

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.019

肝移植患者他克莫司谷血药浓度监测意义和临床个体化用药调节*

刘丽娟¹ 赖雁威¹ 李慧云¹ 梁伟² 胡会英³

(北京大学深圳医院 1 药剂科; 2 肾内科; 3 门诊部 广东 深圳 518036)

摘要 目的:探讨移植术后监测他克莫司血药浓度意义和临床药物剂量个体化调节方法。**方法:**70 例肝移植患者术后采用口服他克莫司,每天两次的用药方案,分别在移植后 1 周和 3 周监测血液中他克莫司浓度以及外周血单核细胞中钙调磷酸酶活性。**结果:**移植 3 周比 1 周时他克莫司的清除率显著提高。每个采样时间的药物浓度都与 0-12 h 的浓时间曲线(AUC0-12)下方的面积呈显著的正相关。钙调磷酸酶最低活性与 0-12 h 的钙调磷酸酶活性-时间曲线显著相关($r^2>0.92$)。**结论:**谷浓度监测是对成年生物配体原位肝移植患者常规他克莫司用药剂量调整的最佳方法,同时监测患者钙调磷酸酶最低活性有助于估计患者在他克莫司用药间隔期的免疫状况。

关键词:肝移植;药物谷浓度;他克莫司

中图分类号:R657.3;R969.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2281-05

The Significance of Tacrolimus Blood Concentration Monitoring and Clinical Individualized Medication for Liver Transplantation Patients*

LIU Li-juan¹, LAI Yan-wei¹, LI Hui-yun¹, LIANG Wei², HU Hui-ying³

(1 Department of Pharmacy; 2 Department of nephrology; 3 The out-patient department, Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen, Guangdong, 518036, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the significance of tacrolimus blood concentration monitoring and clinical drug individual dosage adjustment method. **Methods:** 70 cases of liver transplantation patients had administration of tacrolimus two times daily after transplantation. Their blood concentration of tacrolimus and calcineurin activity in PBMC were monitored respectively at one week and three weeks after transplantation. **Results:** Tacrolimus clearance rate increased significantly at three weeks compared to that at one week after transplantation. The drug concentration of each sampling time point was positively related to the area under the concentration-time curve of 0-12h (AUC0-12). A significant correlation was also found between the lowest calcineurin activity and 0-12 h calcineurin activity time curves ($r^2>0.92$). **Conclusion:** Concentration monitoring is the best method for adult patients with LDLT in conventional tacrolimus dosage adjustment. Simultaneous monitoring of calcineurin activity in patients with the lowest is helpful in estimating the immune status of patients in the tacrolimus dosing interval period.

Key words: Liver transplantation; The concentration of drug valley; Tacrolimus

Chinese Library Classification(CLC): R657.3; R969.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)12-2281-05

前言

他克莫司是一种钙调磷酸酶(calcineurin, CN)抑制剂,目前广泛用于预防肝移植后的急性排斥反应。但由于其治疗窗窄,因此在使用过程中一般需要定期药物监测,根据血药浓度对药物剂量进行调整。目前临床上对他克莫司的患者一般进行谷药浓度的监测,大部分患者浓度-时间曲线下面积(AUC)与谷药浓度(C₀)之间近于线性相关,但是他克莫司药代动力学特征存在较大的个体差异^[1-3],在一些患者中,他克莫司的 C₀ 和 AUC 之间相关较差,对血药浓度的临床意义影响较大。因此需要一种很好的观察药物吸收和代谢特性的预测指标,来对现有的方法进行改进,以降低肝移植患者急性排斥反应的发生率和严重程度。CN 磷酸酶活性也是评估 CN 抑制剂

的免疫抑制效应的一种药效学方法^[4-6]。试验中发现他克莫司和环孢霉素对于活体供者肝移植(living-donor liver transplantation, LDLT)患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)内 CN 活性的抑制效果不同。通过 CN 最低活性能够用于预测 LDLT 患者环孢霉素用药间隔期总体 CN 活性^[7-9]。为了指导临床个体化用药,探索血药浓度的临床意义,本试验观察了成年 LDLT 患者术后 1 周和 3 周的他克莫司药代动力学特征以及 PBMCs 中 CN 活性,旨在为移植早期他克莫司谷血药浓度个体化调节提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

70 例试验患者为成人肝移植患者,纳入标准为:年龄超过

* 基金项目:深圳市科技创新委员会立项项目(JCYJ20140415162338816)

作者简介:刘丽娟(1956-),女,硕士,主要研究方向:医院药学,电话:13510331778, E-mail: Xiaowz_78@163.com

(收稿日期:2014-10-20 接受日期:2014-11-10)

18-60 岁。排除标准为:术前诊断为肝癌,有严重的肾功能不全(肝肾综合症)的患者;移植早期出现急性感染,肝动脉栓塞、出血等严重并发症患者;术后早期死亡(4 周内)或者肝功能无功、恢复延迟,术后出现肺水肿、肌无力、意识障碍无法脱机的患者。

1.2 服药和试验方法

在术后 12 h,开始进行免疫抑制治疗,方案为他克莫司+低剂量的皮质激素(甲泼尼龙,辉瑞制药有限公司,注册证号:国药准字 H20070174)术后第一天为 480 mg,以后依次递减,240 mg,120 mg,60 mg,40 mg,最后改为口服,20 mg/日)。他克莫司的初始口服剂量为 0.05 mg/kg/天,每天两次,在移植手术后 3 周内根据药物谷浓度调节目标血药浓度。目标 C_0 在术后 11-7 天设定为 10-15 ng/mL,在术后 8-14 天为 8-12 ng/mL,在术后 15 天以后 6-10 ng/mL,采用 IMx 检测仪进行微粒体酶免疫试验。分别术后第 6 或 8 天(1 周)以及第 20 或 22 天(3 周)早晨服用他克莫司之前以及用药后 1、2、4、8、12 h 分别采集血样(2 mL),评估移植后不同时间他克莫司的药代动力学和药效。通过高效液相色谱串联质谱(LC/MS/MS)试验以及酶倍增免疫测定血液中他克莫司的浓度。在对血液浓度进行检测后,用剩余的血样检测 PBMC 中 CN 磷酸酶的活性,作为他克莫司药理效应的指标。使用 γ -32P- 标记的调节亚基 II(regulatory subunit type II, RII)磷酸肽作为底物,按照前述方法检测 PBMC 中 CN 磷酸酶的活性。在移植手术前采集患者血样确定使用他克莫司前患者的基础 CN 活性(CNbase)。

1.3 药代动力学和药效分析

根据梯形法则计算他克莫司用药后 0-12 h 的 AUC (AUC_{0-12})。观察到的最高浓度以及相应的时间点,分别定义为最大药物浓度(C_{max})以及达到最大药物浓度的时间(t_{max})。药物清除率(CL/F)是利用 AUC_{0-12} 除以每天清晨用药剂量进行计算。根据梯形法则计算用药后 0-12 h 的 CN 活性-时间曲线下面积 (AUA_{0-12})。观察最大的 CN 抑制效果(导致酶活性最低),以及相应的时间点分别定义为最大 CN 抑制(CN_{nadir})以及相应时间(t_{nadir})。使用最大抑制效应(E_{max})模型分析他克莫司血药浓度以及 PBMC 中 CN 活性之间的关系: $CN = E_{max} - E_{max} \cdot C / (EC_{50} + C)$ 其中 CN 是在血药浓度为 C 时 CN

的活性; E_{max} 是药物产生的最大抑制效应(一般认为治疗前 E_{max} 恒定); EC_{50} 是最大效应 50%的血药浓度。使用非线性混合效应模式程序 NONMEMver.6.2 评估计算 E_{max} 和 EC_{50} 的固定参数(θ)^[10-14]。

1.4 统计学分析

数据以均数 $\pm$ SD 表示,用配对 t 检验分析组间均值差异的显著性,用 Pearson 相关系数(r)估计 2 个因素的相关性。 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 他克莫司血药浓度变化

LDLT 术后 3 周血药浓度与 1 周血药浓度相比有明显改变,移植 3 周后用药 1 h 后他克莫司的血药浓度显著低于 1 周时的血药浓度(图 1a)。LDLT 后 3 周的 AUC_{0-12} 显著小于 1 周的 AUC_{0-12} ($P < 0.05$),此时用药剂量从 1 周时的 0.020 mg/kg 提高到 3 周时的 0.026 mg/kg (表 1)。在移植后 3 周数据中发现 CL/F 比 1 周要高;移植后 1 周和 3 周分别为 0.147 和 0.268 l/h/kg,CL/F 差异为 0.121 l/h/kg,这种差异具有统计学意义(表 1; $P < 0.05$)。CN 活性变化很小,与血药浓度平行变化,在 LDLT 后 1 周和 3 周用药后 12 h 都恢复到用药前的水平(图 2b)。LDLT 后 1 周谷时间点的 CN 活性(CN0)降到接近基础水平的 65%,并且 LDLT 后 1 周和 3 周 CN0 没有显著差异(表 1;图 1)。

2.2 他克莫司的血药浓度和 AUC 之间的相关性

清晨用药前(C_0)和夜晚用药前(C_{12})的谷血药浓度与 AUC_{0-12} 密切相关($r^2 = 0.767-0.888$),LDLT 后 1 周 C_0 的相关性并不高($r^2 = 0.530$)。用药后 2、4、8 h 的血药浓度与 AUC_{0-12} 密切相关,但与用药后 1 h 血药浓度的关系不大($r^2 = 0.411/0.498$)。

2.3 血药浓度和 CN 活性之间的关系

他克莫司以浓度依赖的方式抑制 PBMC 中 CN 活性,当在他克莫司浓度 > 20 ng/ml 时,其抑制作用仍不完全(图 2)。使用 E_{max} 模型处理患者的数据,使用非线性混合效应模型计算出 EC_{50} 为 20.9 ng/ml[95%可信区间(CI)11.6-30.2]以及 E_{max} 为

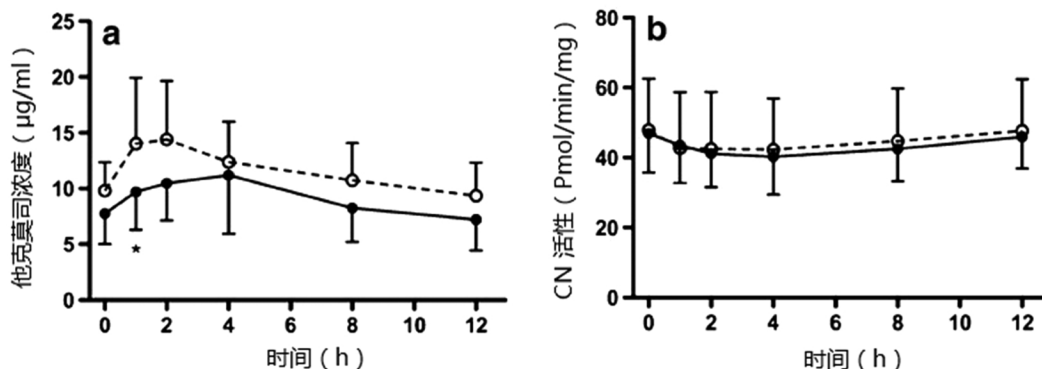


图 1 LDLT 后 1 周(空心圆)和 3 周(实心圆)他克莫司血药浓度和外周血单核细胞钙调磷酸酶(CN)磷酸酶活性的时程变化。每个符号代表均数 $\pm$ 标准差(SD)。* $P < 0.05$,移植后 1 周差异显著。

Fig. 1 Time course changes of tacrolimus blood concentration and phosphatase activity in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of calcineurin (CN) at one week (empty circle) and 3 weeks (filled circle) after LDLT. Each symbol represents the mean standard deviation (SD). * $P < 0.05$, 1 week after transplantation, significant difference.

表 1 他克莫司的药代动力学和药效参数

Table 1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of tacrolimus

Parameters	1 Week	3 Week
Body weight (kg)	67.1± 15.2	63.5± 10.1
Morning dose (mg/kg)	0.020± 0.015	0.026± 0.017
Pharmacokinetic parameters		
C ₀ (ng/mL)	9.8± 2.6	7.7± 2.7
t _{max} (h)	2(1-8)	2(0-4)
C _{max} (ng/mL)	16.0± 5.4	12.5± 4.9
AUC ₀₋₁₂ (ngh/mL)	140± 38	110± 40*
CL/F(l/h/kg)	0.147± 0.110	0.268± 0.220*
Pharmacodynamic parameters		
CN _{base} (pmol/min/mgprotein)	73.8± 16.2a	b
CN ₀ (pmol/min/mgprotein)	47.9± 14.5	47.0± 11.2
tnadir (h)	2(1-8)	4(2-4)
CN _{nadir} (mg/min/mgprotein)	40.6± 15.4	39.2± 9.7
AUA ₀₋₁₂ (pmol/min/mgprotein)	537± 188	512± 114

Note: Data are given as the mean ± SD; a: n =10 patients; b: indicates that only measured on the day of transplantation; *: Significantly different from the mean value within one week, P<0.05; C₀: Blood concentration pre-dose; C_{max}: maximum blood concentration; t_{max}: time corresponding to C_{max}; AUC₀₋₁₂: area under the concentration-time curve from 0 to 12 h; CL/F: apparent clearance; CN_{base}: calcineurin activity at baseline measured before tacrolimus administration on the day of transplantation; CN₀: calcineurin activity pre-dose; CN_{nadir}: calcineurin activity at maximum inhibition; tnadir: time corresponding to CN_{nadir}; AUA₀₋₁₂: area under the calcineurin activity-time curve from 0 to 12 h.

64.6pmol/min/mg 蛋白(95%CI56.3-72.9)。

2.4 他克莫司扩散和药效应答之间的关系

药效参数 CN₀ 和 AUA₀₋₁₂ 均与 C₀ 无关(图 3a,b)。AUA₀₋₁₂

和 AUC₀₋₁₂ 之间的相关性很弱(图 3c)。AUA₀₋₁₂ 与 CN₀ 活性之间密切相关($r^2=0.919/0.931$;图 3d),其他时间点的 CN 活性也是如此。

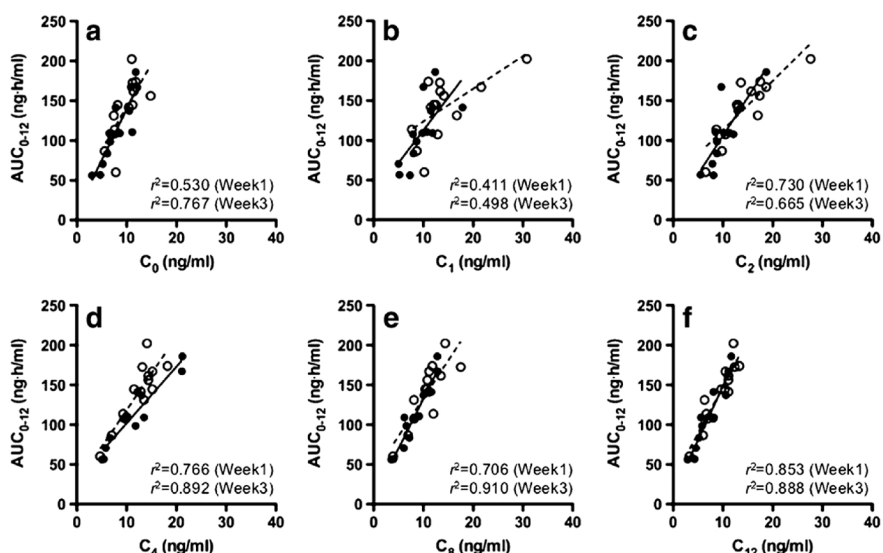


图 2 用药前以及清晨用药后 1、2、4、8、12 h(分别为 C₀、C₁、C₂、C₄、C₈ 和 C₁₂) 的 0-12 h 浓度 - 时间曲线下面积(AUC₀₋₁₂)与他克莫司血药浓度之间的相关性。每个点代表 LDLT 后 1 周(空心圆)和 3 周(实心圆)的时相变化数据。实线和虚线分别代表 1 周和 3 周的线性回归线。

Fig.2 Correlation between area under the concentration-time curve from 0 to 12 h (AUC₀₋₁₂) and tacrolimus blood concentration at pre-dose and 1, 2, 4, 8, and 12 h after the morning administration (C₀, C₁, C₂, C₄, C₈ and C₁₂, respectively). Each point represents the time-course data from 14 patients at 1 week (empty circles) and from 13 patients at 3 weeks (filled circles) after LDLT. Solid and dashed lines represent linear regression line at 1 and 3 weeks, respectively.

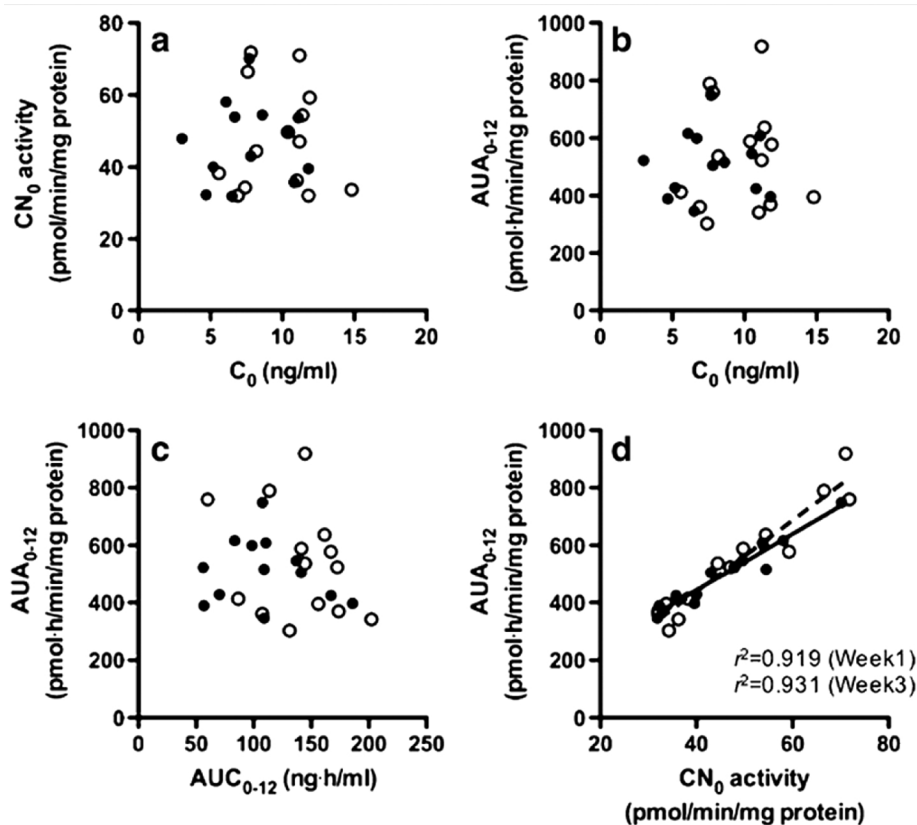


图3 LDLT后1周的患者(空心圆)和3周的患者(实心圆)的他克莫司的药代动力学和药效参数之间的相关性(a, b, c)以及药效参数之间的相关性(d)。谷时点的钙调磷酸酶活性(CN_0 , a)或0-12h钙调磷酸酶活性-时间曲线(AUA_{0-12} , b)与用药前血药浓度(C_0)。c: AUA_{0-12} 与0-12h浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-12}), d: AUA_{0-12} 与 CN_0 活性。实线和虚线分别代表1周和3周线性回归线。

Fig.3 Correlation between pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters (a, b, c) and pharmacodynamic parameters (d) of tacrolimus in 14 patients at 1 week (empty circles) and in 13 patients at 3 weeks (filled circles) after LDLT. Calcineurin activity at the trough time point (CN_0 , a) or the area under the calcineurin activity-time curve from 0 to 12 h (AUA_{0-12} , b) vs. blood concentration pre-dose (C_0). c: AUA_{0-12} vs. area under the concentration-time curve from 0 to 12 h (AUC_{0-12}); d: AUA_{0-12} vs. CN_0 activity. Solid and dashed lines represents linear regression line at 1 and 3 weeks, respectively.

3 讨论

肝移植的免疫抑制治疗是保证新肝功能,促进功能恢复的重要措施。通过免疫抑制免疫反应能够延长移植物和患者的存活率,但他克莫司药代动力学的个体差异较大,治疗窗狭窄,严重影响了移植的成功率。特别是在手术后前10天内发生的急性排斥的可能性与术后第2和4天他克莫司平均浓度显著相关,目前我国大部分医院都采用血药浓度来指导临床用药,但在实践过程中效果并不好。最新的研究发现,药物的一些代谢酶的基因多态性与药物的吸收代谢和分布差异有关,他克莫司主要通过细胞色素(P450)进行吸收和代谢,其中最重要的是CYP3A5和CYP3A4, CYP3A5存在多种变异^[15,16],不同的CYP3A5基因型是造成他克莫司生物利用度个体差异的主要原因,故观察药物浓度变化规律和临床效果的相关性,实现个体化用药是目前研究的热点^[15,16]。

在本试验发现LDLT后3周药物的 t_{max} 延长,与1周时相比,峰浓度和谷浓度之间的差值更小,这说明提示LDLT后3周他克莫司出现吸收延迟且吸收效果变差(图1)。我们分析这主要是因为LDLT后3周体内的细胞色素P450 3A和P-糖蛋白在肠和/或肝内的一过性效应比1周时有所提高。此外,

LDLT后3周后他克莫司的清除率接近1周时的2倍(表1)。这可能是由于移植肝的再生导致LDLT患者体内他克莫司的总体清除率随着术后时间的延长而提高。以本试验中一个成年LDLT受者为例(移植肝中611g;肝功能和肾功能正常;术后1周体重67.1kg,术后3周体重63.5kg)术后第7天的CL/F应该为0.186l/h/kg,术后21天的CL/F应该为0.241l/h/kg;这些数值均与我们试验检测到的CL/F均值相近。

本研究在用药后1h他克莫司血药浓度与 AUC_{0-12} 之间的相关性很弱,但在其他时间点他克莫司血药浓度均与 AUC_{0-12} 密切相关。由于用药后12h(C_{12})的血药浓度与该剂量的 AUC_{0-12} 相关,而 C_0 同时还与前一剂量的 AUC_{0-12} 相关,因此我们认为 C_0 的相关性应该好于 C_{12} 。LDLT后1周 C_0 的相关性较弱可能是由于LDLT后他克莫司即时药代动力学变异较大,这与之之前在肾移植患者中得到的研究结果是一致的^[17],0-12h AUC与每天两次/每天一次他克莫司用药方案的谷药浓度之间良好的相关性在肾移植中也有报道。根据Zicheng Y等报道^[18],使用两点采样方法通过贝叶斯预测可能提高其与 AUC_{0-12} 之间的相关性。考虑到这些结果,我们认为在移植初期,清晨用药前的谷药浓度可以作为所有LDLT患者用药间隔期他克莫司体内弥散的指标。

CN 活性变化与他克莫司血药浓度变化趋势一致且在 LDLT 后 1 周和 3 周变化很小(图 1)。这些结果提示他克莫司与环孢霉素不同,在用药间隔期只能部分抑制 CN 活性,这可能是由于 PBMC 中活性 FK506- 结合蛋白 12 的含量有限所致。使用 Emax 模型并使用 20.9 ng/ml 作为 EC50 值对 CN 活性与他克莫司血药浓度之间的关系进行分析(图 2)。显示他克莫司扩散和 CN 活性之间的关系存在很大的个体差异。这种现象可能是由于 PBMC 内 P- 糖蛋白表达水平的个体差异或者是 PBMC 局部浓度差异所造成的。

进一步对他克莫司的药代动力学和药效参数之间的相关性进行检测结果发现 C0 与 CN0 或 AUA₀₋₁₂ 之间没有关系(图 2a,b),这与环孢霉素的研究相似,说明他克莫司的 AUC0-12 与 AUA₀₋₁₂ 无关(图 2c)。这些结果提示他克莫司血液扩散与 CN 活性之间的关系可能也具有有很大的个体差异;因此只监测他克莫司血药浓度还不足以将 CN 活性维持在目标水平,这与 Blanchet 等的结果一致。但 CN0 的活性与 AUA₀₋₁₂ 密切相关(图 2 d; $r^2>0.92$)。最近研究发现 2 例活体肾移植患者在急性排斥反应发作前几天 CN 活性迅速提高^[19]。因此我们认为考虑到药物的效果和浓度不完全一致性,在谷时间点监测的同时对 CN 活性有助于预测使用他克莫司的 LDLT 患者的总体 CN 活性。但在本试验中我们还不能确定钙调磷酸酶活性和临床结果之间的关系以及钙调磷酸酶活性的治疗范围。因此还需要在一个较大的肝移植患者队列中研究确定钙调磷酸酶检测的意义^[20]。

本研究发现他克莫司的 C0 检测可以用于评估 LDLT 在移植后早期的药物扩散程度,在谷时间同时监测 CN 活性有助于预测他克莫司用药间隔期患者的免疫状况,对用药进行个体化指导。这一发现对提高肝移植术后早期器官的成活率,减少排斥反应有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Yano I. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin phosphatase activity in transplant patients treated with calcineurin inhibitors[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2008, 23(3): 150-157
- [2] Wang Lu, Li Ning, Lu Shi-chun, et al. Effect of CYP3A5 gene polymorphisms on tacrolimus concentration/dosage ratio in adult liver transplant patients [J]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2013, 1(2): 88-94
- [3] Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, et al. Tacrolimus and Everolimus De Novo versus Minimization of Standard Dosage of Tacrolimus Provides a Similar Renal Function at One Year after Liver Transplantation: A Case-Control Matched-Pairs Analysis [J]. Ann Transplant, 2014, 19: 545-550
- [4] Fukudo M, Yano I, Masuda S, et al. Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in patients of living-donor liver transplantation[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(2): 168-181
- [5] Shen Cong-huan, Xia Qiang, Xue Feng, et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on the concentration/dose ratio of tacrolimus in liver transplant recipients[J]. Chin J Transplant (Electronic Edition), 2013, 7(2): 66-70
- [6] Kim H, Yi NJ, Lee J, et al. Safety of reduced dose of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus in living-donor liver transplantation[J]. Clin Mol Hepatol, 2014, 20(3): 291-299
- [7] Fukudo M, Yano I, Masuda S, et al. Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily vs. once daily dosing[J]. Liver Transpl, 2006, 12(2): 292-300
- [8] Lv Hui-yi, Fan Qing, Zhang Ning, et al. Association of Donor CYP3A5 and MDR1 Polymorphisms with the Individual Dosage Regimen of Tacrolimus in Chinese Liver Transplantation Recipients [J]. Chin Pharm J, 2011, 46(17): 1366-1369
- [9] Bardet JD, Charpiat B, Bedouch P, et al. Illness representation and treatment beliefs in liver transplantation: an exploratory qualitative study[J]. Ann Pharm Fr, 2014, 72(5): 375-387
- [10] Shimomura M, Masuda S, Goto M, et al. Required transient dose escalation of tacrolimus in living-donor liver transplant recipients with high concentrations of a minor metabolite M-II in bile [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2008, 23(5): 313-317
- [11] Li Yang, Zhang Qi, Jiang Nan, et al. Effect of CYP3A5 polymorphism in the donor or recipient on the concentration / dose ratio of tacrolimus in liver transplant patients [J]. Organ Transplantation, 2011, 2(1): 4-8
- [12] Rossi AP, Bone BA, Edwards AR, et al. Graft-versus-host disease after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report and review of the literature[J]. Am J Transplant, 2014, 14(11): 2651-2656
- [13] Steinebrunner N, Sandig C, Sommerer C, et al. Pharmacodynamic monitoring of nuclear factor of activated T cell-regulated gene expression in liver allograft recipients on immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors in the course of time and correlation with acute rejection episodes--a prospective study [J]. Ann Transplant, 2014, 19: 32-40
- [14] Li Zhu, Li Li, Ran Jiang-hua, et al. Dynamically Observed Histopathologic Changes of Acute Rejection in Rat Orthotopic Liver Transplantation Model after Tacrolimus Discontinued [J]. Chin J Bases Cl in General Surg, 2010, 17(12): 1253-1257
- [15] Blanchet B, Duvoux C, Costentin CE, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment oftacrolimus in liver-transplant recipients during the early post-transplantation period [J]. Ther Drug Monit, 2008, 30(4): 412-418
- [16] Catal F, Topal E, Selimoglu MA, et al. Acquired IgE-mediated food allergy after liver transplantation in children [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2014, S0301-0546(14)00123-2
- [17] Fukudo M. Individualized dosage regimen of immunosuppressive drugs based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis [J]. Yakugaku Zasshi, 2007, 127(7): 1081-1089
- [18] Zicheng Y, Weixia Z, Hao C, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult patients undergoing liver transplant [J]. Ther Drug Monit, 2007, 29(2): 207-214
- [19] Fukudo M, Yano I, Masuda S, et al. Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in living-donor liver transplant patients [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(2): 168-181
- [20] Sæves I, Line PD, Bremer S, et al. Tacrolimus exposure and mycophenolate pharmacokinetics and pharmacodynamics early after liver transplantation[J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(1): 46-53