**肾移植患者免疫抑制剂长期管理医药专家共识**

（广东省药学会2022年6月17日发布）

广东省药学会2015年提出设立外科药师岗位，呼吁药师积极开展外科药学工作；2017年呼吁药师开设药学门诊。肾移植是终末期肾功能衰竭目前最为理想的治疗手段，其术后均需要使用免疫抑制剂长期预防排斥反应的发生。免疫抑制剂治疗具有长期性、连续性、治疗指数窄、个体差异大、影响因素多等特点，免疫抑制不足或过量可能影响患者的生活质量，严重时甚至危及患者生命。因此，移植后免疫抑制剂的合理选择和使用是医生和临床药师面临的关键问题。医院门诊是患者出院后免疫抑制剂用药调整的主要场所，医院设立医师-药师联合肾移植门诊，对移植患者的管理有重要意义，可提高患者生存率、改善生活质量，是外科药学服务与药学门诊服务有效的结合点。为规范医院相关成人肾移植免疫抑制剂治疗的长期管理，保障患者治疗的安全有效性，特制订以下共识，供有关医院参考。

**1 肾移植长期的免疫抑制维持治疗方案**

临床肾移植的常规免疫抑制方案主要包括围手术期的免疫诱导方案及术后长期的免疫抑制维持治疗方案。其中，免疫抑制维持治疗方案是肾移植术后长期使用的免疫抑制方案，多为不同种类口服免疫抑制剂的组合，其目的是为了有效抑制淋巴细胞针对移植物抗原的特异性活化，从而尽可能避免排斥反应的发生。

**1.1 肾移植免疫抑制维持治疗的药物**

临床常用的免疫抑制剂包括钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitors，CNIs）如他克莫司（tacrolimus，Tac）和环孢素（cyclosporine A，CsA）；霉酚酸类药物如吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）和麦考酚钠肠溶片（enteric-coated mycophenolate Sodium，EC-MPS），其中霉酚酸（mycophenlic acid, MPA）为MMF和EC-MPS的活性产物；糖皮质激素类药物（glucocorticoid，GC）如泼尼松和甲泼尼龙；其他类还包括西罗莫司（sirolimus，SRL）、硫唑嘌呤、咪唑立宾及来氟米特。详细介绍见表1。

**表1 肾移植免疫抑制维持治疗的药物**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 分类 | 药名 | 初始方案1-3[1,2] | 调整剂量依据\* |
| CNI | 环孢素  （CsA） | 3-6 mg/kg/d，分2次服用。 | 可根据血药浓度对药物剂量进行调整，目标谷浓度参考值[2]：术后1个月内150-300 ng/mL，1-3个月150-250 ng/mL，4-12个月120-250 ng/mL，1年以上80-120 ng/mL。 |
| 他克莫司  （Tac） | 0.05-0.15 mg/kg/d，分2次服用。缓释胶囊每日1次。 | 可根据血药浓度对药物剂量进行调整，目标谷浓度参考值[2]：术后1个月内 8-12 ng/mL，1-3个月6-10 ng/mL，3-12个月4-10 ng/mL，1年以上4-8 ng/mL。新生抗供体特异性抗体阳性且肾功能稳定的肾移植受者，建议维持谷浓度大于6 ng/mL。  可根据患者的细胞色素氧化酶P450（cytochrome P450, CYP）3A5基因型检测结果调整他克莫司的初始剂量[3]：CYP3A5慢代谢型（*CYP3A5*\*3/\*3）患者应接受标准剂量；CYP3A5快代谢型（*CYP3A5*\*1/\*1或*CYP3A5*\*1/\*3）患者应接受1.5-2倍标准剂量，但快代谢型患者的他克莫司日剂量应不高于0.3 mg/kg/d。 |
| 抗细胞增殖类抑制剂 | 吗替麦考酚酯（MMF） | 每次0.75-1.0 g，每日2次。 | 可根据血药浓度对药物剂量进行调整，MPA有效治疗范围血药浓度曲线下面积（area under curve，AUC）（HPLC法测定）[4-6]：30-60（mg·h）/L；酶增强免疫法（EMIT）测定值高于HPLC法，故AUC目标范围相应提高。 |
| 麦考酚钠肠溶片（EC-MPS） | 每次360-720 mg，每日2次。 | 可根据血药浓度对药物剂量进行调整，MPA有效治疗范围AUC（HPLC法测定）[4-6]：30-60（mg·h）/L；酶增强免疫法（EMIT）测定值高于HPLC法，故AUC目标范围相应提高。 |
| 硫唑嘌呤 | 1-2 mg/kg/d，每日1次。 | 可根据患者耐受性调整剂量。 |
| 咪唑立宾 | 2-3 mg/kg/d，每日早晨顿服或分两次服用，逐渐减量至1-3 mg/kg/d维持。 | 可根据血药浓度对药物剂量进行调整，目标谷浓度参考值：1-3 mg/L[7]。 |
| 来氟米特 | 可在确认BK病毒感染或BK病毒性肾病时更换来氟米特维持治疗。前3-5 天，每日50 mg的负荷剂量，之后每日20 mg维持，每日1次。 | 可根据患者耐受性调整剂量。 |
| 哺乳动物西罗莫司靶蛋白抑制剂 | 西罗莫司（SRL） | 负荷剂量6 mg/d，维持剂量2 mg/d，每日1次。 | 可根据血药浓度对药物剂量进行调整，目标谷浓度参考值[2,8,9]：4-8 μg/L。 |
| 糖皮质激素  （GC） | 泼尼松 | 起始为10-60 mg/d，术后第30日逐渐递减为10-15 mg/d，术后2-3个月为10 mg/d，半年后可调整为5-7.5 mg/d或更低剂量维持。 | 可根据患者耐受性调整剂量。 |

\*所有药物浓度均为达稳时的稳态浓度。

**1.2 免疫抑制剂血药浓度监测**

**1.2.1 环孢素血药浓度监测**

移植术后可监测环孢素的血药峰浓度( C2 ) 或血药谷浓度（C0)。术后一个月内的目标浓度C0为150-300ng/mL，C2为1000-1500 ng/mL；术后1-3个月的目标浓度C0为150-250 ng/mL，C2为800-1200 ng/mL；术后4-12个月的目标浓度C0为120-250 ng/mL，C2为600-1000 ng/mL；术后一年以上的目标浓度C0为 80-120 ng/mL，C2大于400 ng/mL[2]。移植术后早期初始治疗时，可短期内隔日监测至达到环孢素的目标浓度。若患者出现肾功能下降，提示排斥反应或环孢素肾毒性的发生，或出现可能影响血药浓度的因素时，可随时测定环孢素浓度。

**1.2.2 他克莫司血药浓度监测**

移植术后可监测他克莫司的血药谷浓度。术后一个月内的目标谷浓度为8-12 ng/mL，术后1-3个月的目标浓度为6-10 ng/mL，术后4-12个月的目标浓度为4-10 ng/mL，术后一年以上的目标浓度为4-8 ng/mL，监测频率同环孢素[2]。

**1.2.3 霉酚酸血药浓度监测**

移植术后可监测霉酚酸的AUC，国内不同的移植中心MMF的AUC计算方法有差异，MMF的AUC可由服药后0.5h（C0.5）、1.5h（C1.5）、4h（C4）、9h（C9）血药浓度等4点法计算得出，也可由服药前（C0）、服药后0.5h（C0.5）、1h（C1）、1.5h（C1.5）、2h（C2）、3h（C3）、4h（C4）、6h（C6）、9h（C9）、12h（C12）10点法血药浓度计算得出；EC-MPS的AUC可由服药前（C0）、服药后1h（C1）、2.5h（C2.5）、4h（C4）、5h（C5）、6h（C6）、7h（C7）、8h（C8）、9h（C9）、10h（C10.5）、12h（C12）血药浓度计算得出。HPLC法测定的AUC有效治疗范围为30-60（mg·h）/L[2,4-6]。建议移植术后早期可监测一次霉酚酸AUC，后期若发生药物不良反应或浓度不达标可再进行浓度监测。

**1.2.4 西罗莫司血药浓度监测**

移植术后可监测西罗莫司的血药谷浓度，目标谷浓度为4-8 μg/L[2,8,9]。如首剂给予负荷剂量，可在用药3-4天后监测西罗莫司浓度；若西罗莫司剂量进行了调整，可在新的维持剂量连续使用7-14天后进行血药浓度监测[10]。

**1.3 肾移植术后常用免疫抑制剂联合应用方案**

临床上有多种维持免疫抑制的联合治疗方案可供选择，联合用药可以增强免疫抑制效果，减少单一药物的使用剂量，从而降低不良反应的发生率。CNI类药物中Tac较CsA的免疫抑制作用强且不良反应低，已成为肾移植术后CNI类首选药物，是一线核心用药。因此肾移植术后免疫抑制维持治疗的主要方案是基于CNI（Tac或CsA）为基础，联合抗细胞增殖类抑制剂（如MPA类药物或咪唑立宾等）及糖皮质激素的三联免疫抑制方案。由于不同免疫抑制剂在作用机制、免疫抑制强度以及不良反应等方面存在差异，因此维持治疗方案的选择还是应该遵循科学、个体、合理化的用药原则。

**1.3.1 以CNI为基础的三联免疫抑制方案**

改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO）指南及美国药品食品监督管理局均推荐Tac、MPA类药物联合糖皮质激素为肾移植术后标准免疫抑制方案，国内指南及各移植中心基本上也采取Tac、MPA类药物联合糖皮质激素三联方案。

1.3.1.1 通常要求在术后一周内Tac达到目标浓度，即术后开始口服，术后第三天检测Tac浓度(C0)，及时调整剂量达到目标浓度。移植前检测受者的CYP3A5基因型有助于Tac初始用药剂量的选择，其中*CYP3A5*\* 3( rs776746) 位点的突变将减慢他克莫司的体内代谢，可参考*CYP3A5*\* 3基因型制定他克莫司初始剂量。CYP3A5慢代谢型患者应接受标准剂量；CYP3A5快代谢型患者应接受1.5-2倍标准剂量，但不高于0.3 mg/kg/d。长期维持剂量的调整，应基于目标血药浓度进行调整，少量多次，避免波动太大。

1.3.1.2 在长期维持用药阶段，抗增殖药物MPA类药物的剂量应为受者能耐受且不引起骨髓抑制不良反应的适宜剂量，MPA类药物的使用剂量需考虑受者的性别、体重、检验指标如血白细胞计数及对药物的耐受性等因素，国人对MPA类药物的总体耐受性比欧美白种人低。

1.3.1.3 糖皮质激素对预防急性T细胞介导的排斥反应是必要的，糖皮质激素的常规使用遵循递减的原则，以泼尼松为例，起始剂量30 mg/d，逐渐递减，可减至5.0-7.5 mg/d或更低剂量维持。

1.3.1.4 长期以CNI为基础免疫抑制方案且未发生过排斥反应的低风险者，如出现血清肌酐慢性升高，且有明确证据证实其与CNI肾毒性相关，可以考虑转换为无CNI免疫抑制维持治疗方案。目前，无CNI免疫抑制方案的使用存在争议，尤其是不建议肾移植术后初始使用。无CNI免疫抑制方案的使用仍需密切关注其安全性和耐受性问题。

1.3.1.5 老年患者、移植肾功能延迟恢复或供肾质量一般的患者，通常对CNI肾毒性比较敏感，为了避免此类肾毒性，可采用低CNI联用足量/强化MPA的免疫抑制方案。

**1.3.2 减量CNI免疫抑制维持方案**

由于CNI类药物的肾毒性具有剂量依赖性，降低CNI用量而不完全撤除可能成为一种较好的选择。目前减量CNI免疫抑制方案包括两类：小剂量CNI+SRL+MPA+糖皮质激素，或小剂量CNI+MPA+糖皮质激素[2]。

1.3.2.1 小剂量CNI+SRL+MPA+糖皮质激素

1.3.2.1.1 由于CNI及SRL两者作用在T细胞激活的不同阶段，其中CNI作用在T细胞周期的较早阶段（G0期到G1期），SRL在T细胞增殖周期中G1期向S期发挥阻断作用，具有良好的协同免疫抑制作用。

1.3.2.1.2 SRL几乎没有肾毒性，且具有独特的诱导耐受的免疫学优势，而CNI的毒性作用呈剂量相关性，减量CNI能显著减少其慢性肾毒性。

1.3.2.1.3 与CNI联用时，SRL的谷浓度不必过高，Tac+SRL血药浓度相加总和达8-12 ng/mL即可，有利于减轻SRL的不良反应。

1.3.2.2 小剂量CNI+MPA+糖皮质激素

由于MPA的总体免疫抑制强度可能弱于SRL，即使患者能够较好地耐受足量MPA，CNI的剂量也不宜减过多（一般减30%以内）。由于考虑排斥反应的风险，建议仅用于长期稳定的免疫低危患者。

**1.3.3 CNI类药物相互间转换方案**

CNI类药物主要包括CsA和Tac，肾移植受者对两种药物的耐受情况往往不同。CNI类药物之间的转换一般出现在对已用药物不耐受或者出现明显不良反应时[2]。

1.3.3.1 国内外均提倡优先选择Tac，但身体质量指数（Body Mass Index，BMI）高、糖尿病或胰岛功能异常的受者常选择CsA。

1.3.3.2 CsA转换为Tac，转换的原因可为使用CsA后免疫不足而导致血清肌酐升高，及出现多毛、齿龈增生等不良反应。CsA转换为Tac时，转换的剂量按30-50 mg∶1 mg，通常建议采用50 mg∶1 mg。两种药物转换时需要停服1次（12 h）CNI类药物；然后服用转换后的CNI，并于转换后3-7 d复查转换药物的血药浓度，以期尽快达到CNI目标浓度。环孢素末次给药后12 h给予首个剂量的他克莫司，若全血环孢素C0＞300 ng /ml，则应延缓他克莫司的给药时间，直至环孢素C0＜300 ng /ml[2]。

1.3.3.3 Tac转换为CsA，原因可能为使用Tac后血药浓度过低或服药量过大，及出现药物性肾损伤、药物性糖尿病等不良反应。Tac转换为CsA的方法同上[2]。

**1.3.4 MPA类药物转换方案**

出现MPA类药物相关的严重腹泻、腹胀等消化道症状、骨髓抑制或HCV复制活跃、CMV、BK病毒感染等情况时，可减量或停用MPA类药物或转换应用二线抗增殖类药物，如咪唑立宾等。

**2 免疫抑制剂的药物相互作用**

临床上，服用免疫抑制剂的移植患者在不同程度上伴有细菌、真菌感染、高血压、高血糖或血脂异常等状况，常需要联合用药，且患者服用的保健品、中药及食物等均可能与免疫抑制剂发生相互作用，从而使其血药浓度或免疫抑制作用发生改变，引起不良后果。

药物相互作用从机制上可分为药剂学相互作用、药动学相互作用及药效学相互作用，其中细胞色素P450功能氧化酶系（cytochrome P450，CYP）诱导和抑制作用引起的免疫抑制剂相互作用最为常见，他克莫司、环孢素及西罗莫司在人体内经肝药酶CYP3A4/5代谢及P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）转运，因此，CYP3A4/5及P-gp的抑制剂和诱导剂均可能影响他克莫司、环孢素及西罗莫司的血药浓度。环孢素是CYP3A4及P-gp的抑制剂，因此它可能会使其他经CYP3A4代谢或经P-gp转运的药物的浓度升高。霉酚酸类药物有肝肠循环，且可与其他经由肾小管主动分泌的药物发生竞争作用，因此也有潜在药物相互作用风险。美国UpToDate数据库将药物相互作用的强度分为A级（无已知的药物相互作用）、B级（无需调整用药方案）、C级（提高监测频率）、D级（考虑调整用药方案）和X级（避免联用）。本文参照UpToDate系统分级方法，主要关注C级、D级和X级具有临床意义的药物相互作用（表3、表4）。

**2.1 环孢素**

**2.1.1 可以提高环孢素血药浓度的常见药物**

2.1.1.1 某些大环内酯类抗生素（如克拉霉素（D级）、红霉素（C级）和阿奇霉素（C级）等）：克拉霉素和红霉素可通过抑制CYP3A4，使环孢素血药浓度升高。美国移植协会建议尽可能避免环孢素与克拉霉素或红霉素的联用，若需联用，可将环孢素剂量减半[11]。阿奇霉素升高环孢素血药浓度的机制可能为抑制P-gp和影响环孢素的胆汁排泄[12]。

2.1.1.2 某些钙通道阻滞药（C级，如地尔硫䓬、尼卡地平和维拉帕米等）：可通过抑制CYP3A4，使环孢素血药浓度升高[13,14]。

2.1.1.3 氯霉素（D级）：可通过抑制CYP3A4，使环孢素血药浓度升高。美国移植协会建议联用时可将环孢素剂量降低25%[11]。

2.1.1.4 五酯胶囊及五酯片（C级）：可通过对CYP3A的抑制，使环孢素血药浓度升高，在CYP3A5快代谢型携带者中作用较为显著[15]。

2.1.1.5 甲氧氯普胺（C级）：可通过促进胃肠道运动，使环孢素更迅速地转运到小肠被吸收，从而降低了其通过其他代谢机制被降解的机会[16]。

2.1.1.6 胺碘酮（C级）：可通过抑制CYP3A4和P-gp，使环孢素血药浓度升高[17]。

2.1.1.7 普罗帕酮（C级）：可通过抑制P-gp，使环孢素血药浓度升高[18]。

2.1.1.8 抗真菌类药物（如伏立康唑（D级）[19]、伊曲康唑（D级）[20]、泊沙康唑（D级）[21]和酮康唑（D级）[22]、氟康唑（C级）[23] 等）通过抑制CYP3A而与免疫抑制剂产生的药物相互作用详见表2。环孢素与伏立康唑联用可导致环孢素的AUC上升70%，建议联用时将环孢素剂量减半，并监测环孢素血药浓度，而在停用伏立康唑后应继续监测环孢素的血药浓度，根据血药浓度调整剂量；同样，环孢素的剂量在与酮康唑或伊曲康唑联用期间可以考虑减少50%、在与泊沙康唑联用时可以考虑减少25%、在与其他唑类药物合用时也可能需要减少环孢素的剂量。

**表2 抗真菌药与免疫抑制剂的相互作用**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 抗真菌药 | 受影响的免疫抑制剂 | | |
| 环孢素 | 他克莫司 | 西罗莫司 |
| 氟康唑 | 环孢素血药浓度升高。 | 他克莫司（口服）血药浓度升高可达5倍，静脉使用他克莫司时则无显著变化[24]。 | 西罗莫司的血药浓度升高。 |
| 伊曲康唑 | 环孢素血药浓度升高，建议将环孢素剂量减半。 | 他克莫司的血药浓度升高。 | 西罗莫司的血药浓度升高。 |
| 伏立康唑 | 环孢素AUC升高70%，建议将环孢素剂量减半。 | Cmax升高2倍，AUC升高3倍，建议将Tac剂量减至原来剂量的1/3。 | Cmax升高6.6倍，AUC升高11倍，避免联用。 |
| 泊沙康唑 | 环孢素血药浓度升高，建议将环孢素剂量减至原来剂量的3/4。 | Cmax升高121%，AUC升高358%，建议将Tac剂量减至原来剂量的1/3。 | Cmax升高6.7倍，AUC升高8.9倍，联用应该减少西罗莫司的剂量至原来剂量的1/10。 |

**2.1.2 可以降低环孢素血药浓度的常见药物**

通过对CYP3A4的诱导而降低环孢素的浓度，如抗结核药（如利福平（D级）[25]、利福布丁（C级）[26]等）、苯巴比妥（D级）[27]、卡马西平（D级）[28]、苯妥英钠（D级）[29]、甲泼尼龙（C级）[30]、泼尼松（C级）[31]和泼尼松龙（C级）[32]等；通过干扰环孢素的吸收而降低环孢素的浓度，如奥曲肽（C级）[33]等。

**2.1.3 受环孢素影响的常见药物**

2.1.3.1 环孢素可以抑制CYP3A4、P-gp及有机阴离子转运多肽1B1（Organic anion transporting polypeptide 1B1，OATP1B1），因此与主要经CYP3A4代谢的他汀类药物（阿托伐他汀（X级）[34]、辛伐他汀（X级）[35]和洛伐他汀（X级）[36]）合用时，发生横纹肌溶解的风险上升，应避免合用；而联用非经CYP3A4代谢但经OATP1B1转运的他汀类如瑞舒伐他汀（D级）[37]、氟伐他汀（D级）[38]、普伐他汀（D级）[39]时，肌损伤风险降低但仍然存在，应进行常规监测或更换降脂药。具体而言，与普伐他汀联用时，普伐他汀的起始剂量为每天10 mg，最大剂量限制在每天20 mg，同时应监测普伐他汀的肌毒性；与瑞舒伐他汀联用时，将瑞舒伐他汀的日剂量限定为5 mg，并监测瑞舒伐他汀毒性是否增加。

2.1.3.2 当环孢素与他克莫司（X级）合用时，由于两者代谢通路大体相同且血浆蛋白结合率均较高，可升高他克莫司的血药浓度；同时，他克莫司也可导致环孢素血药浓度升高。因此不建议他克莫司与环孢素合用，对之前接受环孢素治疗的患者给予他克莫司治疗时应注意[40]。

2.1.3.3 环孢素与达比加群酯（C级）[41]合用时，通过抑制P-gp使达比加群酯的浓度升高，可能增加出血的风险，肾功能不良时应考虑避免合用。

2.1.3.4 环孢素与西罗莫司（D级）[42]合用时，通过抑制CYP3A4、P-gp，可升高西罗莫司浓度，需要密切监测西罗莫司浓度，建议服用环孢素4小时后再口服西罗莫司。

2.1.3.5 环孢素通过抑制CYP3A4，与瑞格列奈（D级）[43]合用时会升高瑞格列奈浓度，使低血糖风险升高，需监测血糖水平，并限制瑞格列奈的每日剂量最多不超过6 mg。

2.1.3.6 环孢素与秋水仙碱（D级）[44]合用时，会因对P-gp的抑制使其浓度上升，且在某些组织（如大脑）中的分布也可能增加，导致毒性（肌病、神经毒性）增加。

2.1.3.7 环孢素与地高辛（C级）[45]合用时，会通过抑制P-gp使其浓度上升，可能出现重度洋地黄中毒，应监测地高辛的血药浓度和毒性反应。

2.1.3.8 环孢素可通过抑制CYP3A4和P-gp而减少依托泊苷（D级）[46]的代谢，如果患者正在接受或最近接受过环孢素治疗，可考虑将依托泊苷的剂量减少50%。

2.1.3.9 由于环孢素对CYP3A4和P-gp具有抑制作用，因避免其与多柔比星（X级）联用[47]。

**2.1.4 与环孢素联用影响药效的常见药物**

2.1.4.1 氨基糖苷类（C级）[11]、两性霉素B（C级）[48]可增强环孢素的肾毒性（相互作用机制未明，可能为肾毒性的协同或相加效应）。

2.1.4.2 具有保钾作用的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（C级）[49]可增强环孢素升高血钾的效果。

2.1.4.3 环孢素可能会提高强卡泊芬净（D级）[50]的毒性作用和血药浓度，同时卡泊芬净也可能会使环孢素的血药浓度升高，应权衡卡泊芬净的潜在益处和可能增加的肝毒性风险，并在联用时监测肝功能（相互作用机制未明）。

2.1.4.4 部分非甾体类抗炎药物（D级）[51]可能会升高环孢素的血药浓度及肾毒性作用，环孢素也可能增加非甾体类抗炎药的血药浓度（相互作用机制未明，非甾体类抗炎药物对前列腺素合成的破坏可能易诱发环孢素的肾毒性，即使其浓度未升高；而环孢素可能通过抑制CYP3A4和/或2C9影响双氯芬酸的代谢，特别是其首过代谢）。

**表3 环孢素的药物相互作用**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物相互作用类型 | 相互作用强度\* | 合用药物 |
| 提高环孢素浓度 | D级 | 克拉霉素、氯霉素、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、酮康唑 |
| C级 | 五酯制剂、阿奇霉素、红霉素、地尔硫䓬、尼卡地平、维拉帕米、甲氧氯普胺、胺碘酮、普罗帕酮、氟康唑 |
| 降低环孢素浓度 | D级 | 利福平、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠 |
| C级 | 利福布丁、甲泼尼龙、泼尼松、泼尼松龙、奥曲肽 |
| 浓度受环孢素影响 | X级 | 阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、多柔比星、他克莫司 |
| D级 | 瑞舒伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、西罗莫司、瑞格列奈、秋水仙碱、依托泊苷 |
| C级 | 达比加群酯、地高辛 |
| 影响药效 | D级 | 卡泊芬净、部分非甾体类抗炎药物 |
| C级 | 氨基糖苷类、两性霉素B、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 |

\*相互作用强度等级参照UpToDate系统分级方法。

**2.2 他克莫司**

他克莫司通过细胞色素酶CYP3A进行代谢，因此诱导或抑制细胞色素酶CYP3A4/5的药物，均可对其代谢产生影响。已知可以提高、降低他克莫司血药浓度的药物与环孢素相类似。

**2.2.1 可以提高他克莫司血药浓度的常见药物**

2.2.1.1 抗真菌类药物（如伏立康唑（D级）[52]、伊曲康唑（D级）[53]、克霉唑（C级）[54]、泊沙康唑（D级）[21]、酮康唑（D级）[55]和氟康唑（D级）[56]等）。该类药物与免疫抑制剂的药物相互作用详见表2。咪唑类抗真菌药对CYP3A的抑制从而显著抑制他克莫司的代谢，使他克莫司浓度升高，且两类药物合用有肾毒性加强的趋势。咪唑类抗真菌药若必须和他克莫司使用，需每天监测他克莫司的血药浓度和肌酐清除率水平。当开始氟康唑或伊曲康唑治疗时，可考虑降低他克莫司的剂量，第一天减少50%, 第三天减少70%，第14天减少75%。伊曲康唑与他克莫司相互作用的强度在老年患者或携带CYP3A5\*3等位基因的患者中更大。与伏立康唑联用时，他克莫司的Cmax上升两倍，AUC上升三倍，建议将他克莫司剂量减至原来的三分之一，并在联用的1-3天内监测伏立康唑和他克莫司的血药浓度；在停用伏立康唑后应继续监测他克莫司的血药浓度，根据血药浓度调整剂量。他克莫司与泊沙康唑联用时，也应将他克莫司剂量减至原来的三分之一；与酮康唑合用时，他克莫司剂量可能需要调整，建议经验性地将他克莫司剂量减至原来的二分之一。

2.2.1.2 某些大环内酯类抗生素（如克拉霉素（D级）[11]、红霉素（C级）[57]和阿奇霉素（C级）[58]等）。十四元环的大环内酯类抗生素和CYP3A同工酶会形成非活性复合物，抑制他克莫司在肝脏和小肠中的代谢，从而增加了他克莫司的血药浓度，同时两类药的相互作用还会导致急性肾功能损害。阿奇霉素不诱导或抑制CYP450系统，使用相对安全，但对P-gp有抑制作用，因此两药合用时仍要密切监测他克莫司血药浓度和肾功能。

2.2.1.3 某些钙通道阻滞药（C级，如地尔硫䓬、尼卡地平和维拉帕米等[59]）。二氢吡啶类钙拮抗剂是CYP3A同工酶的强抑制剂，通过抑制他克莫司在肝脏的代谢，减慢其消除，使他克莫司血药浓度升高。

2.2.1.4 氯霉素（D级）[60]通过抑制CYP3A，减慢了他克莫司的消除, 延长其半衰期使他克莫司血药浓度升高。

2.2.1.5 蛋白酶抑制剂能抑制由CYP3A代谢的药物，应避免利托那韦（D级）[61]和他克莫司合用，若需联用利托那韦时可能需要减少他克莫司的剂量，同时密切监测他克莫司的浓度以确定剂量，部分患者的他克莫司剂量在每周0.5-1 mg可能已经足够。齐多呋啶、拉咪呋啶相对安全，但仍需常规监测他克莫司的血药浓度和肾功能。

2.2.1.6 生殖及内分泌系统调节药。雌激素衍生物（C级）[62]如己烯雌酚对他克莫司的代谢具有抑制作用，可使他克莫司的浓度升高（相互作用机制未明）。

2.2.1.7 五酯胶囊及五酯片（C级）[63-65]：可通过对CYP3A的抑制，使他克莫司血药浓度升高。此作用在CYP3A5快代谢型携带者中较为显著，当患者为CYP3A5快代谢型时，合用五酯胶囊或五酯片可以使他克莫司的血药浓度提升一倍。

2.2.1.8 质子泵抑制剂（C级）[66]如兰索拉唑能抑制由CYP3A4介导的他克莫司代谢，使其血药浓度升高。

2.2.1.9 左氧氟沙星（C级）[67]能增加他克莫司血药浓度、增强他克莫司延长Q-T间期的效果。

2.2.1.10 甲氧氯普胺（C级）[68]（通过促进胃排空来增加他克莫司吸收）和替加环素（C级）[69]（相互作用机制未明）也能使他克莫司的血药浓度升高。

**2.2.2 可以降低他克莫司血药浓度的常见药物**

2.2.2.1 抗结核药（如利福平（D级）[70]、利福喷丁（C级）[71]、利福布丁（C级）[72]等）。利福平是CYP3A4和P-gp的强诱导剂，可诱导他克莫司经肝、肠CYP3A酶系统和P-gp的代谢，显著增加他克莫司的消除，减少他克莫司的生物利用度，使他克莫司的血药浓度降低。利福布丁也可以降低他克莫司血药浓度，但诱导作用小于利福平。利福平或利福布丁与他克莫司合用时应密切监测他克莫司血药浓度。

2.2.2.2 苯巴比妥（D级）[73]、卡马西平（D级）[74]、苯妥英钠（D级）[75]和萘夫西林钠（C级）[76]等药物均可通过诱导CYP3A4而对他克莫司血药浓度产生影响。

**2.2.3 他克莫司对其他常见药物代谢的影响**

2.2.3.1 当他克莫司与环孢素（X级）合用时，由于两者代谢通路大体相同且血浆蛋白结合率均较高，可使环孢素的半衰期延长，导致环孢素血药浓度升高，并可能因发生协同作用而增加的肾毒性作用；同时，环孢素也可升高他克莫司的血药浓度、增加肾毒性。因此不建议他克莫司与环孢素合用，对之前接受环孢素治疗的患者给予他克莫司治疗时应注意[40]。

2.2.3.2 他克莫司与秋水仙碱（C级）[77,78]合用时会增加秋水仙碱血药浓度，使其毒性（肌病、神经毒性）增加，需降低秋水仙碱的使用剂量（相互作用机制尚未明确，可能与他克莫司对CYP3A4或P-gp的抑制有关）。

2.2.3.3 他克莫司能降低雌激素衍生物（C级）[62]的清除率，导致激素暴露增加，因此在选择避孕措施时需特别注意（相互作用机制未明）。

**2.2.4 与他克莫司联用影响药效的常见药物**

2.2.4.1 氨基糖苷类（C级）[11]（肾毒性的协同或相加效应）、非甾体类抗炎药物（C级）[79]（相互作用机制未明）：可增强他克莫司的肾毒性。

2.2.4.2 胺碘酮（C级）[80,81]：他克莫司可增强胺碘酮延长Q-T间期的效果；胺碘酮可通过对P-gp和CYP3A4的抑制提高他克莫司血药浓度。

**表4 他克莫司的药物相互作用**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物相互作用类型 | 相互作用强度\* | 合用药物 |
| 提高他克莫司浓度 | D级 | 伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、酮康唑、氟康唑、克拉霉素、氯霉素、利托那韦 |
| C级 | 五酯制剂、克霉唑、红霉素、阿奇霉素、地尔硫䓬、维拉帕米、雌激素衍生物、质子泵抑制剂、左氧氟沙星、甲氧氯普胺、替加环素 |
| 降低他克莫司浓度 | D级 | 利福平、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠 |
| C级 | 利福布丁、利福喷丁、萘夫西林钠 |
| 浓度受他克莫司影响 | X级 | 环孢素 |
| C级 | 秋水仙碱、雌激素衍生物 |
| 影响药效 | C级 | 氨基糖苷类、部分非甾体类抗炎药物、胺碘酮 |

\*相互作用强度等级参照UpToDate系统分级方法。

**2.3 霉酚酸类衍生物**

2.3.1 霉酚酸与干扰肠肝循环的药物同时联用时，后者会降低霉酚酸的药效。

2.3.2 霉酚酸与阿昔洛韦（C级）[82]或更昔洛韦（C级）[83]合用时，均竞争性地通过肾小管排泄，使抗病毒药的血药浓度升高，增加发生药物不良反应的风险。

2.3.3 氢氧化镁（D级）、氢氧化铝（D级）[84]与霉酚酸联用时，可能会因为抗酸作用或螯合作用，降低霉酚酸的吸收，因此不建议联用麦考酚钠肠溶片（EC-MPS），而若与吗替麦考酚酯（MMF）联用，建议在服用MMF后至少2小时再服用氢氧化铝。

2.3.4 霉酚酸不会影响环孢素的药代动力学，但环孢素（D级）[85]影响肝肠循环，会使霉酚酸血药浓度下降。

2.3.5 质子泵抑制剂（C级）[86]与吗替麦考酚酯（MMF）合用时，可能会因为干扰霉酚酸的吸收和/或胃部pH升高导致水解而降低MMF血药浓度，而麦考酚钠肠溶片（EC-MPS）并不受此影响，故使用质子泵抑制剂类药物时，EC-MPS更有优势。

2.3.6 利福平（D级）[87]与霉酚酸合用时可能会通过对CYP3A4的诱导而降低霉酚酸血药浓度。

**2.4免疫抑制剂与疫苗的相互作用**

**2.4.1 灭活疫苗（D级）**

免疫抑制剂可能会削弱灭活疫苗的治疗效果，尽可能在开始使用免疫抑制剂前至少2周接种灭活疫苗。在开始治疗前或治疗期间接种疫苗不足14天的患者应在治疗结束后的至少2至3个月重新接种。

* + - 1. 狂犬疫苗（D级）

免疫抑制剂可能会减弱狂犬病疫苗的治疗效果，可在开始使用免疫抑制剂治疗前至少2周完成狂犬病疫苗接种。如果在免疫抑制剂治疗期间需要进行暴露后狂犬病疫苗接种，请注射第5剂疫苗并检查狂犬病抗体[88]。

* + - 1. 流感病毒疫苗（D级）

免疫抑制剂可能会减弱流感病毒疫苗的治疗效果。可在开始使用免疫抑制剂前至少2周接种流感疫苗。如果疫苗接种发生在免疫抑制治疗前或治疗期间不到2周，若免疫能力恢复，可在治疗停止后2至3个月再次接种[89,90]。

**2.4.2 减毒活疫苗（X级）**

可能增强免疫抑制剂的毒性作用（疫苗相关感染的风险），减弱免疫抑制剂的治疗效果，如风疹疫苗、水痘疫苗、登革热疫苗、脊髓灰质炎疫苗等）：另外对于风疹或水痘减毒活疫苗，免疫抑制剂可能减弱风疹或水痘活疫苗的治疗效果、增强疫苗的毒性作用[91]。

**3 肾移植服用免疫抑制剂患者的慢病管理**

移植术后的患者管理有着非常重要的意义，对移植受者进行定期随访、个体化用药指导及健康教育等慢病管理工作，有利于提高受者生存质量及移植肾长期存活。采用的慢病管理方式可为门诊随访、电话随访、网络随访等管理模式。医生、药师可组成管理团队，在团队中发挥各自的管理作用，医生重点在于病情评估、并发症处理及治疗方案的拟定，药师重点在于了解受者的用药情况，及时调整药物剂量，及时发现不良反应和潜在的相互作用，减少用药风险，提高患者的依从性。

**3.1 管理方式**

一般自受者出院开始管理，方式主要包括医师或药师门诊或联合门诊、电话或短信随访、微信或QQ随访、手机应用程序（application，APP）随访、家庭随访等方式。

**3.1.1 医师或药师门诊或联合门诊**

门诊管理是最常用的管理方式，受者术后定期到医师或药师门诊复查，接受医师或药师诊治，而医师或药师可直接进行沟通，了解受者情况，指导用药和提出注意事项。

**3.1.2 电话随访管理**

电话随访可了解受者的用药情况并记录在随访档案中。重点提醒督促一些顺应性较差的受者按时服药或按时随访，并给予健康教育及指导。

**3.1.3 网络随访管理**

可建立相关网站或通过微信公众号及手机APP等方式开展随访工作，可以大大简化随访流程，提高工作效率，而且可以便于保存随访资料，降低了经济成本。

**3.1.4 其他管理方式**

对于特殊类型受者，如术后行动不便者或语言沟通困难的患者可以采取家庭随访管理模式。新型冠状病毒肺炎等疫情期间，需通过网络、电话、微信或手机APP等线上途径对受者进行管理。

**3.2管理内容**

移植肾长期存活的重要保证是严格执行规范随访计划，随访次数及频率视术后时间长短而定。肾移植术后长期服用的免疫抑制剂可导致并发症，如药物不良反应、免疫抑制引起的机会性感染和恶性肿瘤等，都为管理需重点关注的内容。

**3.2.1 早期随访重点**

早期随访是指肾移植术后3个月内的随访。术后第1个月内每周随访1-2次；术后第2-3个月每1-2周随访1次。

3.2.1.1 医生需关注的内容

根据患者的情况进行评估，需要评估免疫抑制药物治疗情况，包括血药浓度达标情况、判断是否排斥反应等。年度筛查应包括皮肤科、心血管科检查，同时应对受者进行常规检查项目，特殊类型检查及肿瘤筛查。

常规检查项目包括血、尿常规，血生化（肝功能、肾功能、血糖、血脂），尿微量白蛋白、24 h尿蛋白测定等，免疫抑制剂血药浓度及移植肾超声等。

特殊检查项目包括淋巴细胞亚群检测、免疫球蛋白系列检测、病毒检测（BK病毒、巨细胞病毒、EB病毒、JC病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等）、群体反应性抗体、供体特异性抗体等。

肿瘤筛查包括需进行影像学检查如X线胸片或肺部CT，腹部、泌尿系统和甲状腺超声，女性患者可进行乳腺和妇科超声，并进行肿瘤标志物检查检查。

3.2.1.2 药师关注的内容

采集患者用药史，进行药物重整，审查药物的用药指征、给药方案是否合理、给药方法是否正确；监测药物血药浓度、评价药物治疗效应和安全性，必要时提出修改给药方案的建议；识别、解决和预防药物相关问题；报告和管理（可疑）药物不良事件；管理潜在或实际存在的药物-药物或药物-食物相互作用；依从性教育。

3.2.1.3 患者用药教育内容

与受者充分沟通交流，反复交代服药、自我监测、按时随访、及时就诊等相关问题，并交代患者每个药物的临床作用。受者应按时按量服用抗排斥药物及其他辅助用药，熟知药物的名称、剂量、目的及其不良反应，特别是钙调磷酸酶抑制剂（如环孢素、他克莫司）；应每日观察尿量和移植肾状态、监测体重、体温、血压、脉搏等，并做好记录；注意肾移植术后合理的饮食和感染的预防等。

**3.2.2 中期随访重点**

中期随访是指移植术后4-6个月的随访，术后4-6个月每2-4周随访1次。

3.2.2.1 医生需关注的内容

该阶段随访的重点是及时发现和处理急性排斥反应及各种感染（尤其是肺部感染）。根据患者的个体情况，有选择性的开立随访检查项目如常规检查项目、特殊类型检查及肿瘤筛查等方面检查。

3.2.2.2 药师关注的内容

需加强对免疫抑制剂血药浓度的监测，及时调整药物剂量，制订个性化用药方案，谨防排斥反应和药物中毒；同时，应加强对免疫抑制剂不良反应的监测，重点关注高血压、高血糖、高尿酸血症和血脂异常等事件。

3.2.2.3 患者用药教育内容

在这一阶段，免疫抑制剂血药浓度仍处于密集调整期，机体的免疫功能仍然处于较低水平，发生肺部感染的风险较大，为此应告知受者要加强肺部感染的预防和自我监测。

**3.2.3 远期随访重点**

远期随访是指移植术后半年以后的随访。术后7-12个月每月随访1次；术后13-24个月每月随访1次或每季度随访2次；术后3-5年每1-2个月随访1次：术后5年以上至少每个季度随访1次。对于移植肾功能不稳定的受者，需酌情增加随访频率。

3.2.3.1 医生需关注的内容

此阶段免疫抑制剂量处于维持期水平，受者机体抵御感染的能力逐渐恢复，可以恢复正常生活和工作。该阶段随访的重点是：注重心血管疾病、感染、恶性肿瘤等的监测和预防，积极处理高血压及代谢性指标的异常，根据患者的个体情况，有选择性地开立随访检查项目如常规检查项目、特殊类型检查及肿瘤筛查等方面检查。

3.2.3.2 药师关注的内容

在晚期移植物丧失的患者中有三分之一可归因于药物治疗的非依从情况，它是导致慢性排斥反应的一个重要因素。药师应进行患者教育，消除该阶段移植受者常见的麻痹大意的思想，应要求受者定期来门诊随访，强调严格执行服药医嘱，严禁自行减药或停药。报告和管理（可疑）药物不良事件；管理潜在或实际存在的药物-药物或药物-食物相互作用；告知受者吸烟可导致心血管疾病，增加肾移植后发生肿瘤等风险，对吸烟者应劝其戒烟。同时也应关注慢性肾病的各种并发症，如贫血、酸中毒、骨病等[92]。

3.2.3.3 患者用药教育内容

免疫抑制药物治疗的非依从性可能会导致移植物排异，是移植术后治疗过程中的主要不利因素。药物治疗费用高、用药数量多、药物治疗方案复杂、患者对药物治疗方案不理解和惧怕及药物不良反应等是患者不依从药物治疗的主要原因。应注意教育患者对此加以注意。药师向患者说明其使用的免疫抑制药物的性质和作用，以加强其对潜在药物副作用的注意，以及保证患者顺从其药物治疗方案是移植后患者治疗特别重要的方面。

**3.3 患者的用药指导及不良反应的管理**

**3.3.1 免疫抑制剂服用药物指导**

3.3.1.1 免疫抑制剂必须在固定的时间点服用，服药时间变动范围不宜超过20 min，应空腹（餐前一小时或餐后两小时）服药；一旦出现漏服、呕吐或腹泻，应及时告知，以便于调整和补充相应药物。

3.3.1.2 移植术后漏服免疫抑制剂处理措施

若漏服药物距下次服药时间小于4小时，立即补服全量,下次服药时间推迟2h；漏服药物距下次服药时间4~6小时，尽早补服全量,下次服药剂量减半；漏服药物距下次服药时间大于6小时，尽早补服半量,下次服药时间适当推后，两次服药间隔时间不宜小于8h。

3.3.1.3 移植术后服用免疫抑制剂后呕吐处理措施

若免疫抑制剂服药后呕吐时间在10 min内，加服全量；若服药后呕吐时间在10-30min内,加服1/2剂量；若服药后呕吐时间在30-60 min，加服1/4剂量；若服药后呕吐时间大于60 min，则无需追加剂量。

**3.3.2 注意患者的合并用药及相互作用**

移植术后受者时常伴有细菌、真菌感染、骨质疏松、高血压、高血糖、高尿酸血症及血脂异常等，常需要联合使用多种药物，存在相互作用及多重用药的风险，另外患者常服用的一些保健品、中药及食物等与免疫抑制剂存在相互作用风险，需要引起重视，必要时可进行医嘱重整或处方精简。

移植术后早期受者应坚持按医嘱服用复方磺胺甲噁唑片预防耶氏肺孢子菌感染（蚕豆病患者慎用或遵医嘱），要注意潜在的相互作用；使用五酯制剂，如五酯片、五酯胶囊、五酯软胶囊、五酯滴丸等可显著影响他克莫司及环孢素血药浓度的受者，一定要保证按时、按量服用，不同五酯类产品之间不能随意替换，若更换药品，应监测药物浓度；尽量避免导致他克莫司血药浓度变化的食品，西柚等；避免服用未使用过的中成药或中草药。

**3.3.3 患者的不良反应管理**

由于各种免疫抑制剂的作用机制不同且其不良反应的程度多与使用剂量或血药浓度有关，大部分不良反应在停药或减量后均能缓解，故使用时应加强血药浓度监测，对于特殊患者需加强药学监护管理，密切监护患者临床表现、肝肾功能等指标。对于使用CNI类药物的移植患者，若病理穿刺显示移植肾间质纤维化和肾小管萎缩，或证实CNI中毒，应考虑降低CNI剂量[92]。

3.3.3.1 药物的常见不良反应

3.3.3.1.1 糖皮质激素类

诱发或加重感染；易引起移植后糖尿病及骨质疏松、代谢性骨病；阻碍组织修复，延缓肉芽组织形成，妨碍手术创面、外伤及其它溃疡的愈合；长期用药可引起向心性肥胖、满月脸、水牛背、多毛、痤疮、消化道溃疡、肌肉萎缩无力、高血压、高血脂、儿童生长抑制、肾上腺皮质功能减退等。

3.3.3.1.2 环孢素

约25%～38%的患者可出现与剂量相关的肾毒性反应，可致血清肌酐增高，肾小球滤过率下降等，环孢素给药后一年左右可出现慢性、进行性肾损伤；肝毒性在肾移植病例中的发生率为 4%，通常出现在剂量较高的环孢素治疗第1个月，表现为肝酶和胆红素升高，剂量下调后常可下降。常见神经毒性，表现为意识障碍、惊厥、视觉障碍(可致盲)、丧失运动功能、运动障碍和精神疾病。可见高钾血症，部分服用者有厌食、恶心、呕吐等胃肠道反应及多毛、牙龈增生伴出血、疼痛等，过敏反应、胰腺炎、白细胞减少、雷诺综合征、糖尿病、血尿等较少见。发生淋巴瘤及其它恶性肿瘤的危险性增加。

3.3.3.1.3 他克莫司

机会性感染如多瘤病毒感染、巨细胞病毒等；神经反应如头痛、失眠、无力、震颤、感觉异常和消化道如恶心、呕吐、腹泻等不良反应较明显；常见的不良反应还有高血压、白细胞增多等；可出现肝、肾毒性反应，高钾血症及低镁血症；胰岛细胞毒性，导致继发高血糖。发生淋巴瘤及其它恶性肿瘤的危险性增加。

3.3.3.1.4 吗替麦考酚酯及麦考酚钠

机会性感染如巨细胞病毒及疱疹病毒感染等；骨髓抑制发生率约2%，如外周血白细胞减少，服药期间中应当密切复查血常规，尤其是刚开始服药阶段；常见消化道症状不良反应如恶心、呕吐、腹泻等，多为剂量依赖性。与其他免疫抑制剂联合应用时，可能会增加淋巴瘤和其他恶性肿瘤（特别是皮肤癌）发生的风险。

3.3.3.1.5 硫唑嘌呤

骨髓抑制，白细胞、血小板减少和贫血；胆汁淤积和肝功能损伤；可发生皮疹，偶见肌萎缩。

3.3.3.1.6 咪唑立宾

常见不良反应为高尿酸血症；与硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯类抗增殖类相比，骨髓抑制作用较轻，如血小板减少、红细胞减少等；偶可出现食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。

3.3.3.1.7 来氟米特

较常见的有腹泻、瘙痒、可逆性丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高、脱发、皮疹、白细胞下降等。

3.3.3.1.8 西罗莫司

最常见的不良反应为高脂血症，机制尚不清；血管性水肿，若与血管紧张素转换酶抑制剂合用，可能会增加血管性水肿形成的风险。与蛋白尿的发生密切相关，合并糖尿病的受者较易在转换后出现蛋白尿；可能会引发与西罗莫司相关性间质性肺炎；可导致骨髓抑制、切口愈合不良、外周水肿、淋巴水肿、胸腔积液和心包积液等。增加感染机会、可能引发淋巴瘤和皮肤恶性肿瘤。

3.3.3.2 术后并发症的管理

3.3.3.2.1 伴有糖尿病的患者

对于发生移植术后糖尿病的患者或高危患者，可采取早期撤除糖皮质激素的策略，并密切监测他克莫司血药浓度。移植术后1个月后，对于稳定、无排斥反应的受者，可考虑撤除糖皮质激素，同时减少他克莫司的用量，并维持较低的血药浓度（4-7 ug/L），改善或逆转糖代谢紊乱。患者应定期检测血糖、血脂水平，并进行年度的微量白蛋白尿、糖尿病肾病及视网膜病变等糖尿病并发症的筛查[93-95]。

3.3.3.2.2伴有高血脂的患者

环孢素、西罗莫司及糖皮质激素均可导致血脂升高。他克莫司对血脂影响较小，推荐高血脂患者采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案，并考虑减少或撤除激素。若确认移植术后的血脂升高与免疫抑制剂的使用有关，且移植肾功能稳定，可考虑将环孢素转换成他克莫司，或采取减量CNI联合霉酚酸类药物的方案。血脂紊乱较严重时应谨慎使用西罗莫司。血脂异常最早可发生在移植术后3个月内，而术后6-9个月达到血脂异常发病最高峰。因此，移植术前及围手术期应开始监测患者血脂水平，术后6个月内应每月复查，7-12个月应根据血脂水平和治疗情况每1-3个月复查一次，并检查尿蛋白，随后每年至少定期复查一次[93,96]。

3.3.3.2.3 伴有高血压的患者

免疫抑制剂的使用与移植术后高血压有密切的关系，其中CNI、糖皮质激素与高血压的发病最为密切。糖皮质激素是影响移植术后高血压的重要因素，但随着更新的免疫抑制方案应用，该影响有下降的趋势。他克莫司对移植术后高血压的影响小于环孢素，若确定高血压与环孢素的使用有关，可考虑转换为以他克莫司为基础的免疫抑制方案；西罗莫司对高血压的影响较小。常见的免疫抑制剂调整方案包括：移植术后早期减量CNI方案、取代CNI方案，以及减少或撤除激素的方案。患者应定期进行体检和实验室检查[93,97]。

3.3.3.2.4 伴有结核病的患者

﻿利福霉素类抗结核药物与免疫抑制剂有多种药物相互作用，﻿应尽可能在移植术诊治活动性结核病。﻿对于不严重的结核患者，可考虑不联合利福霉素类的抗结核方案；使用利福喷丁代替利福平，可减少与CNI及西罗莫司的相互作用[98]。治疗期间应监测CNI及西罗莫司的血药浓度。对于需同服利福平抗结核治疗的肾移植患者，由于利福平可导致他克莫司浓度的骤然下降，继而诱发急性排斥反应，且部分患者在他克莫司剂量增加后也难以达到理想浓度，因此该药物相互作用已成为结核患者移植肾失功的重要原因。加用五酯片既可以使此类患者的他克莫司血药浓度达治疗窗，降低急性排斥的风险，又能维持利福平的抗结核治疗[99]。移植术后结核提示患者免疫功能较低，在移植肾稳定、抗结核药物未发生不良反应的前提下，应尽可能足量、足疗程的进行有效的抗结核治疗，不需单纯因药物相互作用而降低抗结核药物剂量，也不需刻意提高CNI类药物浓度，可动态监测移植肾功能、T淋巴细胞亚群和尿常规，发现变化时及时调整治疗方案[98]。

**3.4 妊娠及哺乳期患者的用药指导**

接受移植免疫抑制治疗的女性或男性患者若需生育，都应进行孕前咨询，在医师或药师指导下进行妊娠分娩，需注意药物对胎儿畸形的影响，尽可能选择最低有效剂量。同时，妊娠期的患者药动学因素（如分布容积、代谢）有所变化，因此需要更频繁地监测和调整药物浓度。

**3.4.1 对胎儿畸形风险低，相对安全的药物**

3.4.1.1激素的使用建议：妊娠各个时期使用泼尼松、甲泼尼松等均相对安全，甲泼尼松胎盘转运率与泼尼松龙相似，但剂量最好＜15 mg/d（泼尼松或其等效剂量）。避免孕早期使用结构中含氟的糖皮质激素如地塞米松和倍他米松等。哺乳期均可使用泼尼松、甲泼尼松，但如果泼尼松剂量大于20 mg/d，应避免在服药4小时内哺乳[100-103]。

3.4.1.2 环孢素的使用建议：环孢素、他克莫司会增加低体质量儿、宫内生长迟缓等新生儿并发症风险，但是没有增加胎儿先天畸形发生率的风险，整个妊娠期使用最低有效剂量环孢素相对安全。不应阻止服用环孢素的母亲进行哺乳，在权衡对婴儿的利大于弊后方可使用[100-102]。

3.4.1.3 他克莫司的使用建议：整个妊娠期使用最低有效剂量他克莫司相对安全。他克莫司在母乳中排泄，但母乳中含量仅占母体剂量的1%，而到达新生儿的比例则更低。不应阻止服用他克莫司的母亲进行哺乳，在权衡对婴儿的利大于弊后方可使用[100-102]。

3.4.1.4 硫唑嘌呤的使用建议：妊娠期使用硫唑嘌呤相对安全，剂量不宜超过2mg/kg[100,103-105]。虽然硫唑嘌呤可能不会增加致畸风险，但其他妊娠并发症（如低出生体重、早产和黄疸）的发生率有所升高[104]。硫唑嘌呤在母乳中的排泄量非常低，若因病情需要不能停止使用硫唑嘌呤的哺乳期女性，可以酌情继续使用硫唑嘌，并在使用4小时后再进行哺乳[100,103,106,107]。

**3.4.2 对胎儿畸形风险高，需避免或慎用的药物**

3.4.2.1 吗替麦考酚酯以及麦考酚钠：吗替麦考酚酯以及麦考酚钠在孕期增加早期流产和先天畸形的风险，最常见的先天畸形是肢体和面部的异常。妊娠期间禁用吗替麦考酚酯以及麦考酚钠；在计划怀孕或取卵前至少3-6个月，应停用吗替麦考酚酯以及麦考酚钠，可改用硫唑嘌呤，剂量不宜超过2mg/kg[100,103-105]。目前尚无吗替麦考酚酯以及麦考酚钠是否通过乳汁排泄的数据，因此不建议哺乳期间使用吗替麦考酚酯以及麦考酚钠[100-102]。

3.4.2.2 来氟米特：妊娠期间禁忌使用来氟米特；受孕前2年以上停用，或者使用螯合剂将血药浓度降至<0.02 mg/L，才能开始怀孕。不建议哺乳期间使用[100-102]。

3.4.2.3 西罗莫司：西罗莫司是一种不排除对人类有风险的药物，在动物研究中，它与死亡率增加、体重减少和骨化延迟有关，虽然未发现致畸作用，但西罗莫司在妊娠期间仍属于禁忌药物。对于服用西罗莫司的孕妇来说，现有证据不足以支持母乳喂养是安全的，因此服用此类药物时应避免母乳喂养[100-102]。

**4 患者的健康管理**

除了定期随访管理外，对患者的健康生活指导及评估患者的心理行为变化等对肾移植受者来说至关重要。

**4.1 生活指导**

加强对移植受者饮食、运动及作息等方面指导，戒烟酒，告知不宜服用的中药、慎用含五味子的中药方剂或补品（人参和灵芝等）及水果如西柚、杨桃（增加肾毒性）等；避免过油或生冷食物导致腹泻；建议坚持低糖、低脂肪、高纤维素和优质蛋白饮食包括蛋、鱼禽及猪牛肉类等；多食用新鲜蔬菜和水果，不吃或少吃油炸或油煎食品、火锅、烧烤、腌腊食物和动物内脏等。

**4.2 预防感染**

术后早期和流感季节应尽量减少到人群集中且通风设施差的场所（如超市、菜市场等）；天气冷时应注意保暧，避免接触感冒病人；居室保持清洁卫生和良好通风，勤换衣服，不去潮湿阴冷的环境中，不翻阅旧报纸和书籍，不拆洗旧棉被等；必要时可接种流感疫苗、新冠疫苗、疱疹病毒疫苗。

**4.3 心理疏导**

大多数移植受者生活质量较术前有明显的改善，基本上与常人无异。重视少部分受者因失业、经济、单身、术后并发症等问题引起一系列的心理变化，表现为焦虑、抑郁、自闭等，这些行为可能影响用药依从性及健康恢复。应注意评估受者的行为及反映出的心理问题，及时予以引导，必要时可请心理科专家进行心理疏导。

**【参考文献】**

[1] 石炳毅, 袁铭. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J]. 器官移植, 2016, 7(05): 327-331.

[2] 田普训, 敖建华, 李宁, 等. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(03): 213-226.

[3] Birdwell K A, Decker B, Barbarino J M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(1): 19-24.

[4] Bergan S, Brunet M, Hesselink D A, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology[J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(2): 150-200.

[5] Shaw L M, Holt D W, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a roundtable discussion[J]. Ther Drug Monit, 2001, 23(4): 305-15.

[6] Kuypers D R, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(2): 341-58.

[7] 陈攀, 傅茜, 黄秋玲, 等. 咪唑立宾治疗药物监测在肾移植术后患者中的应用进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(07): 896-899.

[8] 张小东主编. 肾移植临床用药[M]. 北京：人民卫生出版社, 2018: 297.

[9] 王长希, 尚文俊, 陈立中, 等. 肾移植受者应用西罗莫司治疗窗的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2005(01): 41-45.

[10] 庄莉, 杨喆, 沈恬, 等. 西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(11): 2429-2434.

[11] Sparkes T, Lemonovich T L, Practice A S T I D C O. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13510.

[12] Page R L, 2nd, Ruscin J M, Fish D, et al. Possible interaction between intravenous azithromycin and oral cyclosporine[J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(11): 1436-43.

[13] Sketris I S, Methot M E, Nicol D, et al. Effect of calcium-channel blockers on cyclosporine clearance and use in renal transplant patients[J]. Ann Pharmacother, 1994, 28(11): 1227-31.

[14] Kessler M, Netter P, Renoult E, et al. Influence of nicardipine on renal function and plasma cyclosporin in renal transplant patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1989, 36(6): 637-8.

[15] Cheng X, Ma J, Xu X, et al. Effect of Wuzhi capsules on cyclosporine A concentration in children with aplastic anemia immunotherapy: a single-center observational study[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022: 1-5.

[16] Wadhwa N K, Schroeder T J, O'flaherty E, et al. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine[J]. Transplantation, 1987, 43(2): 211-3.

[17] Mamprin F, Mullins P, Graham T, et al. Amiodarone-cyclosporine interaction in cardiac transplantation[J]. Am Heart J, 1992, 123(6): 1725-6.

[18] Spes C H, Angermann C E, Horn K, et al. Ciclosporin-propafenone interaction[J]. Klin Wochenschr, 1990, 68(17): 872.

[19] Romero A J, Le Pogamp P, Nilsson L G, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 71(4): 226-34.

[20] Kwan J T, Foxall P J, Davidson D G, et al. Interaction of cyclosporin and itraconazole[J]. Lancet, 1987, 2(8553): 282.

[21] Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, et al. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(6): 825-34.

[22] First M R, Schroeder T J, Alexander J W, et al. Cyclosporine dose reduction by ketoconazole administration in renal transplant recipients[J]. Transplantation, 1991, 51(2): 365-70.

[23] Omar G, Whiting P H, Hawksworth G M, et al. Ketoconazole and fluconazole inhibition of the metabolism of cyclosporin A by human liver in vitro[J]. Ther Drug Monit, 1997, 19(4): 436-45.

[24] Osowski C L, Dix S P, Lin L S, et al. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients[J]. Transplantation, 1996, 61(8): 1268-72.

[25] Daniels N J, Dover J S, Schachter R K. Interaction between cyclosporin and rifampicin[J]. Lancet, 1984, 2(8403): 639.

[26] Lopez-Montes A, Gallego E, Lopez E, et al. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(4): e59-63.

[27] Carstensen H, Jacobsen N, Dieperink H. Interaction between cyclosporin A and phenobarbitone[J]. Br J Clin Pharmacol, 1986, 21(5): 550-1.

[28] Soto Alvarez J, Sacristan Del Castillo J A, Alsar Ortiz M J. Effect of carbamazepine on cyclosporin blood level[J]. Nephron, 1991, 58(2): 235-6.

[29] Keown P A, Laupacis A, Carruthers G, et al. Interaction between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation[J]. Transplantation, 1984, 38(3): 304-6.

[30] Ptachcinski R J, Venkataramanan R, Burckart G J, et al. Cyclosporine--high-dose steroid interaction in renal transplant recipients: assessment by HPLC[J]. Transplant Proc, 1987, 19(1 Pt 2): 1728-9.

[31] Hricik D E, Moritz C, Mayes J T, et al. Association of the absence of steroid therapy with increased cyclosporine blood levels in renal transplant recipients[J]. Transplantation, 1990, 49(1): 221-3.

[32] Ost L. Impairment of prednisolone metabolism by cyclosporine treatment in renal graft recipients[J]. Transplantation, 1987, 44(4): 533-5.

[33] Landgraf R, Landgraf-Leurs M M, Nusser J, et al. Effect of somatostatin analogue (SMS201-995) on cyclosporine levels[J]. Transplantation, 1987, 44(5): 724-5.

[34] Amundsen R, Christensen H, Zabihyan B, et al. Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(9): 1499-504.

[35] Arnadottir M, Eriksson L O, Thysell H, et al. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin[J]. Nephron, 1993, 65(3): 410-3.

[36] Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses[J]. Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(3): 311-21.

[37] Simonson S G, Raza A, Martin P D, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(2): 167-77.

[38] Holdaas H, Hagen E, Asberg A, et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2006, 44(4): 163-71.

[39] Wiggins B S, Saseen J J, Page R L, 2nd, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 134(21): e468-e495.

[40] Jain A B, Venkataramanan R, Fung J, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine and nephrotoxicity in orthotopic liver transplant patients rescued with FK 506[J]. Transplant Proc, 1991, 23(6): 2777-9.

[41] Kishimoto W, Ishiguro N, Ludwig-Schwellinger E, et al. In vitro predictability of drug-drug interaction likelihood of P-glycoprotein-mediated efflux of dabigatran etexilate based on [I]2/IC50 threshold[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(2): 257-63.

[42] Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction[J]. Kidney Int, 2006, 70(6): 1019-25.

[43] Kajosaari L I, Niemi M, Neuvonen M, et al. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(4): 388-99.

[44] Eleftheriou G, Bacis G, Fiocchi R, et al. Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure[J]. Clin Toxicol (Phila), 2008, 46(9): 827-30.

[45] Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, et al. Digoxin-cyclosporin A interaction: modulation of the multidrug transporter P-glycoprotein in the kidney[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 266(3): 1614-9.

[46] Lacayo N J, Lum B L, Becton D L, et al. Pharmacokinetic interactions of cyclosporine with etoposide and mitoxantrone in children with acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2002, 16(5): 920-7.

[47] Barbui T, Rambaldi A, Parenzan L, et al. Neurological symptoms and coma associated with doxorubicin administration during chronic cyclosporin therapy[J]. Lancet, 1992, 339(8806): 1421.

[48] Ringden O, Andstrom E, Remberger M, et al. Safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin[J]. Bone Marrow Transplant, 1994, 14 Suppl 5: S10-4.

[49] Schmidt A, Gruber U, Bohmig G, et al. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(5): 1034-7.

[50] Morrissey C O, Slavin M A, O'reilly M A, et al. Caspofungin as salvage monotherapy for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies or following allogeneic stem cell transplantation: efficacy and concomitant cyclosporin A[J]. Mycoses, 2007, 50 Suppl 1: 24-37.

[51] Harris K P, Jenkins D, Walls J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclosporine. A potentially serious adverse interaction[J]. Transplantation, 1988, 46(4): 598-9.

[52] Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(9): 3091-3.

[53] Billaud E M, Guillemain R, Tacco F, et al. Evidence for a pharmacokinetic interaction between itraconazole and tacrolimus in organ transplant patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 1998, 46(3): 271-2.

[54] Choy M. Tacrolimus interaction with clotrimazole: a concise case report and literature review[J]. P T, 2010, 35(10): 568-9.

[55] Tuteja S, Alloway R R, Johnson J A, et al. The effect of gut metabolism on tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients[J]. Transplantation, 2001, 71(9): 1303-7.

[56] Lumlertgul D, Noppakun K, Rojanasthien N, et al. Pharmacokinetic study of the combination of tacrolimus and fluconazole in renal transplant patients[J]. J Med Assoc Thai, 2006, 89 Suppl 2: S73-8.

[57] Padhi I D, Long P, Basha M, et al. Interaction between tacrolimus and erythromycin[J]. Ther Drug Monit, 1997, 19(1): 120-2.

[58] Mori T, Aisa Y, Nakazato T, et al. Tacrolimus-azithromycin interaction in a recipient of allogeneic bone marrow transplantation[J]. Transpl Int, 2005, 18(6): 757-8.

[59] Wang J, Huang L, Gao P, et al. Diltiazem on tacrolimus exposure and dose sparing in Chinese pediatric primary nephrotic syndrome: impact of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B3 polymorphisms[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(1): 71-77.

[60] Mathis A S, Shah N, Knipp G T, et al. Interaction of chloramphenicol and the calcineurin inhibitors in renal transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2002, 4(3): 169-74.

[61] Schonder K S, Shullo M A, Okusanya O. Tacrolimus and lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(12): 1793-6.

[62] Ghadimi M, Dashti-Khavidaki S, Shahali M, et al. Tacrolimus interaction with oral oestrogen in kidney transplant recipients: A case-control study[J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(4): 513-518.

[63] Qin X L, Chen X, Wang Y, et al. In vivo to in vitro effects of six bioactive lignans of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera extract) on the CYP3A/P-glycoprotein-mediated absorption and metabolism of tacrolimus[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(1): 193-9.

[64] Li J, Chen S, Qin X, et al. Wuzhi Tablet (Schisandra sphenanthera Extract) is a Promising Tacrolimus-Sparing Agent for Renal Transplant Recipients Who are CYP3A5 Expressers: a Two-Phase Prospective Study[J]. Drug Metab Dispos, 2017, 45(11): 1114-1119.

[65] Qin X L, Yu T, Li L J, et al. Effect of long-term co-administration of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera extract) and prednisone on the pharmacokinetics of tacrolimus[J]. Phytomedicine, 2013, 20(3-4): 375-9.

[66] Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, et al. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2008, 23(2): 134-8.

[67] Federico S, Carrano R, Capone D, et al. Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and ciclosporin or tacrolimus in kidney transplant recipients: ciclosporin, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(2): 169-75.

[68] Provenzani A, D'alessandro N, Polidori P. Toxic Tacrolimus Concentrations Associated With Intravenous Use of Metoclopramide in a Lung Transplant Patient[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(5): 548-549.

[69] Chow K M, Pang W F, Chan G C K, et al. Beware of drug interaction between tigecycline and tacrolimus[J]. Nephrology (Carlton), 2020, 25(1): 99-100.

[70] Hebert M F, Fisher R M, Marsh C L, et al. Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(1): 91-6.

[71] 赵莉, 张相林, 杨志豪. 抗结核治疗对肾移植患者钙调酶抑制剂血药浓度的影响[J]. 中国药房, 2009, 20(14): 1074-1076.

[72] Hickey M D, Quan D J, Chin-Hong P V, et al. Use of rifabutin for the treatment of a latent tuberculosis infection in a patient after solid organ transplantation[J]. Liver Transpl, 2013, 19(4): 457-61.

[73] Zhao X, Lu X, Zuo M, et al. Drug-drug interaction comparison between tacrolimus and phenobarbital in different formulations for paediatrics and adults[J]. Xenobiotica, 2021, 51(8): 877-884.

[74] Wada K, Takada M, Sakai M, et al. Drug interaction between tacrolimus and carbamazepine in a Japanese heart transplant recipient: a case report[J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(4): 409-11.

[75] Harkness T M, Cohen E A, Asch W S, et al. Clinical Implications of Unique Drug Interaction Between Extended Release Tacrolimus and Phenytoin[J]. Prog Transplant, 2020, 30(2): 177-178.

[76] Wungwattana M, Savic M. Tacrolimus interaction with nafcillin resulting in significant decreases in tacrolimus concentrations: A case report[J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19(2).

[77] Amanova A, Kendi Celebi Z, Bakar F, et al. Colchicine levels in chronic kidney diseases and kidney transplant recipients using tacrolimus[J]. Clin Transplant, 2014, 28(10): 1177-83.

[78] Yousuf Bhat Z, Reddy S, Pillai U, et al. Colchicine-Induced Myopathy in a Tacrolimus-Treated Renal Transplant Recipient: Case Report and Literature Review[J]. Am J Ther, 2016, 23(2): e614-6.

[79] Sheiner P A, Mor E, Chodoff L, et al. Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506[J]. Transplantation, 1994, 57(7): 1132-3.

[80] Breslin N T, Salerno D M, Topkara V K, et al. Prior Amiodarone Exposure Reduces Tacrolimus Dosing Requirements in Heart Transplant Recipients[J]. Prog Transplant, 2019, 29(2): 129-134.

[81] Burger C I, Clase C M, Gangji A S. Case report: drug interaction between tacrolimus and amiodarone with QT prolongation[J]. Transplantation, 2010, 89(9): 1166-7.

[82] Gimenez F, Foeillet E, Bourdon O, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions after oral administration of mycophenolate mofetil and valaciclovir or aciclovir to healthy subjects[J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(10): 685-92.

[83] Wolfe E J, Mathur V, Tomlanovich S, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and intravenous ganciclovir alone and in combination in renal transplant recipients[J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(3): 591-8.

[84] Bullingham R, Shah J, Goldblum R, et al. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 1996, 41(6): 513-6.

[85] Kuypers D R, Ekberg H, Grinyo J, et al. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients[J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48(5): 329-41.

[86] Kees M G, Steinke T, Moritz S, et al. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(8): 1265-72.

[87] Naesens M, Kuypers D R, Streit F, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(5): 509-21.

[88] Rubin L G, Levin M J, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(3): 309-18.

[89] Salles M J, Sens Y A, Boas L S, et al. Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs[J]. Clin Transplant, 2010, 24(1): E17-23.

[90] Soesman N M, Rimmelzwaan G F, Nieuwkoop N J, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients[J]. J Med Virol, 2000, 61(1): 85-93.

[91] Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, et al. Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240217.

[92] 黄健主编. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京：科学出版社, 2020: 930.

[93] 陈实, 石炳毅. 他克莫司在临床肾移植中的应用指南[J]. 中华器官移植杂志, 2010(09): 565-566.

[94] 石炳毅, 贾晓伟. 中国器官移植术后糖尿病诊疗指南(2016版)[J]. 器官移植, 2016, 7(06): 407-416.

[95] 石炳毅, 贾晓伟, 李宁. 中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(01): 1-9.

[96] 马麟麟, 石炳毅. 中国实体器官移植受者血脂管理规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(02): 101-111.

[97] 马麟麟, 石炳毅. 中国实体器官移植术后高血压诊疗规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(02): 112-121.

[98] 石炳毅, 王强, 于涛. 器官移植术后结核病临床诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(04): 359-363.

[99] 张玲, 邓荣海, 刘龙山, 等. 五酯片在肾移植术后含利福平抗结核治疗中的应用22例[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(01): 29-33.

[100] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(9): 1693-7.

[101] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(9): 1698-702.

[102] Women in Hepatology G, Italian Association for the Study of The L. AISF position paper on liver transplantation and pregnancy: Women in Hepatology Group, Italian Association for the Study of the Liver (AISF)[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(8): 860-8.

[103] 张文, 李懿莎, 刘冬舟, 等 风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11): 946-953.

[104] Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(3): 209.

[105] Leroy C, Rigot J M, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 136.

[106] Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5): 795-810.

[107] Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe?[J]. BJOG, 2007, 114(4): 498-501.

**起草专家组**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **顾问（以姓氏拼音为序）：** | | | | |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| 黄民 | 中山大学药学院 | | 教授 | |
| 唐可京 | 中山大学附属第一医院 | | 主任医师 | |
| 王长希 | 中山大学附属第一医院 | | 主任医师 | |
| 郑志华 | 广东省药学会 | | 副理事长兼秘书长、主任药师 | |
| **执笔：** | | | | |
| 刘晓曼 | 中山大学附属第一医院 | | 博士后 | |
| 陈杰 | 中山大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| **成员（以姓氏拼音为序）：** | | | | |
| 蔡庆群 | 广州中医药大学第一附属医院 | | 副主任中药师 | |
| 陈攀 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任药师 | |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| 陈茂根 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任医师 | |
| 陈艳芳 | 广州医科大学附属市八医院 | | 副主任药师 | |
| 邓荣海 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任医师 | |
| 郭丹 | 南方医科大学南方医院 | | 主任药师 | |
| 黄红兵 | 中山大学附属肿瘤医院 | | 主任药师 | |
| 傅茜 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任医师 | |
| 季波 | 南部战区总医院 | | 主任药师 | |
| 简晓顺 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | | 主任药师 | |
| 金伟军 | 暨南大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| 赖伟华 | 广东省人民医院 | | 主任药师 | |
| 劳海燕 | 广东省人民医院 | | 主任药师 | |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | | 主任药师 | |
| 李国成 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | | 主任药师 | |
| 李健 | 南部战区总医院 | | 主任医师 | |
| 李亦蕾 | 南方医科大学南方医院 | | 主任药师 | |
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | | 主任药师 | |
| 梁嘉碧 | 中山大学附属第五医院 | | 副主任药师 | |
| 刘春霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院 | | 主任药师 | |
| 刘龙山 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任医师 | |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | | 主任药师 | |
| 刘韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | | 主任药师 | |
| 麦海燕 | 中山大学附属第三医院 | | 副主任药师 | |
| 莫小兰 | 广州市妇女儿童医疗中心 | | 副主任药师 | |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | | 主任药师 | |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | | 主任药师 | |
| 唐洪梅 | 广州中医药大学第一附属医院 | | 主任中药师 | |
| 唐欲博 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任药师 | |
| 田琳 | 中山大学附属第五医院 | | 副主任药师 | |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | | 主任药师 | |
| 王勇 | 南方医科大学珠江医院 | | 主任药师 | |
| 王一西 | 广州医科大学附属第二医院 | | 副主任药师 | |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | | 主任药师 | |
| 吴红卫 | 广东药科大学附属第一医院 | | 主任药师 | |
| 吴建龙 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 | |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 | |
| 许静 | 南方医科大学皮肤病医院 | | 主任药师 | |
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | | 主任药师 | |
| 余晓霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | | 主任药师 | |
| 喻珊珊 | 南方医科大学珠江医院 | | 副主任药师 | |
| 张俊 | 中山大学附属第三医院 | | 主任医师 | |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | | 主任药师 | |
| 张玲 | 中山大学附属第一医院 | | 副主任医师 | |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | | 主任药师 | |
| 郑萍 | 南方医科大学南方医院 | | 主任药师 | |
| 曾英彤 | 广东省人民医院 | | 主任药师 | |
| 曾彩芳 | 广州医科大学附属第二医院 | | 主任药师 | |
| **秘书：** | | | | |
| 石丽娟 | 广州医科大学附属第二医院 | | 主管药师 | |
| 罗美娟 | 中山大学附属第一医院 | | 主管药师 | |
| 闫佳佳 | 中山大学附属第一医院 | | 主管药师 | |
| 边妍 | 《今日药学》杂志 | | 编辑 | |