IU(午餐前)+2 IU(晚餐前)+精蛋白锌重组人胰岛素注射液14 IU控制血糖。吸烟15年,平均每日吸烟10支,已戒20年。辅助检查结果显示:糖化血红蛋白含量6.4%,降钙素原<0.05 g/ml,肌酸激酶同工酶16.00 ng/ml,心肌肌钙蛋白I 0.130 ng/ml,β型尿钠肽253.30 ng/ml,镁离子浓度0.69 mmol/L,尿素11.10 mmol/L,肌酐74.0 μmol/L,钙离子浓度1.80 mmol/L,无机磷0.75 mmol/L,丙氨酸氨基转移酶40 IU/L,血清总蛋白50 g/L,碱性磷酸酶210 IU/L,谷氨酰转氨酶1 001 IU/L,D-二聚体定量1.30 mg/L,白细胞计数 4.72×10^9 /L,中性粒细胞计数 3.37×10^9 /L,中性粒细胞百分比71.4%,淋巴细胞计数 0.66×10^9 /L,单核细胞计数 0.67×10^9 /L,淋巴细胞百分比14.0%,单核细胞百分比14.2%,红细胞计数 3.10×10^{12} /L,血红蛋白107 g/L。

2 术后免疫抑制方案的血药浓度监测和调整

患者移植术后采用Tac+MMF+糖皮质激素的三联免疫抑制方案预防排异反应的发生。一般而言,肺移植术后患者Tac的谷浓度范围建议维持在5~15 ng/ml^[7],但在临床实际工作中,医师会综合考虑患者年龄、移植术后排异史及感染史等多种因素来确定患者的靶浓度范围,尽量将其维持在8~12 ng/ml,警惕排异反应和感染的发生。老年患者的自身免疫功能较弱,Tac的谷浓度尽量维持在下限8 ng/ml;青壮年患者的自身免疫功能较强,需要较强的免疫抑制强度,Tac的谷浓度尽量维持在10~12 ng/ml。该患者入院第1日(移植术后第148日),Tac的血药浓度为10 ng/ml,患者入院后一直在服用VRZ,由于VRZ与Tac会产生药物相互作用,导致Tac的血

药浓度升高,所以患者入院时Tac给药剂量已减至最小日剂量0.5 mg,1日1次,Tac的血药浓度仍高于理想值。但考虑药物相互作用对血药浓度影响较大,且患者给药剂量已达最小日剂量,再次调整需要慎重,故临床医师和临床药师并未对此次结果进行干预。1周后,再次测定Tac血药浓度竟高达21.3 ng/ml,严重超出了浓度范围,立刻进行停药处理;3 d后,监测Tac血药浓度为14.6 ng/ml,仍然偏高,继续停药;2 d后,Tac血药浓度降至正常范围(8.2 ng/ml);2 d后,恢复Tac 0.5 mg,隔日给药1次。期间2次监测Tac血药浓度分别为13.3、11.0 ng/ml,仍处于偏高状态,遂于2017年10月20日(移植术后第170日)停用VRZ,并将Tac给药剂量增至0.5 mg,1日1次;但3 d后,监测Tac血药浓度仍偏高,考虑VRZ并未完全代谢,再次将Tac减量至0.5 mg,隔日给药1次;3 d后,Tac血药浓度仍持续偏高,为12.9 ng/ml,遂将Tac再次减量至0.5 mg,隔3 d给药1次;3 d后,Tac血药浓度突然降至2.4 ng/ml,此时考虑VRZ与Tac的相互作用已不存在,将Tac给药剂量增至1 mg,隔日给药1次;2 d后,Tac血药浓度仍然很低,为2.2 ng/ml,由于病原学检查结果提示出现感染指征,于2017年11月1日(移植术后第182日)再次给予VRZ 200 mg,每12 h给药1次抗真菌治疗,同时将Tac减量至0.5 mg,1日1次;5 d后,Tac血药浓度再次高出浓度范围,为14.5 ng/ml,遂又将Tac减量至0.5 mg,隔3 d给药1次,并维持该剂量直至出院,出院时门诊监测Tac血药浓度为8.8 ng/ml。患者的Tac治疗药物监测结果见图1。

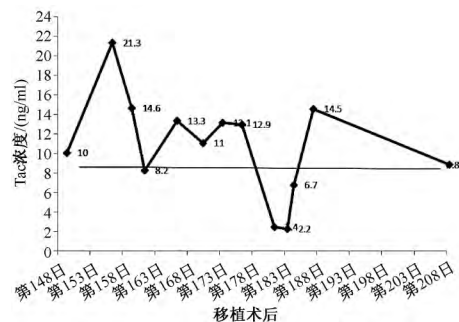


图1 患者的Tac治疗药物监测结果

Fig 1 Therapeutic drug monitoring results of Tac in patients

3 讨论

3.1 Tac血药浓度波动分析

Tac是由CYP3A4代谢并由P-糖蛋白(P-gp)转运的一种免疫抑制剂^[8]。相关研究结果已证实,CYP3A4和P-gp的强效诱导剂或抑制剂会影响Tac在体内或体外的系统暴露量,如利福平和伊曲康唑;利福平可减少Tac的血药浓度,而伊曲康唑会增加Tac的血药浓度^[9-10]。由于行器官移植术患者处于免疫抑制状态,感染是常见的并发症,因此,应进行抗感染的预防性治疗。其中,三唑类抗真菌药与涉及肝药酶CYP(尤其是CYP3A4和CYP2C19)和P-gp代谢的多种药物都会产生相互作用^[11]。由于三唑类药物对CYP3A4和P-gp系统的作用不同,所以在行器官移植术患者中的应用也有所不同。与伊曲康唑相比,氟康唑和VRZ对CYP3A4活性的抑制作用相对较小。伊曲康唑和酮康唑是P-gp的底物,而VRZ既不是

P-gp 的底物也不是其抑制剂^[12]。鉴于此,可以假设 VRZ 可能通过抑制 CYP3A4 的作用而影响 Tac 的药动学,因此,VRZ 的药品说明书中建议联合应用 Tac 时,需将 Tac 剂量减至 1/3,随后应频繁监测 Tac 的血药浓度。

对于该患者最主要的问题是 Tac 血药浓度实际监测结果与理想值存在滞后性,给临床医师和临床药师对其给药方案的调整带来了一定的难度。常规给予患者 VRZ 与 1/3 剂量 Tac 联合治疗后,该患者 Tac 的血药浓度竟达 21.3 ng/ml 的高值,还是在联合用药 7 d 后才出现,而且停药后相互作用的消失也较慢(10 d)。因此,对于该患者代谢的个体差异性,临床医师和临床药师对其给药方案的调整需按照小剂量、低频率进行。总结而言,VRZ 与 1/3 剂量 Tac 的联合应用并不是该患者的最佳给药方案,需要密切监测患者的血药浓度,及时对治疗方案作出调整,并防止排异反应和毒性反应的发生。

3.2 影响 Tac 暴露量的相关因素

Tac 个体间暴露量的差异与不同的患者特征相关,如年龄、体质量和长期联合用药等因素。此外,由于 Tac 与红细胞结合,故其在血液中的游离成分 < 1%,常规情况下一般测定全血中 Tac 的总浓度,游离成分发挥主要的药理学作用,若由于患者红细胞比容升高而导致 Tac 血药浓度的上升,并不会引起游离药物成分的增加,这种情况下不需要调整给药剂量^[13]。编码 Tac-代谢酶基因的多态性也是影响 Tac 个体间变异性的因素之一。Tac 最主要的代谢酶是 CYP3A4 和 CYP3A5,CYP3A5 表达型至少携带 1 个 CYP3A5* 1 等位基因,而非表达型则是携带 CYP3A5* 3 等位基因的纯合子,由于 CYP3A5 表达型的酶活性强度明显高于非表达型,通常需要 1.5~2 倍的 Tac 剂量,才能达到与 CYP3A5 非表达型相同的药物暴露量^[14-16]。CYP3A4 基因型也与 Tac 清除率的变化相关,近期研究表明,与携带其他等位基因的个体相比,携带 CYP3A4* 22 和 CYP3A4* 26 等位基因的个体 Tac 的给药剂量会更低^[17-19]。

Tac 的药动学不仅在个体间差异大,在个体内差异也很大。研究表明,Tac 的个体内高变异性是影响肾移植术后患者长期生存的风险因素之一^[20],并且随后在肝移植术后和肺移植术后患者中出现了同样的研究结果^[21-22]。多种因素会影响 Tac 的药动学,并且导致 Tac 的个体内高变异性,包括 TDM 分析方法^[23]、联合用药、食物、患者腹泻状态^[24]、不同药物剂型及患者用药依从性等^[25]。患者一旦被识别出具有高个体变异性,临床医师需要判断其产生原因,并采取相应措施解决问题。一些可能降低 Tac 个体内变异性的措施主要包括提高患者的依从性、加强患者教育(主要针对可能与 Tac 产生相互作用的药物和食物)和转换给药频次(1 d 2 次变为 1 d 1 次)等。

3.3 Tac 相关的肾毒性

肾毒性是 Tac 在器官移植术后患者中应用的一个限制性因素。Tac 通过引起传入和传出肾小球小动脉的血管收缩而产生肾毒性作用^[26]。肺移植术后急性肾损伤的发生率为 39%~65%,其中 5%~13% 的患者需要临时的肾脏替代治

疗^[27-29]。肺移植术后早期患者主要的特点是血流动力学的不稳定性,输血的需要和系统性炎症的发生都会导致 Tac 药动学的波动^[30],增加了肾损伤的发生风险。随着移植术后时间的延长,不良反应的发生相对减少,可能与 Tac 血药浓度的降低相一致。Tac 的毒性作用往往不是导致肾衰竭的单一因素,因为器官移植术后患者通常会联合应用其他具有肾毒性的药物,并且可能患有肾脏基础疾病。器官移植术后患者 Tac 血药浓度范围波动过大,更容易导致其超出治疗窗范围,诱发免疫介导的排异反应、毒性反应和感染的发生^[22]。该患者存在联合应用更昔洛韦、Tac 浓度波动范围大等易导致肾毒性发生的危险因素,应密切监测其肾功能状态,警惕肾损伤的发生。

3.4 Tac 的 TDM 在肺移植患者中的应用现状

慢性移植物功能丧失是器官移植术后患病和死亡的主要原因,预防其发生成为了器官移植术后患者照护的主要关注点之一。在肺移植术后患者中,这个过程称为慢性肺移植功能障碍(chronic lung allograft dysfunction,CLAD),定义为 1 秒用力呼气量(FEV₁)比移植后的最佳效果下降 20%。CLAD 与器官移植术后患者生活质量的下降和死亡率的升高相关^[31-32]。急性排异反应的发生是其最重要的危险因素。Tac 的 TDM 对器官移植术后患者的免疫抑制治疗具有非常重要的意义,可以在保证适当免疫抑制的同时减少药物毒性反应的发生。目前,没有针对肺移植人群如何监测 Tac 的实践指南,且相应的药动学研究也有限,Tac 的 TDM 方法是基于肝肾移植模型推断而来的^[33-34],用于指导 Tac 血药谷浓度与器官移植术后患者疗效和毒性的相关性实践的前瞻性证据也是有限的。有研究表明,即使 Tac 的血药浓度在治疗窗范围内,其毒性反应也可能发生^[35]。但是,TDM 仍是目前保证器官移植术后患者免疫抑制治疗有效性和安全性的必要手段,临床医师和临床药师需要在进行 TDM 的同时,充分考虑可能影响其结果的因素,如移植术后时间、伴随的免疫抑制剂、感染和急性排异反应的发生等,以期改善患者的临床治疗结局。

总之,免疫抑制治疗是预防器官移植术后患者急性排异反应发生的必要治疗。而 TDM 技术的发展是免疫抑制广泛应用的重要基础,可指导器官移植术后患者的个体化治疗。对本案例的分析可见,临床药师对患者免疫抑制方案的监护与调整离不开 TDM 的指导,TDM 技术与临床的关联越发密切,这也是未来临床发展的必然趋势。今后,希望通过药学工作者的努力,将药物遗传学的监测及药效学的监测应用于临床,以促进患者的个体化治疗,为患者提供最佳的治疗方案。

参考文献

- [1] Kapturczak MH,Meier-Kriesche HU,Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists[J]. Transplant Proc 2004,36(2 Suppl):25S-32S.
- [2] Mas VR,Dumur CI,Scian MJ,et al. MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant 2013,13(1):11-9.
- [3] Plosker GL,Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation[J]. Drugs 2000,59(2):323-389.
- [4] Christiaans M,van Duijnhoven E,Beysens T,et al. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in phar-

- macokinetics at different times posttransplant in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc* ,1998 ,30(4) : 1271-1273.
- [5] Capone D ,Gentile A ,Vajro P ,et al. Therapeutic monitoring of tacrolimus in pediatric and adult transplanted patients [J]. *J Chemother* ,1998 ,10(2) : 176-178.
- [6] Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents[J]. *Drug Saf* ,1997 ,16(4) : 267-278.
- [7] Scheffert JL ,Raza K. Immunosuppression in lung transplantation [J]. *J Thorac Dis* 2014 ,6(8) : 1039-1053.
- [8] Cummins CL ,Wu CY ,Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein[J]. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ,72(5) : 474-489.
- [9] Iwasaki K ,Matsuda H ,Nagase K ,et al. Effects of twenty-three drugs on the metabolism of FK506 by human liver microsomes [J]. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* ,1993 ,82(2) : 209-216.
- [10] Capone D ,Gentile A ,Imperatore P ,et al. Effects of itraconazole on tacrolimus blood concentrations in a renal transplant recipient [J]. *Ann Pharmacother* ,1999 ,33(10) : 1124-1125.
- [11] Shakeri-Nejad K ,Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents [J]. *Expert Opin Pharmacother* 2006 ,7(6) : 639-651.
- [12] Brüggemann RJ ,Alffenaar JW ,Blijlevens NM ,et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents [J]. *Clin Infect Dis* ,2009 ,48(10) : 1441-1458.
- [13] Hebert MF ,Zheng S ,Hays K ,et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum [J]. *Transplantation* ,2013 ,95(7) : 908-915.
- [14] Picard N ,Bergan S ,Marquet P ,et al. Pharmacogenetic Biomarkers Predictive of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immunosuppressive Drugs[J]. *Ther Drug Monit* 2016 ,38(Suppl 1) : S57-S69.
- [15] Ruiz J ,Herrero MJ ,Bosó V ,et al. Impact of Single Nucleotide Polymorphisms(SNPs) on Immunosuppressive Therapy in Lung Transplantation [J]. *Int J Mol Sci* 2015 ,16(9) : 20168-20182.
- [16] Yang TH ,Chen YK ,Xue F ,et al. Influence of CYP3A5 genotypes on tacrolimus dose requirement: age and its pharmacological interaction with ABCB1 genetics in the Chinese paediatric liver transplantation [J]. *Int J Clin Pract Suppl* 2015(183) : 53-62.
- [17] Elens L ,van Schaik RH ,Panin N ,et al. Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients [J]. *Pharmacogenomics* 2011 ,12(10) : 1383-1396.
- [18] Werk AN ,Lefeldt S ,Bruckmueller H ,et al. Identification and characterization of a defective CYP3A4 genotype in a kidney transplant patient with severely diminished tacrolimus clearance [J]. *Clin Pharmacol Ther* 2014 ,95(4) : 416-422.
- [19] Elens L ,Bouamar R ,Hesselink DA ,et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients [J]. *Clin Chem* 2011 ,57(11) : 1574-1583.
- [20] Borra LC ,Roodnat JJ ,Kal JA ,et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant* ,2010 ,25(8) : 2757-2763.
- [21] Rayar M ,Tron C ,Jézéquel C ,et al. High Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period After Liver Transplantation Is Associated With Poorer Outcomes [J]. *Transplantation* 2018 ,102(3) : e108-e114.
- [22] Gallagher HM ,Sarwar G ,Tse T ,et al. Erratic tacrolimus exposure , assessed using the standard deviation of trough blood levels ,predicts chronic lung allograft dysfunction and survival [J]. *J Heart Lung Transplant* 2015 ,34(11) : 1442-1448.
- [23] Tempestilli M ,Di Stasio E ,Basile MR ,et al. Low plasma concentrations of albumin influence the affinity column-mediated immunoassay method for the measurement of tacrolimus in blood during the early period after liver transplantation [J]. *Ther Drug Monit* ,2013 ,35(1) : 96-100.
- [24] Hochleitner BW ,Bösmüller C ,Nehoda H ,et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea [J]. *Transpl Int* 2001 ,14(4) : 230-233.
- [25] Christians U ,Jacobsen W ,Benet LZ ,et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus [J]. *Clin Pharmacokinet* 2002 ,41(11) : 813-851.
- [26] Textor SC ,Wiesner R ,Wilson DJ ,et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients [J]. *Transplantation* ,1993 ,55(6) : 1332-1339.
- [27] Fidalgo P ,Ahmed M ,Meyer SR ,et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study [J]. *Nephrol Dial Transplant* ,2014 ,29(9) : 1702-1709.
- [28] Hellemons ME ,Bakker SJ ,Postmus D ,et al. Incidence of impaired renal function after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2012 ,31(3) : 238-243.
- [29] Cardinal H ,Poirier C ,Fugère JA ,et al. The evolution of kidney function after lung transplantation: a retrospective cohort study [J]. *Transplant Proc* 2009 ,41(8) : 3342-3344.
- [30] Phapale PB ,Kim SD ,Lee HW ,et al. An integrative approach for identifying a metabolic phenotype predictive of individualized pharmacokinetics of tacrolimus [J]. *Clin Pharmacol Ther* 2010 ,87(4) : 426-436.
- [31] Finlen Copeland CA ,Snyder LD ,Zaas DW ,et al. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ,182(6) : 784-789.
- [32] Gerbase MW ,Soccal PM ,Spiliopoulos A ,et al. Long-term health-related quality of life and walking capacity of lung recipients with and without bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *J Heart Lung Transplant* 2008 ,27(8) : 898-904.
- [33] Monchaud C ,de Winter BC ,Knoop C ,et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a Bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation [J]. *Clin Pharmacokinet* 2012 ,51(3) : 175-186.
- [34] Monchaud C ,Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part II [J]. *Clin Pharmacokinet* 2009 ,48(8) : 489-516.
- [35] Lefaucheur C ,Nochy D ,Amrein C ,et al. Renal histopathological lesions after lung transplantation in patients with cystic fibrosis [J]. *Am J Transplant* 2008 ,8(9) : 1901-1910.

(收稿日期:2018-04-24)