

克拉霉素对 Caco-2 细胞转运他克莫司的影响及机制研究

温金华, 孙文雄, 程晓华, 曹端文, 余路易, 李蒲(南昌大学第一附属医院临床试验研究中心, 南昌 330006)

摘要: 目的 探讨克拉霉素对 Caco-2 细胞转运他克莫司的影响及机制。方法 用化学发光免疫分析法测定他克莫司药物浓度; 建立 Caco-2 细胞单层模型, 计算表观渗透系数, 比较不同浓度他克莫司在 Caco-2 细胞单层中转运及不同浓度克拉霉素抑制他克莫司的转运。结果 他克莫司浓度为 20, 40 和 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时吸收渗透系数 $P_{\text{appAP-BL}}$ 分别为 $(2.47\pm0.09)\times10^{-6}$, $(3.91\pm0.17)\times10^{-6}$ 和 $(4.49\pm0.16)\times10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$; 分泌渗透系数 $P_{\text{appBL-AP}}$ 分别为 $(6.05\pm0.21)\times10^{-6}$, $(9.86\pm0.70)\times10^{-6}$ 和 $(11.75\pm0.28)\times10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$; 外流比(apparent permeability ratio, PDR)分别为 2.45 $\pm$ 0.03, 2.52 $\pm$ 0.12 和 2.62 $\pm$ 0.11; 加入不同浓度的克拉霉素(15, 30, 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)后, 分泌渗透系数显著降低, 而吸收系数影响不大, PDR 随着克拉霉素浓度增加显著降低。结论 Caco-2 细胞外排转运体可能参与了它克莫司的转运, 克拉霉素合用它克莫司可显著影响他克莫司的吸收。

关键词: 他克莫司; 克拉霉素; Caco-2 细胞; 转运

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)03-0329-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.007

引用本文: 温金华, 孙文雄, 程晓华, 等. 克拉霉素对 Caco-2 细胞转运他克莫司的影响及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 329-333.

Effect of Clarithromycin on Tacrolimus Transport in Caco-2 Cells and Its Mechanism

WEN Jinhua, SUN Wenxiong, CHENG Xiaohua, CAO Duanwen, YU Luyi, LI Pu(Department of GCP, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect and the mechanism of clarithromycin on the transport of tacrolimus in Caco-2 cells. **METHODS** The concentration of tacrolimus was determined by chemiluminescence immunoassay. The single layer model of Caco-2 cells was established, the apparent permeability coefficient was calculated, and to compare the transport of tacrolimus in Caco-2 cell monolayer at different concentrations and the inhibition of tacrolimus transport by clarithromycin at different concentrations. **RESULTS** When tacrolimus concentration was 20, 40 and 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, the absorption coefficient $P_{\text{appAP-BL}}$ was $(2.47\pm0.09)\times10^{-6}$, $(3.91\pm0.17)\times10^{-6}$ and $(4.49\pm0.16)\times10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, respectively, and the secretory coefficient $P_{\text{appBL-AP}}$ was $(6.05\pm0.21)\times10^{-6}$, $(9.86\pm0.70)\times10^{-6}$ and $(11.75\pm0.28)\times10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ respectively; the apparent permeability ratio(PDR) was 2.45 $\pm$ 0.03, 2.52 $\pm$ 0.12 and 2.62 $\pm$ 0.11 respectively. After adding different concentrations of clarithromycin(15, 30, 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), the secretory permeability coefficient decreased significantly, but the absorption coefficient was not affected, and the PDR decreased significantly with the increase of clarithromycin concentration. **CONCLUSION** The extracellular transporters of Caco-2 may be involved in the transport of tacrolimus and the absorption tacrolimus could be apparently affected by combination of clarithromycin.

KEYWORDS: tacrolimus; clarithromycin; Caco-2 cells; transport

他克莫司是日本藤泽研发的含二十三元环状大环内酯结构的新型免疫抑制剂, 临床广泛应用于器官移植和治疗自身免疫系统疾病^[1]。他克莫司口服吸收率低、不完全且不规则, 平均相对生物利用度仅 25%, 并且其治疗窗较窄, 药动力学个体差异大, 在肝移植、肾移植和心脏移植临床研究中变异范围为 4%~89%^[2-3]。术后用药后并发症较多, 如感染、高血压、高血糖等^[4-5], 临床上常需要联合用药, 特别是由于他克莫司对免疫的抑制作

用, 患者移植术后容易引发各种感染, 据统计, 肾移植术后的死亡病例中, 约 70%死于肺部感染^[6-7], 因此, 他克莫司常常需要与一些抗菌药物联合用药。但他克莫司合用抗菌药物后是否影响他克莫司的药动力学及药效学则需引起重视。有研究显示他克莫司与大环内酯类抗菌药物如克拉霉素、红霉素合用后, 他克莫司的药动力学参数如 C_{max} , C_{min} , AUC, $T_{1/2}$ 发生显著性改变^[8-9]。由此可见, 他克莫司与大环内酯类抗菌药物合用后存在药物相互

基金项目: 江西省杰出青年人才资助计划(20192BCBL23018)

作者简介: 温金华, 男, 博士, 硕士 E-mail: wenjh8606@163.com

作用。但是,目前两者药物相互作用的机制尚不明确。深入研究两者的药物相互作用机制可为临床合理用药、降低治疗失败和不良反应的发生率提供有价值的参考依据,也对他克莫司的临床个体化给药及与其他抗菌药物的联合用药有重要的参考作用。

Caco-2 细胞来源于人结肠癌细胞,结构与生化特点类似于人类小肠上皮细胞,具有与小肠上皮细胞相同的细胞极性和紧密连接,可以模仿小肠上皮吸收,是一种研究口服药物吸收特性的细胞模型,该模型是近十几年来国外广泛采用的一种药物肠吸收的体外模型,操作简便、重复性较好,实验条件比较容易控制^[10]。本研究利用建立的 Caco-2 细胞单层模型,探讨克拉霉素对他克莫司于细胞单层模型中的转运影响,探讨克拉霉素与他克莫司间的相互作用机制。

1 仪器与试剂

ARCHITECTi1000 全自动免疫分析仪及 F506 试剂盒(美国雅培);MIKRO 22R 高速离心机(德国 Hettich);EL204 精密分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];YKH-型漩涡混合器(上海精科实业有限公司);Spark 10M 多功能酶标仪(瑞士 TECAN);RE1600 细胞电阻仪(北京金工鸿泰);ECLIPSE Ti-S 倒置相差显微镜(日本 Nikon);Millicell ERS-2 细胞电阻仪(德国 Meck Millipore);3111 型二氧化碳培养箱、细胞培养瓶、细胞培养皿均购自美国 Thermo Fisher Scientific。

Caco-2 细胞(上海中科院细胞库);DMEM 培养基(货号: C11875500BT)、胎牛血清 FBS(货号: 10099141)均购自美国 GIBCO 公司;青霉素钠(货号: 69-57-8)、硫酸链霉素(货号: 3810-74-0)均购自大连美仑生物;胰蛋白酶 Trypsin 0.25% EDTA(美国 Invitrogen 公司,货号: 25200-072);荧光黄(北京化工厂,货号: Z00187)。CCK-8 试剂盒(Abcam 公司,货号: ab211091)。他克莫司原料药[纯度>98%,昌恒(武汉)生物医药有限公司,批号: 104987-17-3],克拉霉素标准品(纯度 99%,中国食品药品检定研究所,批号: 130356-201204)。

2 方法

2.1 Caco-2 细胞培养及形态学观察

Caco-2 细胞的培养条件:含 10% FBS 和 1% 青链霉素的 DMEM 培养基,37℃、5% CO₂、饱

和湿度培养箱中培养。每 48 h 换液 1 次,当细胞达到 80%汇合时(4~5 d),胰酶消化液消化、传代;当细胞均处于对数生长期时,于光镜下观察细胞形态并拍照。

2.2 Caco-2 细胞模型的建立

取正常培养的处于对数期的 Caco-2 细胞,用 0.25% Trypsin 消化,1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,计数板下计数,调整细胞浓度至 2×10⁵ mL⁻¹,取 500 μL 细胞悬液加入到 Transwell 12 孔板上室(AP 侧)中,在下室(BL 侧)加入 1.5 mL 完全培养基,于培养箱内培养,隔天换液,1 周后每天换液,单细胞层于 21 d 左右分化形成待用。此间用倒置显微镜观察细胞形态,细胞紧密连接生长状态良好,采用 Millicell ERS-2 细胞电阻仪测量跨膜电阻值(trans epithelial electrical resistance values, TEER),即将细胞电阻仪的检测电极置于 Transwell 小室内外侧检测电阻值并按公式 $[TEER(\Omega \cdot cm^2) = (\text{测定电阻} - \text{空白小室电阻}) \times \text{Transwell 小室面积}]$ 计算 TEER^[11-12]。采用荧光黄检测细胞模型通透性^[11-12],Caco-2 细胞长达 21 d 后,在 AP 侧和 BL 侧均加预热的 HBSS 清洗 2 次后,在 AP 侧加入荧光黄 0.5 mL,BL 侧加入 1.5 mL HBSS,于 37℃、5% CO₂ 饱和湿度培养箱中培养 1 h,在 BL 池取样 100 μL,酶标仪检测荧光强度,计算荧光黄在 BL 侧转运液的浓度及(表观渗透系数) P_{app} 。当 P_{app} 小于通透性试验规定的 5×10⁻⁷ cm·s⁻¹ 时即达到完整的细胞单层。

2.3 细胞毒性测定

待 Caco-2 细胞融合 90%左右吸弃培养基,PBS 轻洗 1 次,加入 1 mL 胰蛋白酶消化 1 min,再加入正常培养基终止消化,轻轻吹打使细胞全部脱落,1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,弃上清,加入正常培养基吹打混匀,计数细胞浓度至 2×10⁵ mL⁻¹,取 100 μL 加入 96 孔板。然后放入培养箱中培养过夜。吸尽板中所有液体,加入 100 μL 预先配置的药物,他克莫司浓度为 10~160 μg·mL⁻¹,克拉霉素浓度为 10~120 μg·mL⁻¹,每种浓度重复 3 份,药物处理 24 h 后,每孔加入 10%的 CCK8 检测液 400 μL,37℃避光反应 1 h,450 nm、650 nm 处读取各孔 OD 值,最终 OD 值为 450~650 nm。实验结果按下式计算:细胞存活率(%)=实验组(OD₄₅₀-OD₆₅₀)/对照组(OD₄₅₀-OD₆₅₀)×100%。具体操作过程根据 CCK-8 试剂盒说明书。

2.4 他克莫司的细胞转运试验及克拉霉素抑制转运试验

取已培养 21 d 且已完成模型验证的细胞, 吸尽 Transwell 中上、下室的培养基, 加入 37 °C 预热的 HBSS 清洗 3 次, 然后加入 37 °C 预热的 HBSS 于上室 0.5 mL、下室 1.5 mL, 在培养箱中孵育 30 min, 取出吸尽 HBSS, 加入药物(他克莫司 80, 40, 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 或同时加入克拉霉素 60, 30, 15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 若 AP 侧到 BL 侧的转运, AP 侧加入 0.5 mL 的药物, BL 侧加入 1.5 mL 37 °C 预热的 HBSS, 若为 BL 侧到 AP 侧的转运, AP 侧加 0.5 mL 37 °C 预热的 HBSS, BL 侧加入 1.5 mL 的药物, 于 37 °C、50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的恒温摇床上孵育, 在 30, 60, 90, 120 min 取样 200 μL 于 2 mL EP 管中; AP 侧到 BL 侧, 在 BL 侧取样 200 μL , 取样之后加入 37 °C 预热的 HBSS 200 μL 于 BL 侧补足体积, BL 侧到 AP 侧, 在 AP 侧取样 200 μL , 取样之后加入 37 °C 预热的 HBSS 200 μL 于 AP 侧补足体积。试验平行做 3 份。

2.5 数据分析^[8-9]

分泌渗透系数即为 $P_{\text{appBL-AP}}$, BL 侧到 AP 侧; 吸收渗透系数即 $P_{\text{appAP-BL}}$, AP 侧到 BL 侧。 $P_{\text{app}}=(dQ/dt)/SC$, 其中, dQ/dt 为接受侧药物的速率, Q 是药物累积转运量, 是药物在接受侧的总量, C 为药物初始浓度, S 为聚碳酸酯膜的表面积 (1.12 cm^2)。 P_{app} 越大, 通透率越高。外流比(apparent permeability ratio, PDR)= $P_{\text{appBL-AP}}/P_{\text{appAP-BL}}$, 其中 $\text{PDR}>1.5$, 认为存在明显的外排现象。每组实验重复 3 次, 取平均值。采用方差分析(ANOVA)对数据之间的差异进行比较, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 细胞模型构建

Caco-2 细胞在培养瓶中呈膜状贴壁生长, 细胞接种于 Transwell 板 21 d 时, TEER 值检测结果显示其电阻 $>400\ \Omega$, 荧光黄通透试验显示, P_{app} 为 $2.68\times 10^{-7}\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ 表明形成了致密的细胞单层, 见图 1, Caco-2 细胞单层具有良好的致密性。

3.2 细胞毒性测定

MTT 检测试验结果显示, 他克莫司浓度为 10~160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 克拉霉素浓度为 10~120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 Caco-2 细胞存活率 $>80\%$, 对 Caco-2 细胞无明显

不良反应, 见图 2~3。因此本实验中采用他克莫司 20, 40, 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 克拉霉素 15, 30, 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的浓度进行研究。

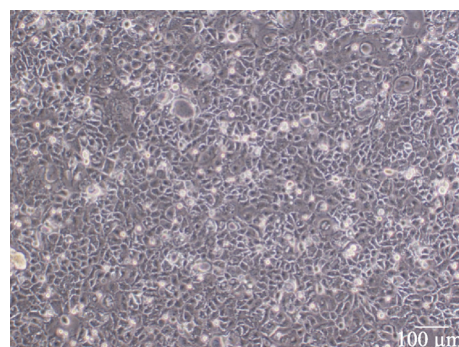


图 1 Caco-2 细胞单层膜结构生长形态(10 $\times$)

Fig. 1 Morphology of Caco-2 cell monolayer(10 $\times$)

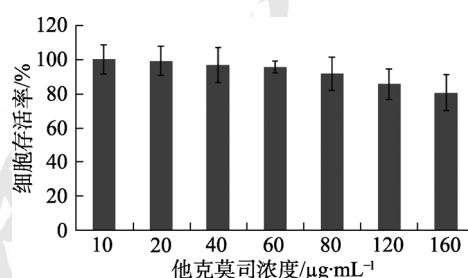


图 2 他克莫司浓度对 Caco-2 细胞的存活率影响

Fig. 2 Effect of tacrolimus survival rate of Caco-2 cells

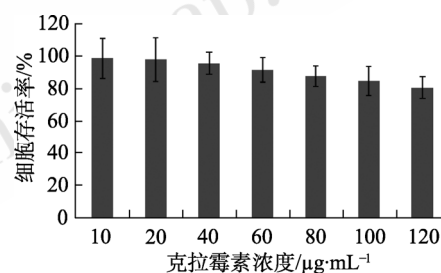


图 3 克拉霉素浓度对 Caco-2 细胞的存活率影响

Fig. 3 Effect of clarithromycin on survival rate of Caco-2 cells

3.3 不同浓度他克莫司的双向转运

本实验研究了他克莫司系列浓度(20, 40, 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)在 Caco-2 细胞单层模型中的转运量。吸收渗透系数、分泌渗透系数以及 PDR 结果见表 1。

结果显示, 未加入克拉霉素(0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)时, 他克莫司吸收渗透系数较小, 该研究结果说明他克莫司的肠道吸收较差, 生物利用度低。虽然随着浓度的增加, 他克莫司的吸收渗透系数亦升高, 但他克莫司分泌渗透系数升高的程度高于吸收渗透系数, 且 $\text{PDR}>2$ 提示他克莫司的跨膜转运可存在转运蛋白的外排机制, 从而导致他克莫司

于肠道膜上吸收少而生物利用度低。

3.4 克拉霉素对他克莫司转运量的影响

与未加入克拉霉素的他克莫司转运相比较,加入不同浓度的克拉霉素(15, 30, 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)后,他克莫司从 BL 到 AP 侧的跨膜转运量与配伍前相比均明显增加,即分泌渗透系数显著降低($P<0.05$),而吸收渗透系数没有明显变化, PDR 明显减少,结果见表 1。说明外排转运体参与了他克莫司的转运,且克拉霉素对他克莫司转运有显著影响。

表 1 不同浓度克拉霉素对他克莫司通过 Caco-2 细胞的渗透系数影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab. 1 Effect of different concentrations of clarithromycin on tacrolimus permeability through Caco-2 cells($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		吸收渗透 系数/ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	分泌渗透 系数/ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$	PDR
克拉霉素	他克莫司			
0	20	2.47 $\pm$ 0.09	6.05 $\pm$ 0.21	2.45 $\pm$ 0.03
	40	3.91 $\pm$ 0.17	9.86 $\pm$ 0.70	2.52 $\pm$ 0.12
	80	4.49 $\pm$ 0.16	11.75 $\pm$ 0.28	2.62 $\pm$ 0.11
15	20	2.40 $\pm$ 0.07	4.16 $\pm$ 0.10 ¹⁾	1.73 $\pm$ 0.06 ¹⁾
	40	3.90 $\pm$ 0.13	7.42 $\pm$ 0.27 ¹⁾	1.90 $\pm$ 0.13 ¹⁾
	80	4.85 $\pm$ 0.14	9.76 $\pm$ 0.65 ¹⁾	2.02 $\pm$ 0.17 ¹⁾
30	20	2.29 $\pm$ 0.21	3.19 $\pm$ 0.16 ¹⁾	1.41 $\pm$ 0.17 ¹⁾
	40	3.79 $\pm$ 0.17	6.24 $\pm$ 0.27 ¹⁾	1.65 $\pm$ 0.14 ¹⁾
	80	4.74 $\pm$ 0.12	8.58 $\pm$ 0.47 ¹⁾	1.81 $\pm$ 0.06 ¹⁾
60	20	2.57 $\pm$ 0.33	2.88 $\pm$ 0.25 ¹⁾	1.13 $\pm$ 0.15 ¹⁾
	40	3.82 $\pm$ 0.14	5.25 $\pm$ 0.25 ¹⁾	1.38 $\pm$ 0.10 ¹⁾
	80	4.70 $\pm$ 0.14	7.37 $\pm$ 0.27 ¹⁾	1.57 $\pm$ 0.09 ¹⁾

注:与未加入克拉霉素(0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的他克莫司转运相比较, $P<0.05$ 。

Note: Compared with tacrolimus transport without clarithromycin (0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), ¹⁾ $P<0.05$.

4 讨论

现代药动学研究表明,药物代谢酶与转运蛋白均是药物在体内处置的关键环节,其在药物吸收、组织分布、代谢及消除中起重要作用^[13-14]。药物对代谢酶及转运蛋白的竞争或抑制,是导致药物之间相互作用乃至不良反应发生的重要原因之一。他克莫司与大环内酯类抗菌药物间相互作用是否与代谢酶及药物转运蛋白有关,值得探索。研究显示他克莫司主要在肝脏和小肠被 CYP3A 亚家族酶系(CYP3A4/5)代谢为 13-氧代-脱甲基他克莫司,同时他克莫司被多药耐药基因 1 编码的外排泵 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)外排到肠腔。因此,他克莫司是药物转运体 P-gp、CYP3A4 及

CYP3A5 底物^[15-16]。大环内酯类抗菌药物红霉素和克拉霉素,酮内酯类抗菌药物泰利霉素均是 CYP3A4 的底物,亦是 CYP3A4 的强抑制剂,并且克拉霉素是 CYP3A5 的代谢底物,亦是 P-gp 的抑制剂^[17]。P-gp 是一种质膜糖蛋白,是多药耐药基因 *mdr1* 的产物,存在 Caco-2 细胞中,其功能是将药物由 BL 侧药物逆向转运至 AP 侧,使药物的吸收降低^[10]。因此,大环内酯类与他克莫司合用极有可能产生药物相互作用,本研究通过建立 Caco-2 单层细胞模型,探讨克拉霉素对他克莫司的转运影响,结果显示随着克拉霉素浓度增高,其可以显著影响他克莫司在 Caco-2 细胞中转运。不同浓度他克莫司分泌渗透系数大于其吸收渗透系数,且 PDR>2,提示他克莫司的跨膜转运存在转运蛋白外排机制。外排转运体参与他克莫司的转运,且克拉霉素对他克莫司转运有影响,克拉霉素通过抑制 P-gp 介导他克莫司的外排而增加其肠道吸收。同时,克拉霉素是否影响他克莫司的代谢还需要进一步的探索。

REFERENCES

- [1] HENDIJANI F, AZARPIRA N, KAVIANI M. Effect of CYP3A5*1 expression on tacrolimus required dose for transplant pediatrics: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Transplant*, 2018: e13248. Doi:10.1111/petr.13248.
- [2] CHEN L, PRASAD G V R. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: Influence on tacrolimus treatment[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2018, 11: 23-33.
- [3] XU J W, HUANG P F, HAN W D, et al. Study on correlation of CYP3A5*3 gene polymorphisms with tacrolimus blood drug level and clinical efficacy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(18): 2236-2240.
- [4] ZHU L, SONG H T, WANG Q H, et al. Relationship between CYP3A5*3 gene polymorphism and blood concentration of tacrolimus in renal transplant patients[J]. *Chin J Clin Pharm(中国临床药学杂志)*, 2012, 21(4): 201-204.
- [5] PAN Y H, LIU J E, LI Z H, et al. Effects of tacrolimus on serum creatinine levels in heart transplantation recipients in postoperative early stage[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2021, 31(5): 388-391.
- [6] WANG Z H, LIU L. Advance in study on interactions of tacrolimus with other drugs[J]. *Chin Gen Pract(中国全科医学)*, 2010, 13(4): 430-434.
- [7] LIU Y L, ZHAO W, WANG J, et al. Clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome and its influence on T lymphocyte subsets[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(9): 1084-1088.

- [8] WANG Y L, ZHU M, SHE D Y. Pharmaceutical care on patients with pulmonary infection after renal transplantation[J]. Chin J Drug Appl Monit(中国药物应用与监测), 2011, 8(2): 97-100.
- [9] KUNICKI P K, SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK M. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and clarithromycin in a heart transplant patient[J]. Ther Drug Monit, 2005, 27(1): 107-108.
- [10] CHEN J L, ZHANG Y L, DONG Y, et al. Mechanism of absorption and efflux of berberine in Caco-2 cell monolayer[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2014, 36(4): 719-723.
- [11] LYU X J, CAO Y D, HE K Y. Establishment and validation of caco-2 cell *in vitro* absorption model[J]. Her Med(医药导报), 2018, 37(11): 1311-1315.
- [12] 杨芳芳, 王泽, 李昌洪, 等. 石菖蒲挥发油对柴胡皂苷在 Caco-2 细胞模型中吸收转运的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018(2): 152-154.
- [13] MORENO M, LATORRE A, MANZANARES C, et al. Clinical management of tacrolimus drug interactions in renal transplant patients[J]. Transplant Proc, 1999, 31(6): 2252-2253.
- [14] LIU C X, YI X L, SI D Y, et al. Herb-drug interactions involving drug metabolizing enzymes and transporters[J]. Curr Drug Metab, 2011, 12(9): 835-849.
- [15] DALY A K. Using genome-wide association studies to identify genes important in serious adverse drug reactions[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2012(52): 21-35.
- [16] CAPRON A, MOURAD M, DE MEYER M, et al. CYP3A5 and ABCB₁ polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(5): 703-714.
- [17] LÓPEZ-MONTENEGRO SORIA M A, KANTER BERGA J, BELTRÁN CATALÁN S, et al. Genetic polymorphisms and individualized tacrolimus dosing[J]. Transplant Proc, 2010, 42(8): 3031-3033.
- 收稿日期: 2021-05-14
(本文责编: 陈怡心)