编者按：为了迎接党的二十大胜利召开，生动展现党的十八大以来以习近平同志为核心的党中央把维护人民健康摆在更加突出的位置、全面推进健康中国建设的光辉历程和辉煌成就，我刊特从2022年8月起开设“一切为了人民健康——我们这十年”专栏，从我刊实际出发，陆续推出一系列总结我国药学领域进展的文章，从而助力健康中国建设。本期专栏文章《环孢素A个体化用药临床预后的实验室检查指标研究进展》针对器官移植常用抗排斥药环孢素A，在以往常规血药浓度监测指标存在不足的基础上，归纳、总结了外周血单个核细胞内环孢素A浓度、钙调磷酸酶活性和T细胞功能以及环孢素A代谢物浓度4个实验室检查指标与环孢素A药动学以及临床预后的相关性，可为寻找潜在的个体化用药指标，提高环孢素A临床使用的有效性和安全性提供重要参考。

环孢素A个体化用药临床预后的实验室检查指标研究进展Δ

胡锦炜[1,2*]，朱怀军[1]，劳茜莹[1,2]，李丹滢[1#]（1.南京大学医学院附属鼓楼医院药学部，南京 210008；2.南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院，南京 210008）

中图分类号 R969 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2022)18-2285-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.22

摘 要 环孢素A在器官移植以及自身免疫疾病治疗中应用广泛，由于该药存在明显的个体间代谢差异，临床使用时需要根据患者血药浓度调整给药剂量。但环孢素A的血药浓度并不能准确反映其临床预后。本文围绕外周血单个核细胞内环孢素A浓度、钙调磷酸酶活性和T细胞功能以及环孢素A代谢物浓度4个实验室检查指标，综述其与环孢素A药动学以及临床预后的相关性。结果发现以上指标对患者使用环孢素A的临床预后情况有一定的预示作用，可弥补血药浓度监测的不足，但其临床实用性还需进一步提高。

关键词 环孢素A；治疗药物监测；临床疗效；安全性；实验室检查指标

Research progress on laboratory examination index of clinical prognosis in individualization of cyclosporine A

HU Jinwei[1,2], ZHU Huaijun[1], LAO Qianying[1,2], LI Danying[1] (1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Drum Tower Clinical College of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT Cyclosporine A is widely used in organ transplantation and autoimmune diseases. Due to the obvious differences in metabolism between individuals, the dosage should be adjusted according to the patient's blood concentration during clinical use. But the blood concentration does not reflect accurately its clinical prognosis. This article focuses on the four laboratory examination indexes following aspects: the cyclosporine A concentration of peripheral blood mononuclear cells, calcineurin activity, T cell function and metabolite concentration of cyclosporine A. The relationship between them and the pharmacokinetics of cyclosporine and clinical prognosis were reviewed. It's found that the above indicators have a certain predictive effect on the clinical prognosis of patients receiving cyclosporine A, which can make up for the insufficiency of blood drug concentration monitoring, and the clinical practicability needs to be further improved.

KEYWORDS cyclosporine A; therapeutic drug monitoring; clinical efficacy; safety; laboratory examination index

环孢素A是从致病真菌多孔木霉中分离得到的具有抗真菌活性的化合物[1]，具有免疫抑制作用[2]。1983年，美国FDA批准环孢素A用于预防和治疗器官移植后的排斥反应。目前，环孢素A主要应用于肾移植、肝移植、心脏移植等，提高了器官移植患者的生存率[3]。除器

Δ **基金项目** 国家自然科学基金青年科学基金资助项目（No. 81803634）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：hjviv126@163.com

＃**通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：haidi_li@126.com

官移植外，环孢素A也广泛应用于系统性红斑狼疮、银屑病、干燥综合征以及免疫性血小板减少症等自身免疫疾病的治疗[4－8]。然而，环孢素A在有着强大免疫抑制作用的同时，也存在一些毒性反应，包括肝肾毒性、心血管毒性以及神经毒性等，严重时甚至危及患者生命[9]。由于环孢素A治疗窗狭窄，临床使用时通常需进行治疗药物浓度监测，根据患者服用环孢素A前和用药后2 h的血药浓度调整给药剂量，以提高用药的安全性与有效性[10]。但由于环孢素A存在明显的个体间代谢差异，临床实践及相关文献均提示，部分血药浓度在治疗窗内的患者仍然疗效不佳甚至还出现了毒性反应[11]。该现象提示，目前临床常规使用的血药浓度监测方法并不能完全反映环孢素A的临床预后，探索更有效的临床个体化用药指标意义重大。

环孢素A通过血液循环进入淋巴细胞，抑制淋巴细胞内钙调磷酸酶（calcineurin，CN）活性，使淋巴细胞功能发生改变，从而对机体发挥免疫抑制作用[12]。在此基础上，本文结合临床研究现状，围绕外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMCs）内环孢素A浓度、CN活性和T细胞功能以及环孢素A代谢物浓度4个方面，综述其与环孢素A临床预后的相关性，以期寻找潜在的个体化用药指标，弥补环孢素A临床常规血药浓度监测的不足，为环孢素A个体化治疗提供临床应用依据。

1　PBMCs内环孢素A浓度与环孢素A临床疗效的相关性

环孢素A进入血液循环后，部分与T细胞结合发挥治疗作用。国内外已有多个研究提出，测定淋巴细胞内环孢素A浓度能更好地反映临床疗效[13－17]。由于T细胞内环孢素A浓度较低，对测定方法的特异性与可靠性有较高的要求，相比之下，测定PBMCs内环孢素A浓度的可行性更高[13]。在器官移植领域也已有专家共识表示，测定PBMCs内环孢素A浓度可以作为补充全血治疗药物监测不足的工具，优化器官移植患者的个体化治疗[14]。Falck等[15]将20名肾移植患者的环孢素A血药谷、峰浓度和T细胞内浓度作为研究对象。结果发现，在20名发生和未发生排斥反应的患者中，其环孢素A给药剂量差异和血药峰浓度差异均无统计学意义；而T细胞内环孢素A浓度在患者发生排斥反应的1周前开始出现逐渐下降，特别是在发生排斥反应的3 d前，T细胞内环孢素A浓度出现明显下降。Crettol等[16]对41名肾移植患者、20名肝移植患者以及3名肺移植患者的全血环孢素A谷浓度和PBMCs内环孢素A浓度同时进行了监测，结果发现，2种监测结果的相关性较弱。该研究进一步根据患者的*ABCB1*基因型进行分组，研究*ABCB1*单核苷酸多态性对环孢素A血药浓度以及PBMCs内环孢素A浓度的影响。*ABCB1*是编码P糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的基因，P-gp可以将细胞内药物泵出，降低药物浓度，从而影响药物疗效[17]。该研究结果发现，不同*ABCB1*基因多态性会影响P-gp转运活性，从而导致PBMCs内环孢素A浓度发生改变；同时还发现，对于携带不同*ABCB1* 1199G＞A基因型的患者，环孢素A血药浓度差异无统计学意义，但其PBMCs内环孢素A浓度差异有统计学意义（$P<0.05$）。这也进一步解释了环孢素A个体差异较大的原因[16]。Barbari等[18]将35名肾移植患者分为3组，分别为发生过急性排斥反应组（$n=7$）、发生过肾毒性反应组（$n=5$）和移植器官功能正常组（$n=23$），分别测定其环孢素A血药谷、峰浓度以及PBMCs内谷、峰浓度。结果发现，3组患者的环孢素A血药谷、峰浓度差异无统计学意义，而移植器官功能正常组患者的PBMCs内环孢素A谷、峰浓度明显高于发生过急性排斥反应组和发生过肾毒性反应组，且差异均有统计学意义[18]。这个研究再一次说明，相较于监测环孢素A全血药物浓度，监测器官移植患者PBMCs内环孢素A浓度更能有效地反映临床预后情况。此外，2020年已有专家共识总结了较为系统的PBMCs内环孢素A浓度的测定方法及步骤，进一步提高了这种监测方法应用于临床的可行性[14]。

2　PBMCs内CN活性与环孢素A临床疗效的相关性

CN是一种可以调节活化T细胞核因子（nuclear factor of activated T-cells，NFAT）核移位和活化的蛋白。环孢素A与T细胞内亲环素结合所形成的复合物可以与CN结合并抑制CN活性，从而发挥免疫抑制作用[12]。目前关于PBMCs内CN活性的研究多集中于器官移植领域，探索其与环孢素A药动学以及排斥反应发生的相关性。一项关于异基因干细胞移植的研究对31名患者进行了CN活性的测定，其中有18名患者发生Ⅱ级甚至更严重的移植物抗宿主反应（graft versus-host reaction，GVHR），且发生GVHR患者的PBMCs内CN活性显著高于未发生GVHR患者[19]。在移植后2个月的跟踪随访中发现，在发生GVHR的18名患者中，8名患者在移植后21 d内发生GVHR，其中有6名患者出现CN活性超过28.5 pmol/（min·mg pro）的现象；10名患者在移植21 d后发生GVHR，其在排斥反应发生之前均出现CN活性超过28.5 pmol/（min·mg pro）的现象。这表明CN活性的增强与GVHR的发生密切相关。该研究还发现，在GVHR发生前后，患者的环孢素A血药谷浓度并无明显

变化，环孢素A血药谷浓度与CN活性之间也没有相关性，该结论与另一项关于肾移植的研究相似[20]。Fukudo等[21]研究发现，接受环孢素A治疗的肝移植患者的CN活性随着环孢素A血药浓度达峰值后迅速下降，其中未发生排斥反应的患者的CN活性低于发生排斥反应的患者；在环孢素A达峰浓度或谷浓度时，未发生排斥反应的患者的CN活性一直维持在20 pmol/(min·mg pro)以下。该研究对比了另一种CN抑制剂他克莫司血药浓度与CN活性及药效学的相关性，结果发现，与环孢素A的相同之处在于，出现排斥反应的患者的他克莫司血药谷浓度较低，CN活性较高；与环孢素A的不同之处在于，出现肾毒性反应的患者的他克莫司血药谷浓度较高、CN活性较低，而在使用环孢素A的患者中，发生或未发生肾毒性反应的患者的CN活性差异无明显变化。Pai等[22]研究也发现，服用环孢素A的患者PBMCs内CN活性比未服用环孢素A的健康志愿者低。但与其他研究不同之处在于，这些服用环孢素A的患者中，发生GVHR的患者PBMCs内的平均CN活性为0.5 pmol/min，明显低于未发生排斥反应的患者（平均CN活性为1.0 pmol/min）。这些较低水平的CN活性可能继发于较高水平的环孢素A，即为了治疗GVHR而服用较高剂量环孢素A的结果。该项研究也显示，虽然环孢素A发挥药理作用可以持续抑制CN活性，但抑制CN活性并不能控制GVHR的发生，可见GVHR的作用机制可能不止CN活性改变这一条通路。

3 T细胞功能变化与环孢素A临床疗效的相关性

有研究表明，环孢素A可抑制CN活性，阻止NFAT去磷酸化，最终导致T细胞功能减弱，表现为细胞因子表达水平降低、T细胞的增殖与活化受到抑制[23]。由此可见，监测T细胞功能变化有助于了解环孢素A生物学效应信息。目前的研究主要通过测定增殖细胞核抗原、细胞因子[如白细胞介素2（interleukin 2，IL-2）、IL-4、IL-5、IL-2R、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、干扰素γ（interferon γ，IFN-γ）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）等]以及NFAT残留基因表达（NFAT regulated gene expression，NFAT-RGE）等来监测T细胞功能[24]。一项关于特发性荨麻疹患者的研究显示，使用环孢素A治疗的患者临床症状均明显减轻，其中70%的患者达到完全缓解；同时该研究还监测到，与治疗前相比，治疗后患者的IL-2R（$P<0.001$）、IL-5（$P=0.001$）、TNF-α（$P=0.001$）表达水平均显著降低[25]。另一项关于肝移植患者的研究显示，环孢素A血药谷、峰浓度与NFAT残留基因表达呈负相关（$P<0.000\ 1$）；发生与未发生感染的患者环孢素A血药谷、峰浓度差异并无统计学意义；在发生肾毒性的患者中也没有观察到环孢素A血药谷、峰浓度明显升高[26]。这都进一步说明了环孢素A血药浓度与临床预后之间存在不一致性。一项关于肝移植的研究测定了NFAT-RGE、IL-2、INF-γ以及GM-CSF，并观察了患者T细胞介导的急性排斥反应（T cell-mediated acute rejection，TCMAR）和巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）感染的发生情况。结果显示，NFAT-RGE等4个指标在发生TCMAR患者中的表达均明显高于未发生TCMAR患者，而在发生CMV感染患者中的表达明显低于未发生CMV感染患者；发生TCMAR与未发生TCMAR患者的环孢素A血药浓度差异均无统计学意义[27]。该研究结果也佐证了CMV感染的发生与环孢素A全血浓度无相关性。目前环孢素A在临床应用中一般根据患者的血药浓度或疾病状态调整给药剂量。一项关于肾移植患者用药调整的研究比较了以NFAT-RGE（试验组，$n=28$）和以环孢素A血药谷浓度（对照组，$n=27$）调整给药方案的治疗效果，结果显示，对照组中有4名患者发生感染，试验组无感染发生，且对照组中有6名患者发生代谢紊乱，2名患者发生心血管不良反应；试验组患者的环孢素A用药剂量以及血药谷、峰浓度均低于对照组。该研究结果说明，根据NFAT-RGE调整环孢素A剂量可以在保证药物有效的前提下，最大程度减轻药物的毒副反应[28]。此外还有研究表明，长期稳定肾移植患者NFAT-RGE水平在20%～30%之间的预后较好[29]。

4 环孢素A代谢物浓度与其临床疗效的相关性

环孢素A进入体内，通过细胞色素P450酶系代谢后主要生成AM1、AM9、AM4N等30余种代谢物[30]。有研究提示，环孢素A的肾毒性、心脏毒性以及感染等毒副反应可能与其代谢物有关[31－33]。一篇关于环孢素A代谢物的综述指出，AM1、AM9、AM19与环孢素A的肾毒性有关，其中AM1与AM9由环孢素A经单羟化反应而得，这种代谢途径可以增加环孢素A的极性，使其易于排泄，减少毒副作用的发生[31]。环孢素A在肾脏代谢的能力比在肝脏代谢的能力弱，这或许可以解释其肾毒性。另一项关于肾移植的研究测定了患者的环孢素A全血浓度和AM1、AM9、AM4N、去甲基化代谢物（demethylcarboxylated-CsA，dMC-CsA）、二羟化代谢物（dihydroxylated-CsA，DiH-CsA）以及三羟化代谢物（trihydroxylated-CsA，TriH-CsA）浓度，记录了治疗期间收缩和（或）舒张压升高、室上性/室性心律失常、心肌梗死等心血管不良事件，以及糖尿病、肥胖、高三酰甘油、高胆固醇等心血管风险因素的发生情况，探究其与环孢

素A代谢物浓度的关系[32]。研究结果表明，糖尿病患者中AM4N、AM1、AM9、AM1c、AM1c9、AM19代谢物浓度较低，这可能与糖尿病患者肝脏代谢功能较低有关；而在这些糖尿病患者中AM1浓度的升高与室上性心律失常以及舒张压升高有关。研究同时发现，较高浓度的AM4N、dMC-CsA、AM1、DiH-CsA、TriH-CsA以及较低浓度的AM9与心血管不良反应有关。另外一项关于肝移植的研究测定了环孢素A及其代谢物的浓度，研究其与患者发生感染的关系[33]。研究结果表明，有病毒感染史的肝移植患者的DiH-CsA/环孢素A、TriH-CsA/环孢素A浓度比值较高，其中有人类疱疹病毒感染史的肝移植患者的dMC-CsA/环孢素A、AM1/环孢素A、DiH-CsA/环孢素A以及TriH-CsA/环孢素A浓度比值更高，有细菌感染史的肝移植患者的AMI/环孢素A浓度比值更高。

5 结语

从文献研究来看，PBMCs内环孢素A浓度、CN活性和T细胞功能变化以及环孢素A代谢物浓度均具有预示环孢素A临床疗效以及不良反应发生的作用。通过监测这些指标有望优化器官移植患者的给药方案，减少感染与急性排斥反应等不良反应的发生。而对于自身免疫疾病患者来说，由于其临床用药的复杂性，环孢素A通常与激素以及其他免疫功能调节药物合用，仅根据环孢素A血药浓度调整给药剂量可能收效甚微，而同时进行以上指标的监测，更有利于进一步确定临床疗效不佳的原因，从而指导治疗方案的调整或环孢素A用药剂量的调整。

然而，上述这些能够表征环孢素A临床疗效的指标中，目前除了环孢素A全血药物浓度外，PBMCs内环孢素A浓度、CN活性和T细胞功能变化以及环孢素A代谢物浓度均尚无常规开展的实验室检查项目。单就实验室检查方法而言，检测试剂的可及性、检测方法的准确性和可重复性等并不是瓶颈。比如T细胞功能（包括IL-2、NFAT、GM-CSF、TNF-α以及INF-γ等细胞因子）的测定已有商品化引物试剂，CN活性测定也有相应试剂盒上市，且对于这些指标大多数都通过聚合酶链反应仪、色谱仪以及流式细胞仪等常规仪器进行检测。但如何将检测结果与临床实际用药效果形成一一量化对应关系，给临床提供操作性更强的量化指标才是应用这些指标亟待解决的关键问题。要解决这一关键问题还有赖于更多的临床研究数据。目前，上述指标中PBMCs内环孢素A浓度测定的研究相对较多，且2020年已有国际专家共识[13]总结了其监测方法的技术要求及详细步骤，大大提高了其临床可行性。

综上所述，PBMCs内环孢素A浓度、CN活性和T细胞功能变化以及环孢素A代谢物浓度对环孢素A的临床疗效以及不良反应均有一定的预示作用，可弥补环孢素A血药浓度监测的不足，但其临床实用性还需进一步提高。

参考文献

[1] YANG X Q, FENG P, YIN Y, et al. Cyclosporine biosynthesis in *Tolypocladium inflatum* benefits fungal adaptation to the environment[J]. mBio, 2018, 9(5): e01211-e01218.

[2] BOREL J F. Comparative study of *in vitro* and *in vivo* drug effects on cell-mediated cytotoxicity[J]. Immunology, 1976, 31(4): 631-641.

[3] SURVASE S A, KAGLIWAL L D, ANNAPURE U S, et al. Cyclosporin A: a review on fermentative production, downstream processing and pharmacological applications [J]. Biotechnol Adv, 2011, 29(4): 418-435.

[4] U.S. Food and Drug Administration. Novartis label: neoral soft gelatin capsules (cyclosporine capsules, USP): 2015 [EB/OL]. [2021-12-29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050715s035, 050716s038lbl.pdf.

[5] OGAWA H, KAMEDA H, AMANO K, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice[J]. Lupus, 2010, 19(2): 162-169.

[6] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(6): 736-745.

[7] 张文，厉小梅，徐东，等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志，2020，59(4)：269-276.

[8] CHOI P Y, RONCOLATO F, BADOUX X, et al. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4) [J]. Blood, 2015, 126(4): 500-503.

[9] PATOCKA J, NEPOVIMOVA E, KUCA K, et al. Cyclosporine A: chemistry and toxicity: a review[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(20): 3925-3934.

[10] LI W L, LI R, LIU H J, et al. A comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT) for the determination of the cyclosporin A concentration in whole blood from Chinese patients[J]. Biosci Trends, 2017, 11(4): 475-482.

[11] TAFAZOLI A, DADASHZADEH S, MEHDIZADEH M,

et al. Evaluation of cyclosporine pharmacokinetic, monitoring, and dosing parameters for GVHD prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients[J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18(Suppl 1): 302-314.

[12] LIDDICOAT A M, LAVELLE E C. Modulation of innate immunity by cyclosporine A[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 163: 472-480.

[13] CAPRON A, HAUFROID V, WALLEMACQ P. Intracellular immunosuppressive drugs monitoring: a step forward towards better therapeutic efficacy after organ transplantation? [J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 610-618.

[14] LEMAITRE F, VETHE N T, D'AVOLIO A, et al. Measuring intracellular concentrations of calcineurin inhibitors: expert consensus from the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology expert panel[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(5): 665-670.

[15] FALCK P, ASBERG A, GULDSETH H, et al. Declining intracellular T-lymphocyte concentration of cyclosporine a precedes acute rejection in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2008, 85(2): 179-184.

[16] CRETTOL S, VENETZ J P, FONTANA M, et al. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients[J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18(4): 307-315.

[17] VANHOVE T, ANNAERT P, KUYPERS D R. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review[J]. Drug Metab Rev, 2016, 48(1): 88-112.

[18] BARBARI A G, MASRI M A, STEPHAN A G, et al. Cyclosporine lymphocyte maximum level: a new alternative for cyclosporine monitoring in kidney transplantation[J]. Exp Clin Transplant, 2005, 3(1): 293-300.

[19] SANQUER S, SCHWARZINGER M, MAURY S, et al. Calcineurin activity as a functional index of immunosuppression after allogeneic stem-cell transplantation[J]. Transplantation, 2004, 77(6): 854-858.

[20] CARUSO R, PERICO N, CATTANEO D, et al. Whole-blood calcineurin activity is not predicted by cyclosporine blood concentration in renal transplant recipients[J]. Clin Chem, 2001, 47(9): 1679-1687.

[21] 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.

[22] PAI S Y, FRUMAN D A, LEONG T, et al. Inhibition of calcineurin phosphatase activity in adult bone marrow transplant patients treated with cyclosporine A[J]. Blood, 1994, 84(11): 3974-3979.

[23] GUADA M, BELOQUI A, KUMAR M N V R, et al. Reformulating Cyclosporine A (CsA): more than just a life cycle management strategy[J]. J Control Release, 2016, 225: 269-282.

[24] BARTEN M J, TARNOK A, GARBADE J, et al. Pharmacodynamics of T-cell function for monitoring immunosuppression[J]. Cell Prolif, 2007, 40(1): 50-63.

[25] SERHAT INALOZ H, OZTURK S, AKCALI C, et al. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation[J]. J Dermatol, 2008, 35(5): 276-282.

[26] ZAHN A, SCHOTT N, HINZ U, et al. Immunomonitoring of nuclear factor of activated T cells-regulated gene expression: the first clinical trial in liver allograft recipients [J]. Liver Transpl, 2011, 17(4): 466-473.

[27] MILLÁN O, RUIZ P, FORTUNA V, et al. Nuclear factor of activated T cells as potential pharmacodynamic biomarker for the risk of acute and subclinical rejection in de novo liver recipients[J]. Liver Int, 2020, 40(4): 931-946.

[28] SOMMERER C, BROCKE J, BRUCKNER T, et al. Improved pulse wave velocity and renal function in individualized calcineurin inhibitor treatment by immunomonitoring: the randomized controlled calcineurin inhibitor-sparing trial[J]. Transplantation, 2018, 102(3): 510-520.

[29] SOMMERER C, GIESE T. Nuclear factor of activated T cells-regulated gene expression as predictive biomarker of personal response to calcineurin inhibitors[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(Suppl 1): S50-S56.

[30] CHRISTIANS U, SEWING K F. Cyclosporin metabolism in transplant patients[J]. Pharmacol Ther, 1993, 57(2/3): 291-345.

[31] WU Q H, KUCA K. Metabolic pathway of cyclosporine A and its correlation with nephrotoxicity[J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(2): 84-90.

[32] HRYNIEWIECKA E, ŻEGARSKA J, ŻOCHOWSKA D, et al. Cyclosporine metabolites' metabolic ratios may be markers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A-based immunosuppression regimens[J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19(3): 255-263.

[33] ZEGARSKA J, HRYNIEWIECKA E, ZOCHOWSKA D, et al. Higher concentrations of cyclosporine metabolites in liver transplant recipients with a history of viral and bacterial infections[J]. Transplant Proc, 2020, 52(8): 2503-2506.

(收稿日期:2022-02-25 修回日期:2022-08-17)

(编辑:邹丽娟)