中图分类号：R978.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)10－0044－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.010

肾移植术后他克莫司肾损伤预测模型研究*

高　洁[1]，梁静蕾[2]，郑鳕洋[1]，温　燕[1]，庞　涛[1]，张　凤[1,3△]

（1. 中国人民解放军海军军医大学第二附属医院，上海　200003；2. 上海中医药大学中药学院，上海　201203；3. 安徽中医药大学药学院，安徽 合肥　230012）

摘要：目的　分析肾移植患者术后使用他克莫司发生肾损伤的影响因素，并建立他克莫司肾损伤预测模型。**方法**　收集海军军医大学第二附属医院2010年6月至2020年6月收治的以他克莫司为主免疫抑制方案的肾移植患者临床资料和实验室检查结果，并进行相关性分析，纳入相应指标建立肾损伤预测模型，并与临床常用的3种基于胱抑素C（CysC）的肾损伤评价公式进行一致性分析。**结果**　最终纳入患者1 258例，其中发生肾损伤292例，未发生肾损伤966例。多因素Logistic分析确定年龄、淋巴细胞百分比、红细胞比容、尿素、总蛋白、中性粒细胞百分比和平均红细胞体积是肾移植术后患者发生肾损伤的危险因素。基于单因素分析选定的25个指标建立的肾损伤预测模型的曲线下面积为0.700 6［95%*CI*（0.661，0.740）］，灵敏度为71.5%，特异度为57.9%（最佳截断值为0.208）。建立的预测模型与FAS－SCysC公式的Kappa系数为0.612。**结论**　该预测模型的预测效能较好，且与FAS－SCysC公式具有较强一致性，可预警肾损伤发生风险，有助于对患者开展早期监护。

关键词：他克莫司；肾损伤；肾移植术后；预测模型

Study on the Predictive Model of Tacrolimus－Induced Kidney Injury After Renal Transplantation

GAO Jie[1], LIANG Jinglei[2], ZHENG Xueyang[1], WEN Yan[1], PANG Tao[1], ZHANG Feng[1,3]

(1. Second Affiliated Hospital of Naval Medical University of PLA, Shanghai, China　200003; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China　201203; 3. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China　230012)

Abstract: Objective　To analyze the influencing factors of renal injury induced by tacrolimus in patients after renal transplantation, and establish a prediction model of tacrolimus－induced kidney injury. **Methods**　The clinical data and laboratory test results of renal transplant patients treated with tacrolimus as immunosuppressive regimen in the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University from June 2010 to June 2020 were collected. The correlation analysis was carried out, and the corresponding indexes were included to establish the prediction model of renal injury, and the consistency analysis was carried out with the three commonly used clinical evaluation formulas of renal injury based on cystatin C (CysC). **Results**　1 258 cases were included, including 292 cases with renal injury and 966 cases without renal injury. Multivariate Logistic analysis showed that age, lymphocyte percentage, hematocrit, urea, total protein, neutrophil percentage and mean corpuscular volume were risk factors for renal injury in patients after renal transplantation. The area under the curve of the renal injury prediction model based on the 25 indicators selected by univariate analysis was 0.700 6 [95%*CI*(0.661, 0.740)], the sensitivity was 71.5%, and the specificity was 57.9% (the best cut－off value was 0.208). The Kappa coefficient between the established prediction model and the FAS－SCysC formula was 0.612. **Conclusion**　The predication model demostrates good predictive performance, and shows strong consistency with the FAS－SCysC formula, which can predict the risk of renal injury in patients and help to carry out early monitoring of patients.

Key words: tacrolimus; kidney injury; after renal transplantation; predictive model

他克莫司（又名FK506）为钙调神经磷酸酶抑制剂，目前器官移植常采用FK506联用吗替麦考酚酯和皮质类固醇的三联免疫抑制方案[1]。FK506的治疗窗较窄，血药浓度过低可能导致排斥反应，过高则可能造成不可逆的肾损伤[2]。FK506的毒性在一定剂量范围内呈浓度依赖性[3]，因此，通过治疗药物监测（TDM）调整剂量可控制血药浓度。由于FK506代谢酶和转运体存在滞后性，患者血药浓度存在显著个体差异；此外，TDM结果与剂量调整之间存在时间延迟，这使得基于TDM结果的剂量调整难以满足临床器官移植患者肾损伤的评估需求[4]。真实世界研究通过收集临床实践数据，分析药物的用药特征和疗效[5－6]，加强不良事件监测，持续关注与不良反应相关的因素，降低用药风险。现有研究已利用机器学习方法，预测真实世界自身免疫疾病患者FK506血药浓度，并筛选血药浓度的影响因素[7]。然而，目前缺乏服用FK506患者发生肾损伤的预测模型。

*基金项目：国家自然科学基金［82274059］；中国药学会医院药学专委会医院药学人才专项资助项目［CPA－Z05－ZC－2024－003］；上海青年药学人才能力提升项目［2023－10］。

第一作者：高洁，女，在读硕士研究生，研究方向为临床药学，（电子信箱）grace209965@163.com。

△通信作者：张凤，女，博士，副主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）fengzhang@smmu.edu.cn。

本研究中选择以FK506为主要免疫抑制方案的肾移植患者作为研究对象，根据3个常见的基于胱抑素C（CysC）预估肾小球滤过率（eGFR）计算公式进行肾损伤评价的一致性分析，旨在建立FK506肾损伤预测模型，以辅助临床方案决策。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准：年龄＞18岁；接受肾移植手术并采用以FK506为基础的免疫抑制方案；具有基线期血清肌酐（SCr）检查结果（取FK506给药后90～120 d内的最新测定值和肾损伤测定值之间测得的SCr最小值）。本研究经医院伦理委员会批准（伦理批件号：2024SL152），所有器官捐献均在脑死亡后进行，参与者均签署知情同意书。

排除标准：无FK506给药记录（n = 1 460）；无肾移植术记录（n = 1 880）；基线期无SCr检查或检查结果为空（n = 14）；SCr过高（n = 227）。

病例选择与分组：收集2010年6月至2020年6月在海军军医大学第二附属医院器官移植中心接受肾移植患者1 258例，按是否发生肾损伤分为发生肾损伤组（A组，292例）和未发生肾损伤组（B组，966例）。参考改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）标准，肾损伤定义为，基线期SCr高于1.6 mg/mL；SCr较基线上升0.3 mg/mL；SCr相比基线值上升50%。

1.2 数据收集

数据来源于海军军医大学第二附属医院医院信息系统（HIS），收集患者人口统计学、FK506使用剂量、合并用药情况、实验室检查、CYP3A5基因型等信息。eGFR公式如下。

$eGFR_{Cr-CysC}$公式 = $135 \times (SCr/0.9)^{-0.207} \times (CysC/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$（男性，SCr ≤ 0.9，CysC ≤ 0.8）；$135 \times (SCr/0.9)^{-0.207} \times (CysC/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$（男性，SCr ≤ 0.9，CysC > 0.8）；$135 \times (SCr/0.9)^{-0.601} \times (CysC/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$（男性，SCr > 0.9，CysC ≤ 0.8）；$135 \times (SCr/0.9)^{-0.601} \times (CysC/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$（男性，SCr > 0.9，CysC > 0.8）；$130 \times (SCr/0.7)^{-0.248} \times (CysC/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age}$（女性，SCr ≤ 0.7，CysC ≤ 0.8）；$130 \times (SCr/0.7)^{-0.248} \times (CysC/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age}$（女性，SCr ≤ 0.7，CysC > 0.8）。

FAS－SCysC = $107.3/(SCysC/Q_{SCysC})$［$\times 0.988^{(Age-40)}$，年龄＞40岁］。

FAS－SCr－SCysC = $107.3/[\alpha \times (SCr/Q_{SCr})] + (1-\alpha)(SCysC/Q_{SCysC})$［$\times 0.988^{(Age-40)}$，年龄＞40岁］。

1.3 统计学处理

数据采用SAS® V9.4软件和Python V3.11.5软件分析。计数资料行χ^2检验；连续变量组间行方差分析；分类变量组间行χ^2检验或Fisher确切概率法；等级变量以例（%）表示，组间比较行Kruskal－Wallis H检验。P < 0.05为差异有统计学意义。患者肾损伤发生的影响因素用Logistic回归分析。采用受试者特征曲线下面积（AUC）评价模型的预测性能；一致性分析采用Kappa检验，Kappa系数为0.21～0.40、0.41～0.60、0.61～0.80、0.81～1.00时分别表明一致性差、一般、中等、较强。

2 结果

2.1 患者人口统计学特征

本研究中纳入患者肾损伤发生率为23.21%（292/1 258）。两组患者的平均年龄有显著差异（P < 0.000 1），但年龄分布（以65岁为界）及其余人口统计学特征未见显著差异。详见表1。

表1 患者人口统计学特征

Tab. 1 Demographic characteristics of patients

项目		A组（n = 292）	B组（n = 966）	χ^2/t值	P值
性别［例（%）］	男性	188（64.38）	651（67.39）	0.913 2	0.339 3
	女性	104（35.62）	315（32.61）		
民族［例（%）］	汉族	290（99.32）	961（99.48）	0.113 5	0.736 2
	其他	2（0.68）	5（0.52）		
平均年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）		41.8 ± 13.21	45.1 ± 12.13	16.475 4	＜0.000 1
年龄范围［例（%）］	＜65岁	275（94.18）	929（96.17）	2.165 0	0.141 2
	≥65岁	17（5.82）	37（3.83）		
吸烟史［例（%）］	是	33（11.30）	136（14.08）	2.209 8	0.137 1
	否	219（75.00）	662（68.53）		
	缺失	40（13.70）	168（17.39）		
饮酒史［例（%）］	是	24（8.22）	100（10.35）	1.644 3	0.199 7
	否	226（77.40）	693（71.74）		
	缺失	42（14.38）	173（17.91）		

2.2 FK506使用剂量和合并用药情况

参考药品说明书和专家共识[8]，将FK506口服剂量分为4个范围段（21 mg/d为推荐初始剂量），结果两组剂量均以≤21 mg/d最多且大幅领先其他剂量。见表2。

患者合并用药情况见表3。两组患者钙通道阻滞剂、抗真菌药使用率有显著差异（P < 0.000 1）。具体用药中，两组硝苯地平（P = 0.000 2）、地尔硫䓬（P < 0.000 1）、氨氯地平（P = 0.000 2）、伏立康唑（P < 0.000 1）及奥美拉唑（P = 0.045 4）应用率有显著差异。

表2 两组患者FK506给药剂量统计（例）

Tab. 2 Statistics of the administration dosage of FK506 for the two groups（case）

组别	口服剂量（mg/d）			
	≤21	＞21～42	＞42～63	＞63
A组（n = 292）	291	4	14	20
B组（n = 966）	935	5	37	100
合计（n = 1 258）	1 226	9	51	120

表3 患者合并用药情况[例(%)]

Tab. 3 Situation of drug combination of patients [case (%)]

类别	合计（n=1 258）	A组（n=292）	B组（n=966）	χ^2/t值	P值
钙通道阻滞剂	854(67.88)	239(81.85)	615(63.66)	34.010 6	<0.000 1
硝苯地平	605(48.09)	168(57.53)	437(45.24)	13.580 3	0.000 2
氨氯地平	382(30.37)	114(39.04)	268(27.74)	13.535 1	0.000 2
地尔硫䓬	446(35.45)	136(46.58)	310(32.09)	20.556 1	<0.000 1
维拉帕米	4(0.32)	1(0.34)	3(0.31)	0.007 2	0.932 4
质子泵抑制剂(奥美拉唑)	599(47.62)	154(52.74)	445(46.07)	4.003 4	0.045 4
抗真菌药	140(11.13)	60(20.55)	80(8.28)	30.794 2	<0.000 1
伏立康唑	137(10.89)	58(19.86)	79(8.18)	31.547 8	<0.000 1
泊沙康唑	3(0.24)	2(0.68)	1(0.10)	3.186 0	0.074 3
抗心律失常药Ⅲ类(胺碘酮)	21(1.67)	7(2.40)	14(1.45)	1.227 6	0.267 9
其他(五酯胶囊)	957(76.07)	226(77.40)	731(75.67)	0.366 3	0.545 0

2.3 肾损伤发生影响因素

影响肾损伤的单因素分析见表4。在单因素Logistic回归分析中，年龄、淋巴细胞百分比(LY%)、红细胞比容(HCT)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素(Urea)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、单核细胞计数(Mono)、前白蛋白(PA)、中性粒细胞百分比(NE%)10个指标对肾损伤的影响均有统计学意义。其中年龄[OR=0.972 1, 95%CI(0.958, 0.986)]、LY%[OR=0.421 4, 95%CI(0.258, 0.691)]、HCT[OR=0.609 3, 95%CI(0.377, 0.974)]、Urea[OR=2.1480, 95%CI(1.392, 3.309)]、TP[OR=0.450 3, 95%CI(0.273, 0.743)]和NE%[OR=0.421 3, 95%CI(0.209, 0.839)]在多因素Logistic回归分析中对肾损伤影响仍较显著(P<0.05)，同时平均红细胞体积[OR=0.540 2, 95%CI(0.313, 0.931)]的影响也存在一定的显著性(P<0.05)。详见表5。

2.4 肾损伤预测模型效能评价

模型纳入的变量分别为表4单因素分析选定的25个指标和多因素分析选定的7个指标。单因素Logistic回归模型的ROC见图1 A，AUC为0.700 6[95%CI(0.661, 0.740)]，灵敏度为71.5%，特异度为57.9%[最佳截断值(Cut-off值)为0.208]；多因素Logistic回归模型的ROC见图1 B，AUC为0.655 5[95%CI(0.618, 0.693)]，灵敏度为68.8%，特异度为55.2%(Cut-off值为0.212)。

2.5 肾损伤模型一致性验证

基于肌酐的预估肾小球滤过率(eGFRcr)适用于大多数人群，但其准确性易受饮食和肌肉量的影响[9]。临床使用CysC评价肾功能高准确性较高，故本研究选择临床常用的3种基于CysC的eGFR计算公式：$eGFR_{Cr-CysC}$、FAS-SCysC和FAS-SCr-SCysC。参照eGFR<60定义肾损伤[10]，并与建立的模型进行一致性检验。结果显示，FAS-SCysC公式的Kappa系数(0.612)为最高，其次是FAS-SCr-SCysC(0.525)和$eGFR_{Cr-CysC}$(0.451)。因此，本研究中建立的Logistic回归分析模型能较准确地预测肾损伤发生。详见表6。

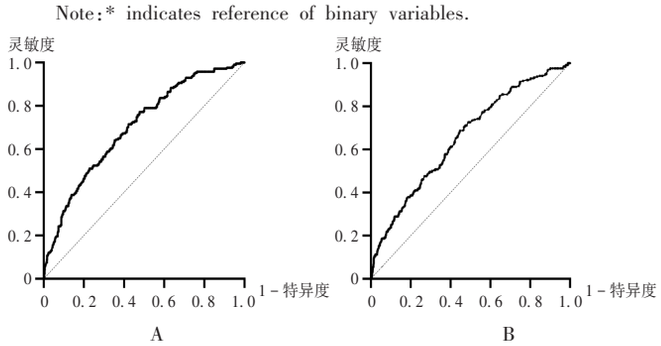
表4 影响肾损伤的单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of factors influencing kidney injury

影响因素	OR值	95%CI	P值
年龄	0.978 5	(0.968, 0.989)	<0.000 1
平均红细胞体积	0.660 7	(0.435, 1.007)	0.052 4
平均红细胞血红蛋白浓度	1.208 0	(0.843, 1.754)	0.311 5
平均血小板体积	0.992 6	(0.699, 1.408)	0.966 6
LY%	0.571 0	(0.414, 0.789)	0.000 7
HCT	0.744 8	(0.578, 0.957)	0.021 7
血红蛋白	0.865 3	(0.665, 1.126)	0.281 3
γ-谷氨酰基转移酶	0.858 9	(0.625, 1.171)	0.341 6
LDH	1.359 0	(0.999, 1.840)	0.048 5
Urea	2.113 0	(1.514, 2.941)	<0.000 1
尿酸	1.253 0	(0.967, 1.624)	0.087 8
TP	0.622 7	(0.462, 0.842)	0.002 0
球蛋白	0.928 9	(0.729, 1.182)	0.549 3
ALB	0.723 2	(0.533, 0.987)	0.038 9
直接胆红素	1.173 0	(0.937, 1.471)	0.166 8
间接胆红素	0.972 5	(0.629, 1.495)	0.899 3
NE%	1.517 0	(1.012, 2.240)	0.039 2
Mono	1.341 0	(1.002, 1.789)	0.046 8
嗜碱性粒细胞百分比	1.130 0	(0.801, 1.610)	0.491 0
嗜碱性粒细胞计数	1.139 0	(0.803, 1.633)	0.472 8
FK506血药浓度	1.081 0	(0.859, 1.361)	0.508 2
PA	1.414 0	(1.112, 1.802)	0.004 9
总胆汁酸	0.848 3	(0.570, 1.243)	0.406 8
碱性磷酸酶	0.942 1	(0.691, 1.277)	0.702 7
基因检测(有 *vs.* 无*)	1.099 0	(0.789, 1.516)	0.570 0

备注：*为二分类变量的对照。

Note: * indicates reference of binary variables.



A. 单因素 B. 多因素

图1 肾损伤预测模型的ROC

A. Univariate analysis B. Multivariate analysis

Fig. 1 ROC of prediction model of renal injury

表 5 影响肾损伤的多因素分析

Tab. 5 Multivariate analysis of factors influencing kidney injury

影响因素	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
年龄	0.972 1	(0.958, 0.986)	0.000 2
平均红细胞体积	0.540 2	(0.313, 0.931)	0.026 4
LY%	0.421 4	(0.258, 0.691)	0.000 6
HCT	0.609 3	(0.377, 0.974)	0.040 7
Urea	2.148 0	(1.392, 3.309)	0.000 5
TP	0.450 3	(0.273, 0.743)	0.001 7
NE%	0.421 3	(0.209, 0.839)	0.014 6

表 6 肌酐与 CysC 判定肾损伤一致性比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the consistency between creatinine and CysC in the determination of renal injury [case (%)]

公式		A 组(n = 67)	B 组(n = 191)	*P* 值	Kappa 系数
$eGFR_{Cr-CysC}$	是	35(52.24)	19(9.95)	< 0.001	0.451
	否	32(47.76)	172(90.05)		
FAS - SCysC	是	49(73.13)	21(10.99)	< 0.001	0.612
	否	18(26.87)	170(89.01)		
FAS - SCr - SCysC	是	45(67.22)	26(13.61)	< 0.001	0.525
	否	22(32.78)	165(86.39)		

3 讨论

FK506 使用的一大问题为：在常规治疗剂量下及 TDM 正常监测血药浓度范围内患者的肾损伤发生率接近 20%[11-12]。虽然基因多态性可显著影响 FK506 血药浓度[13]，但本研究结果表明，无论血药浓度是否受控或是否进行基因检测，均与肾损伤发生率无直接关系，说明依靠 TDM 和基因检测不能完全有效控制 FK506 肾损伤的发生，也反映存在影响 FK506 肾损伤的其他因素，因此需进一步挖掘分析。

根据已报道的文献[14]，为明确是由 TAC 导致的肾损伤，需排除 SCr 过高的患者。因为当存在其他肾损伤明确诱因时，基线 SCr 水平会表现出不稳定或过高。肾损伤在临床诊断过程中影响因素混杂，导致诊断灵敏度及准确度欠佳[15]。此前有研究探讨了 SCr、CysC、血清尿素、尿酸、总钙和血清游离轻链等标志物水平对计算公式的影响，进而初步筛选出更适合用于中国患者 eGFR 评估的公式[16]。CysC 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂，其生成和排泄速度相对恒定，临床常作为评价肾损伤的敏感性指标[17]。但由于 CysC 并非强制检测的实验室项目，普及率较低，且有多个常用的计算公式，本研究中纳入数据实际检测率仅 20.51%，说明其适用性不高。因此，本研究中将具有 CysC 检测数据的患者，根据该检测值对肾损伤组进行分类，采用 3 个常用的 CysC 计算公式，与建立的 Logistic 预测模型进行一致性分析，评判该模型的预测价值。结果发现，3 个公式与预测模型均有一定的一致性，其中采用 FAS - SCysC 公式计算的结果与预测模型一致性较高。表明所建立的模型能较准确地预测肾损伤的发生，弥补了 CysC 检测普及率低、适用性不高的缺陷。

一项回顾性研究中发现，≥ 65 岁组较 < 65 岁组表现出更低的急性排斥率(10.1%)，但 1 年、5 年、10 年移植物的存活率也较低(90.6%、80.8%、70.1%)[18]；男性、具有心血管合并症的患者发生严重急性肾功能衰竭的风险更高，这些一直被认为是急性肾损伤发生的危险因素[19]，当然，这可能与目前移植患者人群扩大有关，如老年患者和患有多种合并症的患者曾被认为不适合进行肾移植[20]。另外，无肾损伤组患者平均年龄明显高于肾损伤组，推测可能与老年人免疫系统受损降低了移植器官免疫排斥相关[21]。

FK506 主要通过细胞色素 P450 3A(CYP3A)酶代谢，并由 P - 糖蛋白(P - gp)转运，二者基因多态性影响了 FK506 血药浓度[22]。本研究结果显示，钙通道阻滞剂、质子泵抑制剂和抗真菌药在 A 组和 B 组之间存在应用差异。钙通道阻滞剂中的二氢吡啶类，如硝苯地平和氨氯地平，均为 CYP3A 的底物。硝苯地平的应用可能增加 FK506 血药浓度，进而增加药品不良反应(如肾损伤)的发生风险[18]。此外，二氢吡啶类药物的广泛使用可能与急性肾损伤并高血压的发生率相关，因为高血压可导致肾小球长期处于高压力、高滤过状态，损害肾小球滤过率，增加急性肾损伤风险[23]。非二氢吡啶类钙通道阻滞剂，如地尔硫䓬可抑制 FK506 代谢相关的 CYP3A 和 P - gp 活性[21]，并可能降低 FK506 的所需剂量[24]，本研究中也发现，地尔硫䓬的应用在 FK506 两组间存在差异。尽管维拉帕米可提高肾脏对缺血缺氧的耐受，但本研究中因用药例数不足，未观察到其与肾损伤发生的相关性[25]。质子泵抑制剂奥美拉唑与 FK506 竞争 CYP3A4 酶，可能导致 FK506 血药浓度升高[26]。抗真菌类药物可抑制 CYP3A4 酶活性，进而抑制 FK506 的代谢[27]。文献报道，伏立康唑联合治疗可显著降低 FK506 的所需剂量，约减少 5.5 倍[28]。因此，临床仍需关注不同药物组合对 FK506 血药浓度的影响。

为了识别与肾损伤密切相关的临床特征，本研究中通过因素筛选和单因素及多因素 Logistic 回归分析，确定年龄、平均红细胞体积、LY%、HCT、Urea、TP 和 NE% 7 个与肾损伤相关的潜在影响指标。FK506 全血浓度受红细胞压积影响，低红细胞压积可能导致 FK506 血药浓度升高，增加毒性并诱发肾损伤[29]。先前研究表明，TP 可反映肾近曲小管功能，肾小管受损后，结合蛋白的降解和重吸收会受到影响[30]。此外，中性粒细胞可通过阻断肾微血管系统及释放氧自由基和蛋白酶参与肾损伤[31]。基于上述结果，进行的 Logistic 回归分析显示该模型对肾移植术后患者肾损伤发生的预测效能较强。

本研究仍存在一定的局限性：单中心研究纳入的样本量有限，限制了模型的泛化能力；本研究中的FK506肾损伤预测模型仅基于Logistic回归分析，其他分析模型因效能不足均未采用，可能导致模型的预测能力受限。值得注意的是，本研究中尚未对模型进行验证，临床适用性并未得到充分检验。因此，未来将对预测模型进一步验证，增强所建立模型在实际临床环境中的准确性和可靠性。

综上所述，本研究中首次基于真实世界数据开展肾移植患者他克莫司肾损伤的预测分析，通过建立Logistic预测模型对患者肾损伤发生风险进行预警，进而开展早期监护，模型预测效能较强。

参考文献

[1] WOJCIECHOWSKI D, WISEMAN A. Long - Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2021, 16(8): 1264 - 1271.
[2] BENTATA Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity[J]. Artificial Organs, 2020, 44(2): 140 - 152.
[3] STAATZ CE, TETT SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2004, 43(10): 623 - 653.
[4] SHUKER N, VAN GELDER T, HESSELINK DA. Intra - patient variability intacrolimus exposure: causes, consequences for clinical man agement[J]. Transplant Rev, 2015, 29(2): 78 - 84.
[5] 张夏兰，袁　静，吴　斌. 安罗替尼在肿瘤患者真实世界治疗中的用药特征和监护要点[J]. 现代肿瘤医学，2024，32(9)：1663 - 1668.
[6] 熊文娟，杨恺瑞，张　成，等. 茵栀黄颗粒治疗3610例黄疸患者的真实世界临床联合用药特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志，2024，30(5)：865 - 870.
[7] 陆晓玲，陈　冰. 机器学习在移植患者他克莫司个体化精准用药中的应用概述[J]. 药物流行病学杂志，2023，32(1)：82 - 88.
[8] 陈文倩，张　雷，张　弋，等. 实体器官移植FK506个体化治疗专家共识[J]. 实用器官移植电子杂志，2022，10(4)：301 - 308.
[9] 付　帅，徐　丝，杨　敏，等. 血清胱抑素C公式和肌酐公式对评估中国人肾小球滤过率精准度的比较[J]. 临床肾脏病杂志，2020，20(5)：351 - 356.
[10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117 - S314.
[11] VAN GELDER T, VAN SCHAIK RH, HESSELINK DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(12): 725 - 731.
[12] KOSOKU A, IWAI T, UCHIDA J. Clinical Outcomes of Everolimus With Reduced - Dose Tacrolimus vs Mycophenolate Mofetil With Standard - Dose Tacrolimus in De Novo ABO - Incompatible Kidney Transplant Recipients: 1 - Year Follow - up[J]. Transplant Proc, 2022, 54(2): 293 - 298.
[13] 李洁玲，陈　攀，陈　孝，等. 肝移植术后早期肝功能指标与供受体CYP3A5基因多态性对他克莫司血药浓度的影响[J]. 今日药学，2024，34(8)：601 - 606.
[14] NODA T, MIZUNO S, MOGUSHI K, et al. Development of a predictive model for nephrotoxicity during tacrolimus treatment using machine learning methods[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(3): 675 - 683.
[15] 陈　玲. 尿微量清蛋白和血清β_2微球蛋白及血清胱抑素C检测对糖尿病肾损伤的诊断价值[J]. 医疗装备，2021，34(13)：57 - 58.
[16] 胡　健，李　英，王晓琴. 六种肾小球滤过率估算公式用于多发性骨髓瘤患者肾功能评估的一致性分析[J]. 山西医科大学学报，2019，50(10)：1364 - 1373.
[17] YOSHIOKA H, TOMINAGA S, SHINOHARA Y, et al. Chronotoxicity of Streptomycin - Induced Renal Injury in Mice[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1): 53 - 58.
[18] EUFRÁSIO P, MOREIRA P, PARADA B, et al. Renal transplantation in recipients over 65 years old[J]. Transplantation proceedings, 2011, 43(1): 117 - 119.
[19] KANE - GILL SL, SILEANU FE, MURUGAN R, et al. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(6): 860 - 869.
[20] HELLEMANS R, JAGER KJ, ABRAMOWICZ D. Transplantation in older individuals: is it really better than dialysis?[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2020, 25(1): 86 - 91.
[21] JONES DR, GORSKI JC, HAMMAN MA, et al. Diltiazem inhibition of cytochrome P - 450 3A activity is due to metabolite intermediate complex formation[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, 290(3): 1116 - 1125.
[22] EVANS WE, MCLEOD HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 538 - 549.
[23] 吕慧杰，周广义. 血清Cys - C、RBP及CRP水平测定用于妊娠期高血压孕妇急性肾损伤风险的预测价值[J]. 罕少疾病杂志，2024，31(6)：71 - 73.
[24] LODHA AR, PILLAI A, SHETH K, et al. A retrospective cohort study exploring diltiazem as a pharmaco - enhancer for tacrolimus, in a post - heart transplant setting[J]. Clinical Transplantation, 2020, 34(12): e14100.
[25] 姜华茂，郭　敏，张春阳，等. 维拉帕米对ESWL所致肾损伤保护作用的实验研究[J]. 辽宁医学院学报，2009，30(5)：405 - 406.
[26] MIEDZIASZCZYK M, IDASIAK - PIECHOCKA I. Safety analysis of co - administering tacrolimus and omeprazole in renal transplant recipients - A review[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115149.