

依维莫司的药动学影响因素及治疗药物监测研究进展

李朋梅^{1*}, 张明², 张相林^{1#} (1. 中日友好医院药学部临床药理学室, 北京 100029; 2. 北京韩美药品有限公司, 北京 101312)

中图分类号 R969.1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4383-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.23

摘要 目的: 简述依维莫司的作用机制, 重点阐述依维莫司的药动学影响因素和治疗药物监测研究进展。方法: 查阅近年依维莫司药动学研究文献, 提取重要信息, 通过分析、归纳进行综述。结果与结论: 依维莫司的药动学影响因素主要有饮食、肝功能损害、种族差异、合并用药等, 基因多态性、年龄、体质量对其影响不显著。治疗药物监测方法有免疫法和液相色谱法, 两种方法相关性已明确。综合考虑依维莫司药动学的影响因素, 采用已有的研究结论指导依维莫司个体化给药, 可提高疗效, 降低不良反应。
关键词 依维莫司; 治疗药物监测; 群体药动学; 荧光偏振免疫法; 高效液相色谱串联质谱法

依维莫司(Everolimus, RAD-001 或 SDZ-RAD)是西罗莫司(Sirolimus, 又称雷帕霉素, 即 Rapamycin)的衍生物, 故依维莫司又称 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素, 或 40-O-(2-羟乙基)-西罗莫司。与西罗莫司相比, 40 位的 2-羟乙基取代使依维莫司更具亲水性, 具有更好的药动学特性。依维莫司临床上主要用来预防器官移植术后的排斥反应。其作用机制主要包括免疫抑制作用、抗肿瘤作用、抗病毒作用、血管保护作用, 常与环孢素 A(CsA)等其他免疫抑制剂联合使用以降低毒性。依维莫司由瑞士诺华公司(Novartis)最先研制开发, 有片剂和分散片等剂型, 商品名为 Certican[®]和 Zortress[®]。2003 年首次在瑞典上市, 在 2006 年已全面占领欧洲市场。2009 年美国和欧盟委员会先后批准依维莫司用于治疗肾癌, 商品名为 Afinitor[®]。依维莫司分子式为 C₅₃H₈₃NO₁₄, 分子质量为 958.23, 几乎不溶于水, 溶于乙醇、乙腈、乙醚等, 对光和温度敏感, -80 °C 可以保存数月, 高温很快降解。分子结构式见图 1^[1]。

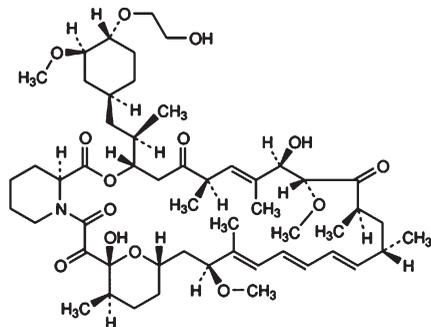


图1 依维莫司结构式

1 药理作用机制

依维莫司是一种口服哺乳动物雷帕霉素靶分子(mTOR, mammalian target of Rapamycin)抑制剂。mTOR 是将细胞周期由 G₁ 期诱导至 S 期的主要调节蛋白。依维莫司与细胞内 FK506 结合蛋白(FKBP-2)形成复合体, 从而抑制 mTOR 激酶

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药动学与治疗药物监测。电话: 010-84205563

通信作者: 主任药师, 副教授。研究方向: 个体化给药与临床药理学。电话: 010-84205370。E-mail: xianglin63@yahoo.com

活性, 同时降低 mTOR 的下游效应物 S6 核糖体蛋白激酶(S6K1)和真核延伸因子 4E 结合蛋白(4E-BP)的活性。此外依维莫司抑制低氧诱导因子(如 HIF-1)的表达和降低血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 体内外研究均显示可降低细胞增生、血管生成和葡萄糖摄取。依维莫司还可以抑制白细胞介素(IL)-6 刺激细胞增殖及 IL-10 的合成。与其他免疫抑制剂不同, 依维莫司亦能够阻断细胞增殖因子 IL-2 和 IL-15 对 T 细胞的增殖信号, 从而抑制 T 细胞免疫应答后期的 T 细胞增殖, 产生免疫抑制作用^[3]。由于其上述作用机制, 依维莫司与钙调酶抑制剂相比, 具有心血管事件和肿瘤发生率低的优点, 因此越来越受到关注^[2]。

2 药动学特点

依维莫司呈现与剂量成正比的药动学特点: 口服吸收迅速, 约 1~2 h 血药浓度达到峰值; 口服生物利用度约为 16%, 比西罗莫司的 10%~14% 稍高, 大约 4 d 达到稳态血药浓度; 75% 的药物进入红细胞, 血浆中药物 75% 与血浆蛋白结合。依维莫司主要在肠道和肝脏通过细胞色素 CYP3A4、3A5 和 2C8 酶代谢, 大约 98% 的药物在胆汁以代谢物形式排泄, 2% 以原型经尿液排泄^[3]。依维莫司代谢物主要有 4 种: 羟基依维莫司、二羟基依维莫司、去甲基依维莫司和开环形式依维莫司。其中最重要的代谢物是羟基依维莫司, 其 24 h 药-时曲线下面积(AUC_{24h})大约是依维莫司 AUC_{24h} 的一半[(16.0 ± 6.51) μg·h/L vs. (35.4 ± 13.1) μg·h/L]。依维莫司与西罗莫司相比, 半衰期较短, 更快达到稳态, 因此每天 2 次给药; 食物明显影响其吸收, 因此建议患者保持一致的服药方式以避免药物暴露量的波动; 消除半衰期为 24~35 h。一项 12 名健康受试者的药动学研究显示, 口服单剂量 4 mg 依维莫司, 依维莫司峰浓度(c_{max})为 (44.2 ± 13.3) μg/L, 达峰时间(t_{max})为 0.5~1 h, AUC 为 (219 ± 69) μg·h/L, CL/F 为 (19.7 ± 5.4) L/h, 消除半衰期为 (32.2 ± 6.1) h。文献报道在肾移植患者中, 个体间及个体内的 AUC 变异都很大, 分别为 31% 和 27%, 因此需要治疗药物监测以实现个体化给药, 达到安全范围^[3]。

3 影响药动学的因素

依维莫司在体内的吸收、分布、消除过程受到多种因素影

响,如肝功能、合并用药、种族、饮食等。依维莫司的药动学研究在各类人群开展了研究,如健康受试者、实体器官移植患者、晚期实体瘤患者和肝功能损害患者。在成人患者中,依维莫司的药动学不受年龄、性别和体质量的影响^[1,4-7]。

3.1 人口学特征

亚洲人群对依维莫司的代谢没有影响,黑人药物暴露量大约比非黑人减少20%,因此黑人应提高给药剂量^[5]。

儿童对药物的体内处置过程与成人有显著的差异,这可能是由于儿童的身体发育尚未成熟。青少年儿童的血浆清除率随着年龄的增长而增加;但药物血浆清除率随年龄变化的机制还不清楚。依维莫司用于儿童器官移植患者已有报道。van Damme-Lombaerts R等^[6]报道依维莫司在儿童患者中表观清除率比成人低 $[(6.4 \pm 3.1) \text{L/h vs. } (15.3 \pm 11.6) \text{L/h}]$,两者的消除半衰期没有显著差异。在儿童年龄范围内,表观清除率与年龄、体质量和体表面积成正比^[1]。Pape L等^[7]针对依维莫司在儿童器官移植患者中的获益与风险进行了综述,依维莫司在儿童肾移植患者中合并使用低剂量的钙调磷酸酶抑制剂可以获得很好的预后。

3.2 合并用药

依维莫司主要在肠道和肝脏通过细胞色素CYP3A4、3A5和2C8酶代谢,同时是P糖蛋白的底物,所以CYP3A4和CYP2D6酶系的抑制剂、诱导剂和P糖蛋白的抑制剂都会影响其药动学。CsA和依维莫司同为CYP3A4酶系代谢,又同为P糖蛋白的底物,所以存在相互作用。CsA可以增加依维莫司的浓度,但依维莫司对环孢素的药动学影响较小。其他可使依维莫司血药浓度增加的药物还有红霉素、阿奇霉素、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、利托那韦、茚地那韦、安普那韦和钙通道阻滞药如维拉帕米等。可使依维莫司血药浓度降低的药物有利福平、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、圣约翰草、依非韦伦和奈韦拉平。而且其与葡萄柚和葡萄柚汁也存在相互作用^[8]。依维莫司可能降低他克莫司的生物利用度,但他克莫司对依维莫司的药动学影响较小。依维莫司增加羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂的药物暴露量^[8]。依维莫司合并使用CYP3A4抑制剂时,可以降低剂量30%~50%,合并使用诱导剂时可以增加剂量至2~3倍,每5d监测1次血药浓度直至稳定到安全范围。

Kovarik JM等^[9]报道Sotrastaurin与依维莫司存在相互作用,两者均为CYP3A4的底物,两者合用时Sotrastaurin的 c_{\max} 降低,AUC不变;依维莫司 c_{\max} 与AUC均增加,AUC约增加20%。Urva S等^[10]报道依维莫司对咪达唑仑的药动学有显著影响,依维莫司可以使咪达唑仑的 c_{\max} 和AUC分别增加25%和30%,使其代谢物1-羟基咪达唑仑的 c_{\max} 和AUC分别增加20%和25%,但是依维莫司并不改变咪达唑仑与其代谢物1-羟基咪达唑仑的比例及消除半衰期。

3.3 饮食和剂型

在多项中心临床研究中显示高脂饮食显著影响依维莫司的药动学,其 t_{\max} 大约推迟1.75h, c_{\max} 降低53%,AUC降低21%。食物对依维莫司的谷浓度没有影响,但是峰谷差降低52%。因此,为了避免药物暴露量的大幅变化,依维莫司最好保持一致的给药方式,要么一直与食物同服,要么一直空腹服

用^[11]。

Kovarik JM等^[12]考察了健康受试者中依维莫司分散片和普通片的相对生物利用度,分散片的生物利用度是普通片的90%。在儿童患者从分散片转换成普通片时,应采用1:1的剂量替换,然后根据浓度监测结果来调整个体用药剂量。

3.4 肝肾功能

依维莫司主要在肝脏经CYP3A4酶系代谢,因此肝损害将影响依维莫司的处置。Kovarik JM等进行了一项中度肝损害患者与健康受试者口服2mg单剂量依维莫司的药动学研究,结果显示中度肝损害患者依维莫司的表观清除率下降了大约53% $[(9.1 \pm 3.1) \text{L/h vs. } (19.4 \pm 5.8) \text{L/h}]$ 。AUC明显增加了115% $[(245 \pm 91) \mu\text{g} \cdot \text{h/L vs. } (114 \pm 45) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}]$,消除半衰期延长了84% $[(79 \pm 42) \text{h vs. } (43 \pm 18) \text{h}]$ 。肝损害对药物的吸收没有影响,两组 c_{\max} $[(11.7 \pm 4.3) \mu\text{g/L vs. } (15.4 \pm 8.6) \mu\text{g/L}]$ 和 t_{\max} $[(0.7 \pm 0.3) \text{h vs. } (0.8 \pm 0.5) \text{h}]$ 没有显著差异,蛋白结合率相似 $[(73.8 \pm 3.6) \% \text{ vs. } (73.5 \pm 2.4) \%]$ 。依维莫司的AUC与胆红素水平存在显著的正相关,与白蛋白浓度呈显著负相关。Peveling-Oberhag J等^[13]针对不同程度肝损害对依维莫司药动学的影响进行了更完整的研究。他们进行了一项多中心开放性I期临床实验,考察了不同程度肝损害患者体质的依维莫司药动学。患者口服单剂量10mg依维莫司,与肝功能正常患者相比,肝损害轻度、中度和重度患者AUC分别增加至健康受试者的1.60、3.26和3.64倍,表观清除率分别是健康受试者的62%、31%和28%。在第8天,基于Child-Pugh肝功能分类标准,对肝功能受损患者进行重新分类,确定剂量调整方案,轻、中、重度患者分别调整为6.25、3.07、2.75mg,肝功能严重损害者不建议使用依维莫司,如果权衡利弊确实需要使用应给予每天1次不高于2.5mg的剂量。该研究表明总胆红素和国际标准化比值(INR)与依维莫司AUC呈正相关,白蛋白水平与依维莫司AUC呈负相关,并得出当总胆红素 $\geq 15.0 \mu\text{mol/L}$ 、白蛋白 $\leq 43.1 \text{g/L}$ 、国际标准化比值(INR) ≥ 1.1 时,给药剂量应降低2倍;当总胆红素 $\geq 34.8 \mu\text{mol/L}$ 、白蛋白 $\leq 37.6 \text{g/L}$ 、INR ≥ 1.3 时,给药剂量应降低3倍。

肾功能不全无需调整剂量。

3.5 其他

依维莫司由CYP3A4、3A5酶系代谢,由P糖蛋白转运,但文献报道CYP3A5酶系基因多态性和P糖蛋白转运体的AB-CB1基因多态性与其药代动力学没有相关性^[14-15]。Kniepeiss D等^[16]考察了30名心脏移植患者中CYP2C8基因型对依维莫司药动学的影响,发现CYP2C8对依维莫司药动学没有影响,与移植后1、2、12、36月的谷浓度及不良反应均没有相关性。

Thiery-Vuillemin A等^[17]和van Rooijen JM等^[18]分别报道了血液透析对依维莫司的药动学没有影响。透析前后依维莫司的血药浓度没有显著变化,透析液中检测不出依维莫司。

4 治疗药物监测

依维莫司个体间和个体内药动学差异很大,药物相互作用及合并用药方案多,因此非常有必要进行治疗药物监测以控制血药浓度,达到较好的疗效,降低不良反应发生率。依维莫司的浓度范围通常取决于合并使用的免疫抑制剂,在肾移植和心脏移植患者中通常全血谷浓度维持在3~8 $\mu\text{g/L}$,浓度

高于 8 μg/L 时不良反应有所增加。虽然依维莫司谷浓度的上限并未界定,谷浓度 15 μg/L 患者仍能耐受,但不良反应血小板减少症与剂量相关,因此建议谷浓度维持在 8 μg/L 以下^[19]、AUC_{0-12h} 维持在 120 μg·h/L 左右^[20]。

在肾移植患者中,合并使用 CsA 时逐渐降低 CsA 剂量可以获得较好的预后,较低的不良反发生率,移植后 0~2 个月 CsA 谷浓度 c_0 范围为 75~125 μg/L,3~36 个月 c_0 范围为 50~100 μg/L^[21]。

在心脏移植患者中,移植后 0~1 月 CsA 谷浓度 c_0 范围为 200~350 μg/L,第 2 个月 c_0 范围为 150~250 μg/L,3~4 月 c_0 范围为 100~200 μg/L,5~6 月 c_0 范围为 75~150 μg/L,6 个月以后 c_0 范围为 50~100 μg/L^[22]。

在肝移植患者中,Junge G 等^[23]研究发现,依维莫司合并低剂量他克莫司(FK506)的抗排斥效果优于单独使用他克莫司,且不良反应发生率低,同时得出依维莫司和 FK506 的效应比值为 0.64,也就是说 7.8 μg/L 的依维莫司相当于 5.0 μg/L 的 FK506 的作用强度。Junge G 等采用的浓度范围是依维莫司 c_0 3~8 μg/L 合并他克莫司 c_0 3~5 μg/L。

在肺移植患者中,Sautos F 等^[24]研究发现在肺移植患者中尽早将嘌呤合成抑制剂替换为依维莫司可以更好地稳定肾功能;如果出现显著的蛋白尿也建议更换为依维莫司,依维莫司的 c_0 范围为 4~8 μg/L;依维莫司合并 CsA 时,依然推荐 CsA 的 c_0 降低 50% 左右,维持在 100 μg/L。

4.1 常用监测方法

依维莫司的监测方法有酶联免疫法(ELISA)、荧光偏振免疫法(FPIA)和高效液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)。这些测定方法在灵敏度和专属性方面会有一些差异。Moes DJ 等^[25]比较了 FPIA 法和 LC-MS/MS 法的差异。两种方法检测结果不完全一致,采用 FPIA 法测定的全血依维莫司浓度比 LC-MS/MS 法平均高出 23%。当检测浓度低于 15 μg/L 或者计算 AUC_{0-12h} 时,FPIA 法检测的结果是 LC-MS/MS 法的 2 倍。对于同一患者,FPIA 检测结果变异性更大。因此 LC-MS/MS 法在监测依维莫司血药浓度方面是具有明显优势的。FPIA 法与 LC-MS/MS 法之间的转换公式为:FPIA=1.21×LC-MS/MS+0.20 与 Salm 等获得的结果(FPIA=1.19×HPLC-MS+0.51)及 Koste 等获得的结果(FPIA=1.34×LC-MS/MS+0.85)基本一致。

虽然 LC-MS/MS 测定依维莫司专属性高,但操作复杂,对人员要求较高。Dasgupta A 等^[26]利用免疫法测定依维莫司和西罗莫司存在显著的交叉反应这一特点,研究发现依维莫司标准品用西罗莫司免疫方法进行测定交叉反应可以达到 74%~100%。他们采用西罗莫司免疫方法测定依维莫司浓度(定义为表观西罗莫司浓度)除以 LC-MS 法测定的依维莫司实际浓度得到交叉反应率。还评价了用西罗莫司免疫方法测定依维莫司浓度的可能性,表观西罗莫司浓度(x)与 LC-MS 法测定的实际依维莫司浓度(y_1)具有良好的相关性: $y_1=1.29x-0.0689$ ($r=0.99$)。根据公式计算得到的依维莫司浓度(y_2)与 LC-MS 法测定的实际依维莫司浓度(y_1)间亦存在良好的线性关系: $y_2=1.09y_1-0.38$ ($r=0.98$)。依维莫司和西罗莫司具有相似的作用机制,一般两者不会合并使用,当然由西罗莫司转换为依维莫司的情况除外。一般来讲可以采用西罗莫司免疫

测定法快速测定依维莫司,经过换算可以得出依维莫司的浓度,为已有西罗莫司免疫测定法的实验室提供一种快速测定依维莫司浓度的选择。

4.2 血样采集及保存

依维莫司通常测定全血,抗凝剂采用 EDTA。血样在 -80 °C 条件下保存可以稳定至少 8 个月。血样可以进行 ≤3 次反复冻融。提取处理后的样本在 -20 °C 条件下可保存 1 周,室温放置可稳定 48 h。文献报道,谷浓度与其常见不良反应(血小板减少症)具有较好的相关性,且谷浓度高于 3 μg/L 与急性排斥反应发生率的降低相关,因此通常监测全血谷浓度^[1]。

4.3 群体药动学

依维莫司药动学受多种因素影响,因此关于依维莫司的群体药动学研究越来越多,以期能找到主要的相关因素和建立实用的预测模型。Moes DJ 等^[20]收集了 53 位肾移植患者的 783 份血样进行群体药动学研究。这些患者的治疗方案均为从三联疗法(环孢素+霉酚酸酯+激素)转换为二联疗法(依维莫司+激素)。用非线性混合效应(NONMEM)模型程序 PsN 工具包,完成非线性混合效应群体模型分析,所得最终模型为:

$$CL/F=17.9 \times \text{EXP}(0.262) \times (\text{DOSE}/2.25)^{0.532}$$

$$V_i/F=148 \times \text{EXP}(0.277) \times (65.75/\text{IBW})^{(-1.41)}$$

结果表明,表观清除率(CL/F)与给药剂量(DOSE)相关,表观分布容积(V_i/F)与理想体质量(IBW)相关。Moes DJ 等同时考察了 CYP3A5、2C8、ABCB1、PXP 基因多态性对依维莫司药动学的影响,发现这些基因对依维莫司药动学没有显著影响。另外考察了有限采样法用于依维莫司治疗药物监测的优势,AUC 与 c_0 的相关性为 0.87,与 c_0 和 c_2 的相关性为 0.90,与 c_0 、 c_1 、 c_3 相关性为 0.92。综合考虑采样的方便性和预测的准确性,Moes DJ 等推荐最佳的采样点是 c_0 和 c_2 用以预测 AUC。

Kovarik JM 等^[9]收集了 673 个患者的 5 260 份血样进行了依维莫司的群体药动学研究,采用 NONMEM 模型程序 Version V level 1,完成非线性混合效应群体模型分析,所得最终模型为:

$$CL=[8.82+0.039 \times (\text{WT}-71)-0.0300 \times (\text{AGE}-44)] \times 1.2^{\text{black}} \times 0.81^{\text{eryth}}$$

$$V_c=110+1.14 \times (\text{WT}-71)$$

结果表明,表观清除率(CL)与体质量(WT)、年龄(AGE)相关,表观分布容积(V_c)与体质量(WT)相关。如果患者为黑人,公式中 black 逻辑定义则为 1,否则为 0;如果同时服用红霉素,公式中 eryth 逻辑定义为 1,否则为 0。

5 结论

依维莫司最初用于抑制器官移植后排斥反应,还用于药物洗脱支架、肾细胞癌,现该药物在其他肿瘤治疗中的研究越来越多,因此临床关于该药物的药动学和药效学研究非常广泛。国外对于依维莫司的群体药动学研究已有报道,而国内对依维莫司的群体药动学研究尚未报道。本文通过查阅大量国内外文献,将人口学特征、合并用药、饮食、肝肾功能以及一些其他变异性因素对依维莫司药动学参数的影响进行了综述,同时汇总分析了依维莫司的治疗药物监测相关因素和群体药动学模型,对依维莫司个体化给药方案的制订有一定指导作用,为提高其临床疗效,降低不良反应提供了参考。

参考文献

- [1] Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(2):83.
- [2] Alegre C, Jiménez C, Manrique A, et al. Everolimus monotherapy or combined therapy in liver transplantation: indications and results[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5):1 971.
- [3] Dunn C, Croom KF. Everolimus: A review of its use in renal and cardiac transplantation[J]. *Drug*, 2006, 66 (4) : 547.
- [4] O'Donnel A, Faivre S, Burris HA, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (10):1 588.
- [5] Kovarik JM, Hsu CH, McMahon L, et al. Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comedications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 70 (3):247.
- [6] van Damme-Lombaerts R, WEBB NA, Hoyer PF, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of everolimus in stable pediatric renal transplant patients[J]. *Pediatr Transplant*, 2002, 6(2):147.
- [7] Pape L, Ganschow R, Ahlenstiel T. Everolimus in pediatric transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012, 17(5):515.
- [8] Holdaas H, Midtvedt K, Åsberg A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(6):1 013.
- [9] Kovarik JM, Bartlett M, Rordorf C, et al. Sotrastaurin and everolimus pharmacokinetics after single-dose coadministration[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(2):103.
- [10] Urva S, Bouillaud E, Delaney R, et al. A phase I study evaluating the effect of everolimus on the pharmacokinetics of midazolam in healthy subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(4):444.
- [11] Sanchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4 (6):807.
- [12] Kovarik JM, Noe A, Berthier S, et al. Clinical development of an everolimus pediatric formulation: relative bioavailability, food effect, and steady-state pharmacokinetics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43 (2):141.
- [13] Peveling-Oberhag J, Zeuzem S, Yong WP, et al. Effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of everolimus: a single-dose, open-label, parallel-group study [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(3):215.
- [14] Picard N, Rouguieg-Malki K, Kamar N, et al. CYP3A5 genotype does not influence everolimus in vitro metabolism and clinical pharmacokinetics in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2011, 91(6):652.
- [15] Lemaitre F, Bezian E, Goldwirt L, et al. Population pharmacokinetics of everolimus in cardiac recipients: comediations, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(6):686.
- [16] Kniepeiss D, Wagner D, Wasler A, et al. The role of CYP2C8 genotypes in dose requirement and levels of everolimus after heart transplantation[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2013(25):1.
- [17] Thiery-Vuillemin A, Curtit E, Maurina T, et al. Hemodialysis does not affect everolimus pharmacokinetics: two cases of patients with metastatic renal cell cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11):2 992.
- [18] van Rooijen JM, de Vries EG. Hemodialysis no reason to withhold everolimus [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1):273.
- [19] Goirand F, Royer B, Hulin A, et al. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of everolimus[J]. *Therapie*, 2011, 66(1):57.
- [20] Moes DJ, Press RR, den Hartigh J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of everolimus in renal transplant patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51 (7):467.
- [21] Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation [J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(5):666.
- [22] Manito N, Delgado JF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical recommendations for the use of everolimus in heart transplantation[J]. *Transplant Rev: Orlando*, 2010, 24(3):129.
- [23] Junge G, Dumortier T, Schwende H, et al. mTOR inhibition in liver transplantation: how to dose for effective/safe CNi reduction[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5):1 979.
- [24] Santos F, Solé A, Borro JM, et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation[J]. *Transplant Rev: Orlando*, 2013, 27(1):9.
- [25] Moes DJ, Röss RR, de Fijter JW, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry outperforms fluorescence polarization immunoassay in monitoring everolimus therapy in renal transplantation [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(4):413.
- [26] Dasgupta A, Moreno V, Balark S, et al. Rapid estimation of whole blood everolimus concentrations using architect sirolimus immunoassay and mathematical equations: comparison with everolimus values determined by liquid chromatography/mass spectrometry [J]. *J Clin Lab Anal*, 2011, 25(3):207.

(收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-07-06)