

他克莫司血药浓度监测在异基因干细胞移植患者中的应用

欧阳华^{1*}, 何子瑜², 黄婉彬¹(1. 厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361004; 2. 厦门大学药学院, 福建 厦门 361001)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3652-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.15

摘要 目的: 探讨异基因外周血干细胞移植(Allo-HSCT)患者他克莫司血药浓度监测结果与疗效、毒副反应及联合用药等的相关性, 为他克莫司临床合理应用提供参考。方法: 采用酶扩大免疫分析法对16例Allo-HSCT患者住院期间Allo-HSCT 3个月后他克莫司血药浓度进行监测, 对移植后抗宿主病(GVHD)出现的情况、不良反应、联合用药情况加以分析讨论。结果: 他克莫司血药浓度个体差异较大。当 <8 ng/ml时, GVHD发生几率增加; >20 ng/ml时, 患者出现糖尿、肾脏毒性等不良反应的几率增加。他克莫司对于预防和治疗GVHD的作用较好, 与其他药物联用可产生相互作用。结论: 他克莫司血药浓度监测在Allo-HSCT患者术后预防和治疗GVHD及减少毒副反应方面有重要的作用。Allo-HSCT 3个月后, 其血药浓度维持在 $8\sim 20$ ng/ml之间, GVHD和不良反应出现的几率较小。

关键词 他克莫司; 干细胞移植; 血药浓度监测; 用药分析

Medication Analysis of Therapeutic Drug Monitoring for Tacrolimus in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

OUYANG Hua¹, HE Zi-yu², HUANG Wan-bin¹ (1. Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Xiamen 361004, China; 2. Pharmacy College, Xiamen University, Fujian Xiamen 361001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate blood concentration monitoring data, therapeutic efficacy, toxic reaction and combination of tacrolimus in patients with Allo-HSCT, and to provide reference for clinical application of tacrolimus. METHODS: The blood concentration of tacrolimus in 16 inpatients were monitored with EMIT 3 months after Allo-HSCT. The occurrence of Graft-versus-Host disease (GVHD), ADR and drug combination were analyzed and discussed. RESULTS: A large individual differences were found in blood concentration of tacrolimus. When blood concentration <8 ng/ml, there seems a greater possibility of GVHD. When >20 ng/ml, the occurrence of diabetes, kidney damage and other side effects seems increased. Tacrolimus had a good effect on treatment and prevention of GVHD, and could have an interaction with other drugs. CONCLUSIONS: Blood concentration monitoring of tacrolimus plays an important role on the prevention and treatment of GVHD, and the decrease of side effects such as diabetes and neurotoxicity. The satisfactory blood concentration is $8\sim 20$ ng/ml, when there seems a smaller possibility of GVHD and ADR 3 months after Allo-HSCT.

KEYWORDS Tacrolimus; Allo-HSCT; Blood concentration monitoring; Analysis of drug use

他克莫司(普乐可复, FK506)是一个由链霉菌属微生物获得的大环内酯类抗生素, 现已广泛用于各种器官移植术后的抗排斥治疗。其作用机制与环孢素相同, 是通过抑制钙调磷酸酶而抑制T细胞活化。FK506属于狭窄治疗指数药物(NTI), 该药的生物利用度较低, 不同患者在药动学上存在很大的差异, 又因在用药过程中可引起肾脏毒性、神经毒性、高血压、高血钾、高血糖等副作用, 其疗效、毒副反应与血药浓度密切相关。通常需要根据血药浓度监测进行个体化治疗, 根据临床反应进行剂量调整, 浓度过低或过高都可能导致严重的临床后果。目前, 国内对于FK506在干细胞移植(Allo-HSCT)中应用情况分析报道极少。笔者监测异基因外周血Allo-HSCT患者FK506血药浓度, 旨在探讨FK506血药浓度监测结果与其疗效、毒副反应及联合用药等相关性, 为其临床应用提供参考。

* 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 0592-2993020。E-mail: oyh820@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

统计2011—2013年在厦门大学附属中山医院血液科进行Allo-HSCT的16例患者的临床资料。其中, 男性8例, 女性8例; 年龄 $6\sim 71$ 岁, 平均年龄(25.44 ± 16.91)岁; 急性淋巴细胞白血病6例, 急性粒细胞白血病4例, 急性粒细胞-单核细胞白血病2例, 急性单核细胞白血病3例, 再生性障碍性贫血1例。

1.2 FK506用药方案

患者空腹口服FK506 $0.02\sim 0.03$ mg/(kg·d), 每日剂量分两次给予, 口服 $3\sim 4$ d以后开始监测血药浓度。本试验中, 患者都是因为Allo-HSCT术后口服环孢素A效果不好而改服FK506, 观察时间都大于Allo-HSCT后90 d。定期监测全血中FK506谷浓度(c_{min}), 治疗过程中藉由临床判断并辅以FK506血药浓度监测以随时调整用药剂量。

1.3 血样采集

所有患者均观察至术后6个月。患者口服FK506 3 d以

上,常规在6个月以内每周监测1次,期间可根据实际情况随时增加监测次数。于患者第2天晨起服药前取静脉血3 ml,置加有乙二胺四乙酸(EDTA)的试管中,充分混匀,以酶扩大免疫分析(EMIT)法测定其浓度。FK506的服药方法为q12 h,血药浓度监控点为 c_{min} 。

1.4 观察指标

血肌酐浓度、血糖、血钾、肝肾功能、T细胞亚群、病毒和真菌感染情况。

2 结果

2.1 Allo-HSCT患者FK506血药浓度测定结果

测定不全相合移植患者中FK506的血药浓度,最高值为 >30 ng/ml,最低值为 <1.2 ng/ml,浓度分布范围很大。Allo-HSCT患者FK506血药浓度测定结果见表1。

表1 Allo-HSCT患者FK506血药浓度测定结果

Tab 1 Blood concentration of FK506 in patients with Allo-HSCT

FK506血药浓度,ng/ml	例次	构成比,%	平均值,ng/ml
≤ 5	16	15.24	3.98
$>5\sim 10$	40	38.10	7.52
$>10\sim 15$	24	22.86	11.26
$>15\sim 20$	12	11.43	17.59
>20	13	12.38	27.40

2.2 Allo-HSCT患者FK506血药浓度个体差异

16例患者FK506平均血药浓度为 (11.45 ± 7.33) ng/ml,每位患者平均血药浓度在 $2.40\sim 15.93$ ng/ml之间,与临床用药指导有一定的差别;且血药浓度波动较大,最高值为 >30 ng/ml,最低值为 <1.2 ng/ml。16例Allo-HSCT患者FK506血药浓度的个体差异见表2。

表2 16例Allo-HSCT患者FK506血药浓度的个体差异($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The individual difference of blood concentration of FK506 in 16 Allo-HSCT patients($\bar{x} \pm s$)

患者编号	FK506血药浓度,ng/ml	患者编号	FK506血药浓度,ng/ml
1	$11.772 5 \pm 5.868 97$	10	$15.190 91 \pm 2.892 71$
2	$6.25 \pm 2.863 39$	11	$11.164 29 \pm 7.187 235$
3	$15.08 \pm 1.381 203$	12	2.40
4	$2.777 5 \pm 0.437 598$	13	$3.685 714 \pm 1.757 665$
5	$13.007 69 \pm 7.691 062$	14	17.4
6	$6.59 \pm 5.207 085$	15	$6.9 \pm 0.070 711$
7	$10.874 38 \pm 7.688 579$	16	$6.962 5 \pm 1.791 996$
8	$15.925 \pm 11.082 83$	平均值	$11.448 10 \pm 7.328 685$
9	$6.12 \pm 2.712 379$		

2.3 FK506血药浓度与移植植物抗宿主病(GVHD)的关系

16例患者服用FK506以后,发生2度以上急性GVHD共3例,慢性GVHD共8例。7例出现感染情况,其中2例出现真菌感染,1例出现巨细胞病毒(CMV)感染。本试验观察到,当FK506血药浓度 <8 ng/ml时,GVHD发生几率增加,患者肝功能下降,丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酸转氨酶(GGT)指数上升,同时眼睛干涩、皮肤病变等症状无改善。

2.4 FK506血药浓度与药品不良反应(ADR)的关系

FK506是一种强效的免疫抑制剂,但是此药也存在明显的毒副作用。本试验观察到,当患者FK506血药浓度 >20 ng/ml

时,出现糖尿的几率大大增加。16例患者中,13例出现代谢/内分泌系统紊乱,其中高血糖及糖尿病5例,通过给患者服用降糖药和短期内改换为吗替麦考酚酯片后,全部患者的血糖恢复正常;6例出现肾功能异常;1例出现癫痫,通过给予卡马西平等抗癫痫药治疗后病情得到控制;高血钾3例;低血钙5例。Allo-HSCT患者服用FK506后ADR统计结果见表3。

表3 Allo-HSCT患者服用FK506后ADR统计结果

Tab 3 Statistics of ADR in Allo-HSCT patients after receiving tacrolimus

项目	神经系统	肾脏	消化系统	代谢/内分泌系统		
				高血糖及糖尿病	高/低血钾	低血钙
例数	1	6	2	5	3	5
构成比,%	6.25	37.5	12.5	31.25	18.75	31.25

2.5 FK506联合用药情况

16例Allo-HSCT患者全部应用FK506胶囊(普乐可复),其中有8例单独应用,其他均为多种药物联合应用。涉及其他免疫抑制药4类,共10种,有部分患者因治疗效果不好不止一次更换一种或者多种联合应用的免疫抑制药。FK506联合用药情况见表4。

表4 FK506联合用药情况

Tab 4 Combined use of tacrolimus

联合用药类型	联用药物	应用例/次	合计
二联	泼尼松片(强的松)	14	29
	甲泼尼龙片(美卓乐)	8	
	地塞米松磷酸钠注射液	4	
	注射用甲泼尼龙无菌粉末(甲强龙)	2	
	吗替麦考酚酯片(骁悉)	1	
三联	吗替麦考酚酯片+沙利度胺	1	5
	泼尼松片+沙利度胺	1	
	注射用甲泼尼龙无菌粉末+注射用环磷酰胺无菌粉末	1	
	甲泼尼龙片+沙利度胺	1	
	注射用甲泼尼龙无菌粉末+注射用甲氨蝶呤无菌粉末	1	
四联	吗替麦考酚酯片+甲泼尼龙片+沙利度胺	1	3
	吗替麦考酚酯片+注射用甲泼尼龙无菌粉末+注射用甲氨蝶呤无菌粉末	1	
	吗替麦考酚酯片+注射用甲泼尼龙无菌粉末+沙利度胺	1	

3 讨论

本试验中16例Allo-HSCT患者的FK506血药浓度范围最高值为 >30 ng/ml,最低值为 <1.2 ng/ml,浓度分布范围很大。体内外试验证实,FK506的免疫活性为环孢素的 $50\sim 100$ 倍。但是其治疗窗窄,个体间生物利用度差别很大,约 $4\% \sim 89\%$ ^[1]。血药浓度易受各种因素,如药物、药物之间的相互作用、制剂因素等的影响产生波动,不利于患者的治疗^[1]。需要根据血药浓度监测结果进行个体化治疗以及根据临床反应进行剂量调整,浓度过低或者过高都可能导致严重的临床后果^[1]。FK506口服给药后吸收不稳定,口服生物利用度差异显著。静脉给药后广泛分布于组织中,血液里约80%与红细胞结合,红细胞结合不同可解释大部分药动学差异;血浆里约99%结合于血浆蛋白。FK506在肝脏中广泛代谢,从胆汁中排泄,几乎全部为代谢物。部分药物代谢亦可发生在胃肠道^[2]。在所监测的16例患者FK506血药浓度中,有3例/次 <1.2 ng/ml,7例/次 >30 ng/ml。出现 <1.2 ng/ml的情况是因为患者血药浓度未达到稳态浓度,原因可能是FK506的半衰期可长达40 h,通过剂量调整要达到一个全新的、稳定的血药浓度要用 $3\sim 5$ d

的时间^[3],或者由于不同厂家生产的制剂生物利用度有所差异造成。此外,有3名患者出现口服FK506胶囊效果不好,而改用静脉注射,使得血药浓度上升较快。表2结果说明,治疗过程中不同患者临床状况各不相同,情况较为复杂,对FK506的敏感性和耐受性不同,导致给予相同剂量出现的血药浓度差别较大。本试验中有2例患者血药浓度只有1次监测记录,而部分患者出现血药浓度监测时间大于1年,因此可能对本试验的数据统计造成一定的影响。

长期应用FK506可以有效降低患者术后急性和慢性GVHD发生率,提高患者的长期存活率^[4]。移植排斥率和大多数的毒副反应(包括神经毒性、肾毒性、高血压、感染、淋巴组织增生等)可能与FK506的血药浓度有关,至少是部分相关^[5]。16例患者中,发生2度以上急性GVHD共3例,慢性GVHD共8例。Allo-HSCT中,供受者配型不合、性别不同、无血缘关系、预处理强度加强、具有妊娠史的女性作为供者以及免疫抑制剂用量不足等均为急性GVHD高危因素^[6]。本试验观察到,当FK506血药浓度 $<8\text{ ng/ml}$ 时,GVHD发生几率增加,患者肝功能下降,ALT、AST、GGT指数上升,眼睛干涩、皮肤病变等症状无改善。发生急性排斥反应的病例经及时治疗,调整FK506血药浓度,病情都有所好转。此外,患者术后因长期服用免疫抑制药物导致免疫力低下,是感染的易感人群。其医院感染具有发生率高、感染部位多、病原体复发、感染的临床症状和体征不典型等特点^[6]。本试验中观察到7例出现感染情况,其中1例因肺部严重感染经抢救无效死亡,2例出现真菌感染,1例出现CMV感染,给予患者氟康唑、阿昔洛韦等对因治疗后,感染情况均得到好转,且没有发现服用FK506后出现恶性肿瘤复发的情况。日本一项随机的研究显示,骨髓移植后使用FK506的患者复发恶性肿瘤的发病率增高,但是这个结果并没有在日本大样本的回顾性研究中发现,也没有在随机的美国研究中发现^[7]。

FK506的毒副反应常见于心血管系统、神经系统、肾脏、消化系统和代谢/内分泌系统,尤其以神经和代谢/内分泌系统毒性最为常见。这些跟FK506治疗相关的严重的毒副反应为严格的治疗药物监测提供了令人信服的理由。有文献报道,FK506的使用会导致高血糖、高血脂等代谢异常,发生率可达20%~50%^[8]。本试验观察到,当FK506血药浓度 $>20\text{ ng/ml}$ 时,出现糖尿的几率大大增加,这与国外研究报道^[9-10]相一致。动物实验证实,FK506可能损害胰岛B细胞,使胰岛素分泌减少,但该过程是可逆的,与FK506的 c_{min} 有关。因此,FK506的个体化用药十分重要,尽可能找出每个患者的最适剂量对于防治高血糖的发生可能有一定的帮助^[11]。本试验中,通过给患者服用降糖药和短期内改换为吗替麦考酚酯片后,全部患者的血糖恢复正常。1例患者出现严重的癫痫,经对症治疗情况有所好转,后改用吗替麦考酚酯片抑制免疫治疗。说明FK506的毒副作用,特别是神经毒副反应较明显,其严重程度与FK506用量、血药浓度呈正相关,与肝功能、进食量、体质以及合用潜在性的神经毒性药物更昔洛韦、阿昔洛韦也有明显关系。随着FK506用量减少,以及阿昔洛韦、更昔洛韦的停用,患者肝功能恢复,进食量增加,其神经毒副反应明显减轻直到完全消失^[12]。3例患者出现高血钾,5例患者出现低血钙,可能

跟患者肾功能不全有关系。本试验中对出现肝脏功能损害的患者予以双环醇片等保肝药物以后,肝功能损害减轻。动物实验表明,FK506可以调整肝细胞生长调节因子,促进肝细胞再生,从而有利于肝功能恢复^[9]。由于FK506主要在肝脏细胞色素P₄₅₀酶(CYP)系中的CYP3A4/5酶代谢,当患者出现肝功能损害时,易引起药物在体内蓄积,故应当注意减少FK506的剂量,密切监测血药浓度,避免因浓度过高引起的毒副反应^[4]。

从表4中还观察到,单独采用FK506胶囊治疗的患者仅有8例,其余均采用联合用药治疗。二联用药29例/次,三联用药5例次,四联用药3例/次。临床上最主要的联合用药治疗是FK506与糖皮质激素联合应用,其中甲泼尼龙片和泼尼松片最为常见。糖皮质激素属于第一代非特异性免疫抑制剂,目前仍为抗排斥的一线药物,通过抑制免疫应答的多个环节发挥作用。糖皮质激素、西罗莫司、抗惊厥药(如苯巴比妥)等与FK506联用会降低FK506的血药浓度,而氟康唑、吗替麦考酚酯能增加FK506的血药浓度^[13]。食物也可减少FK506吸收的速度和程度,如葡萄汁属于CYP酶系统的肝药酶抑制剂,与FK506同服用可以使其血药浓度升高3倍^[14]。与经此酶代谢的其他药物同时服用,也会影响FK506的血药浓度。患者服用除FK506外的其他免疫抑制剂、抗病毒药、保肝药等,其中部分药物与FK506合用可产生协同作用。因此,要注意合并用药、食物对FK506血药浓度的影响。

总之,Allo-HSCT患者FK506血药浓度个体差异较大,Allo-HSCT3个月后血药浓度维持在 $8\sim 20\text{ ng/ml}$ 之间,对于预防和治疗GVHD的作用较好,毒副反应明显减少,与2010年版《中华人民共和国药典·临床用药须知(化学药和生物制品卷)》器官移植术后 $>90\text{ d}$ 血药浓度为 $5\sim 8\text{ ng/ml}$ 略有不同。FK506治疗窗窄,血药浓度易受各种因素如药物应用、药物之间的相互作用、制剂因素等的影响产生波动。在治疗过程中监测FK506血药浓度,减少因FK506血药浓度过高所致的神经毒性、糖尿或因浓度过低所致的急性GVHD发生,选择适合患者的治疗窗就显得至关重要^[15]。本试验在对16例Allo-HSCT患者FK506血药浓度监测的过程中发现,当FK506血药浓度 $<8\text{ ng/ml}$ 时,GVHD发生几率增加,患者肝功能下降,ALT、AST、GGT指数上升,同时眼睛干涩、皮肤病变等症状无改善;当FK506血药浓度 $>20\text{ ng/ml}$ 时,患者出现糖尿、肾脏毒性等的几率增大。本试验还存在着一些局限:首先,样本的数量太少,观察时间有限;其次,缺少FK506在儿童方面用药的资料数据。有报道称,1~6岁的儿童跟大一些的儿童或者成人相比,需要更高的剂量来维持相同的血药浓度^[16]。因此,FK506血药浓度监测在Allo-HSCT患者中的应用还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Venkataraman R, Swaminathan A, Rasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1995, 29(6):404.
- [2] Sweetman SC. 马丁代尔药物大典[S]. 35版. 北京: 化学工业出版社, 2008:5.
- [3] Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2004, 43(10):623.
- [4] 陈立中, 王长希, 费继光, 等. 他克莫司与环孢素A在尸肾移植中应用的长期疗效和安全性比较[J]. *中华器官移植*

HPLC法与微生物法测定人血浆中去甲万古霉素浓度的差异比较

张开礼*,李成,李玉珍#,杨春智(深圳市福田区人民医院,广东深圳 518033)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3655-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.16

摘要 目的:比较高效液相色谱(HPLC)法与微生物法测定人血浆中去甲万古霉素浓度的差异。方法:分别使用HPLC法与微生物法对人血浆中去甲万古霉素浓度进行检测,回顾性分析两种技术的临床测试结果。结果:两种方法所测得结果的回归方程为 $y=0.9927x+0.1558$ ($r=0.9976$),比较去甲万古霉素血药浓度的检测结果差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:HPLC法与微生物法均为较有效且可靠的去甲万古霉素血药浓度检测技术。各医院在对去甲万古霉素进行血药浓度检测时,可根据医院自身的条件选择相应的检测方法。

关键词 高效液相色谱法;微生物法;去甲万古霉素;血药浓度

Comparison of Plasma Concentration of Norvancomycin by HPLC and Microbiological Method

ZHANG Kai-li, LI Cheng, LI Yu-zhen, YANG Chun-zhi (The People's Hospital of Futian Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the differences of plasma concentration of norvancomycin by HPLC and microbiological method. METHODS: Microbiological method and HPLC were used to detect the plasma concentration of norvancomycin, and clinical test result of both techniques was retrospectively analyzed. RESULTS: There were no significant differences in the plasma concentration of norvancomycin by microbiological method and HPLC ($y=0.9927x+0.1558$, $r=0.9976$) ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Both microbiological method and HPLC are more effective and reliable for the plasma concentration detection of norvancomycin. The hospitals can choose corresponding method according to their condition when determining plasma concentration of norvancomycin.

KEYWORDS HPLC; Microbiological method; Norvancomycin; Plasma concentration

去甲万古霉素属于三环糖肽类抗生素,具有较为理想的革兰阳性菌抑制作用,特别有助于现阶段临床常见的表皮葡萄球菌和耐药金黄色葡萄球菌感染性疾病的治疗,且患者细

菌耐药性发生率较低,因而临床应用价值较高。然而,去甲万古霉素存在一定的肾毒性和耳毒性反应,因而患者临床治疗过程中需要加强血药浓度的监测。高效液相色谱(HPLC)法

- 植杂志,2003,24(5):274.
- [5] 任斌,邓斌,黎曙霞,等.197例肾移植患者环孢素A血药浓度监测数据分析[J].广东药学,2003,13(1):41.
- [6] 钱筠,刘复强,吴轶苹.血液病粒细胞缺乏症患者医院感染情况的调查[J].实用医学杂志,2009,25(3):475.
- [7] Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation[J].*Bone Marrow Transplant*, 2001,28(2):181.
- [8] 史天陆,孙言才,沈爱宗,等.他克莫司临床不良反应与防治[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(1):67.
- [9] Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation[J].*Biol Blood Marrow Transplant*, 1998,4(3):157.
- [10] Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, et al. Relationship of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation[J].*Biol Blood Marrow Transplant*, 1999,5(2):94.
- [11] Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, et al. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients[J].*Nephrol Dial Transplant*, 2000,15(6):867.
- [12] DiZerega CS. Contemporary adhesion prevention[J].*Fertil Steril*, 1994,61:219.
- [13] 李继芳,张翠欣,梁春慧.他克莫司药物相互作用的新进展[J].肝胆外科杂志,2008,16(6):472.
- [14] 吴悦,杨志豪,唐昆,等.肾移植病人食用葡萄柚后升高他克莫司血药浓度[J].中国药理学杂志,2008,43(12):957.
- [15] 徐芳,翟所迪,胡永芳.他克莫司发生药物相互作用的分子机制[J].中国药理学杂志,2007,42(13):965.
- [16] de Wluidt SN, van Schaik SN, Soldin OP, et al. The interaction of age, genetics, and disease severity on Tacrolimus dosing requirements after pediatric kidney and liver [J].*Transplantation*, 2011,67(12):1231.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0755-8398222-88371。E-mail:zhangkl04@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0755-83982222-88377。E-mail:yuzhen628@126.com

(收稿日期:2015-04-30 修回日期:2015-05-20)
(编辑:李 劲)