

# 乙肝病毒相关肝移植术后他克莫司联合替诺福韦致1例急性肾损伤的药学服务

郝 朵<sup>1</sup>, 刘俊保<sup>1</sup>, 吴云强<sup>2</sup>, 谭 彦<sup>3</sup>, 彭苗苗<sup>4</sup>

1. 鄂尔多斯市中心医院药剂科 (内蒙古鄂尔多斯 017000)
2. 常州市第一人民医院药学部 (江苏常州 213000)
3. 湘西土家族苗族自治州人民医院药剂科 (湖南吉首 416000)
4. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 (南京 210008)

**【摘要】** 临床药师对 1 例乙肝病毒感染患者肝移植术后长期服用他克莫司和富马酸替诺福韦二吡呋酯引起药物性肾损伤的关联性进行分析评价, 并结合相关指南和文献报道, 建议医师将患者用药更换为西罗莫司和富马酸丙酚替诺福韦, 同时给予患者用药教育和监护。患者经过相关治疗后肾功能逐渐恢复正常, 疾病控制平稳出院。临床药师运用专业知识对药源性疾病患者提供用药建议并开展药学服务, 有助于提高患者长期用药的安全性和有效性。

**【关键词】** 急性肾损伤; 他克莫司; 替诺福韦; 临床药师; 药学服务

Pharmaceutical care for a patient with acute kidney injury caused by tacrolimus combined with tenofovir after hepatitis B virus related liver transplantation

Duo HAO<sup>1</sup>, Jun-Bao LIU<sup>1</sup>, Yun-Qiang WU<sup>2</sup>, Yan TAN<sup>3</sup>, Miao-Miao PENG<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia Autonomous Region, China
2. Department of Pharmacy, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China
3. Department of Pharmacy, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Jishou 416000, Hunan Province, China
4. Department of Pharmacy, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Miao-Miao PENG, Email: pengmiaomiao1984@126.com

**【Abstract】** The clinical pharmacist systematically analyzed the correlation between drug-induced renal injury caused by long-term administration of tacrolimus and tenofovir dipivoxil fumarate in a patient with hepatitis B virus infection after liver transplantation. In combination with relevant guidelines and literature reports, the clinical pharmacist suggested that doctors replace the patient's medication with sirolimus and tenofovir alafenamide fumarate, and give the patient medication education and supervision. After relevant treatment, the patient's

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303012

基金项目: 鄂尔多斯市医学重点学科建设项目 (鄂卫健发 [2020]230 号)

通信作者: 彭苗苗, 硕士, 主管药师, Email: pengmiaomiao1984@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

renal function gradually returned to normal, and the disease was controlled and discharged smoothly. Clinical pharmacists use their professional knowledge to provide medication advice to patients with drug-induced diseases and carry out pharmaceutical services, which will help improve the safety and effectiveness of long-term medication for patients.

**【Keywords】** Acute kidney injury; Tacrolimus; Tenofovir; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

肝移植是迄今治疗终末期肝衰竭最理想的手段,大部分移植患者需要长期甚至终身服用免疫抑制药,如钙调磷酸酶抑制药(calcineurin inhibitor, CNI)环孢素、他克莫司等。据中国肝移植注册系统2015年数据统计,肝移植受者中病毒性肝炎居多,占74.79%,其中乙型肝炎病毒(HBV)相关肝病占71.25%。HBV感染肝移植术后应长期采用替诺福韦酯(TDF)等高耐药屏障核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]预防HBV再感染,如不加以干预,再感染率超过90%<sup>[1]</sup>。因此HBV感染肝移植术后长期使用免疫抑制药和NAs对于提高患者和移植物存活率至关重要,但长期用药可能发生药品不良反应(adverse drug reaction, ADR),如药物相关肾毒性等。当患者发生ADR时,临床药师要发挥药学专长,协助医师进行分析判断,并权衡利弊,提出药学建议。本文报道1例HBV相关肝移植术后患者使用免疫抑制药联合抗HBV药物引起急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的病例,为临床药师参与药源性疾病的药物识别和开展药学服务提供参考。

## 1 临床资料

### 1.1 病例资料

患者,男,41岁,身高171 cm,体重62 kg;主因“发热伴皮肤巩膜黄染3天”于2022年5月16日入院。患者3 d前无诱因出现发热(最高体温40.2℃)伴寒战,皮肤巩膜黄染,既往年幼时乙肝病史(乙肝大三阳),先后服用抗病毒药拉米夫定(LAM)和阿德福韦(ADV)。2019年1月28日行HBV相关肝移植术,术后服用他克莫司胶囊(长期用药)、吗替麦考酚酯分散片(MMF,术后用药1个月后停用)抗排斥;富马酸丙酚替诺福韦片(TAF)抗HBV;双环醇片、丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片、牛磺熊去氧胆酸胶囊保肝治疗;间断注射乙肝免疫

球蛋白抗病毒。2019年12月将TAF更换为富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF),2021年5月加用水飞蓟素胶囊,2021年12月18日因梗阻性黄疸行胆总管支架植入术。家族及个人史:母亲为HBV携带者,家族其他成员无类似疾病;无吸烟饮酒史,无药物食物过敏史等。

入院体检:T 36.5℃,P 100次/min,R 18次/min,BP 125/74 mmHg;神志清楚,无贫血貌,皮肤、巩膜轻度黄染,腹部见陈旧性手术疤痕,其余未见异常。血常规:WBC  $11.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 87.5%;生化指标:ALT  $93 U \cdot L^{-1}$ ,AST  $238 U \cdot L^{-1}$ ,总胆红素(TBil)  $102.3 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,肌酐(SCr)  $365 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,估算肾小球滤过率[eGFR(MDRD)]  $17.0 mL \cdot (min \cdot 1.73 m^2)^{-1}$ ,24 h尿量400 mL。尿常规无异常。传染病检测:抗乙肝病毒表面抗体  $5.31 mIU \cdot mL^{-1} (<5.0)$ ,抗乙肝病毒核心抗体87.75C.O.I ( $<1.00$ ),其余均为阴性。胸部+全腹部CT示:①右肺上叶局限性肺气肿;②肝移植术后+胆总管支架植入术后观,肝内胆管少量积气,肝右叶胆管轻度扩张;③脾大,胰体部低密度灶。入院诊断:①梗阻性黄疸(胆管支架植入术);②肝移植状态(术后);③急性胆管炎;④肾功能不全;⑤慢性乙型病毒性肝炎。

### 1.2 主要治疗经过

患者入院后加用MMF联合他克莫司抗排斥,同时给予头孢唑肟钠、甲硝唑抗感染,多烯磷脂酰胆碱、异甘草酸镁保肝,复方 $\alpha$ -酮酸片保护肾功能等对症治疗。患者既往肾功能正常,医师请临床药师协助排查患者AKI的药物因素。临床药师考虑他克莫司和TDF导致肾损伤的可能性大,提出药学建议:检测他克莫司血药浓度,暂停患者自行口服的TDF;医师采纳。

入院第2日,SCr  $641.6 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,尿量350 mL,给予血液滤过治疗,同时经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)检查,胆总管上段约3.0 cm

狭窄并置入鼻胆引流管引流胆汁。肌酸激酶  $78 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肌酸激酶同工酶  $11 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，高敏肌钙蛋白  $0.034 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；指标无异常。他克莫司血药浓度为  $2.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，未超量（ $> 12$ 个月肝移植术后目标浓度： $3\sim 7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1[21]}$ ）。患者肾损伤进展，临床药师建议更换 TDF 为肾功能影响小的 TAF，医师采纳。给予 TAF 25 mg，qd。

入院第4日，SCr  $733 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，eGFR(MDRD)  $7.6 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}$ ，尿量 310 mL，患者肾损伤持续进展，再次行血液滤过治疗。入院第5日复查 SCr  $597 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者肾功能差，持续少尿，临床药师查阅文献发现，他克莫司在常规剂量及正常血药浓度内，如患者肝功能异常，也会引起肾损伤。因此建议更换他克莫司为无肾

毒性的西罗莫司片 1 mg，qd，医师采纳。

入院第6日复查 SCr  $763.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，再次血液滤过治疗。入院第8日复查 SCr  $632.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；入院第10日复查 SCr  $354 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；之后监测 SCr 值持续降低，eGFR 逐渐升高，至入院第16日，SCr  $97 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，eGFR(MDRD)  $78.6 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}$ ，肾功能逐渐恢复正常，超敏乙肝病毒 DNA  $< 20 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，抗乙肝病毒治疗效果较好。入院第23日，患者 SCr  $61.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，肾功能恢复正常。入院第25日患者出院，1周后临床药师回访，患者复查各项指标恢复正常。

患者住院期间主要肾功能指标与尿量变化情况见表1，治疗期间药物使用及调整情况见表2。

表1 患者住院期间肾功能检验值及尿量变化

Table 1. Changes of renal function and urine volume during hospitalization

时间	尿素 ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	肌酐 ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	eGFR (MDRD) $\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}$	尿量 (mL)
5月16日 (d1) 11:15	21.4	365	17.0	400
5月16日 (d1) 20:33	25.35	501.7	/	
5月17日 (d2)	29.9	641.6	/	350
5月18日 (d3)	27.2	635.3	/	270
5月19日 (d4)	33.2	733	7.6	310
5月20日 (d5)	24.1	597	/	650
5月21日 (d6)	29.98	763	/	750
5月23日 (d8)	25.72	632.6	/	1250
5月25日 (d10)	17.3	354	17.7	1200
5月26日 (d11)	9.99	218.8	/	1250
5月28日 (d13)	14.4	223	30.1	2050
5月29日 (d14)	11.47	139	/	1950
5月31日 (d16)	6.7	97	78.6	1900
6月7日 (d23)	2.3	61.6	/	1550

表2 患者治疗期间主要药物使用与调整情况

Table 2. The use and adjustment of main drugs during treatment

药品名称	用法用量	用药时间
他克莫司胶囊	0.5 mg, po, bid	5月16日~19日
吗替麦考酚酯分散片 (MMF)	0.25 g, po, bid	5月16日~6月9日
富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (TDF)	300 mg, po, qd (自服)	5月6日
富马酸丙酚替诺福韦片 (TAF)	25 mg, po, qd	5月17日~6月9日
西罗莫司片	1 mg, po, qd	5月20日~6月9日

## 2 讨论

### 2.1 临床药师协助医师对药物相关性肾损伤分析判断

患者入院当日 SCr 即由  $365 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  升至  $501.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 符合 KDIGO 指南诊断 AKI 标准: 48 h 内 SCr 升高值  $\geq 26.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 7 d 内 SCr 上升至  $\geq 1.5$  倍基线值<sup>[3]</sup>。AKI 病因主要包括: (1) 肾前性: 严重腹泻呕吐、大出血等因素引起肾脏血流灌注不足, 或心脏病、肺动脉高压、肺栓塞疾病引起心排出量减少及药物引起肾动脉收缩或肾血流自主调节反应受损等; (2) 肾性: 以肾缺血和肾毒性药物或毒素导致的急性肾小管坏死最为常见, 其他还包括急性间质性肾炎、肾小球疾病等; (3) 肾后性: 结石、肿瘤等引起尿路梗阻<sup>[4]</sup>。临床药师详细问诊患者既往每 1.5~2.5 个月复查一次肾功能: SCr 维持在  $42\sim 70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , eGFR  $118\sim 140 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}$ 。2022 年 2 月 22 日入院前一次检测: SCr  $42.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , eGFR  $137.33 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}$ , 指标均正常, 反映患者既往肾功能较好, 无肾脏基础疾病。入院前也未发生严重腹泻呕吐等症状, 血流动力学稳定, 心肌酶指标无异常, 结合胸腹 CT 结果, 提示无相关心肺疾病以及尿路结石或肿瘤等引起梗阻病因, 遂排除此类疾病因素, 考虑患者的 AKI 由药物引起。

药物肾毒性是引起 AKI 常见病因, 占社区和医院获得性事件的 20%~54%<sup>[5-6]</sup>。肾损伤也是肝移植患者术后常见的并发症之一, 其中部分与长期使用肾毒性药物有关<sup>[7]</sup>。本例患者肝移植术后 3 年多, 非围术期相关肾损伤。患者近 1~3 年一直服用他克莫司胶囊、TDF、双环醇片、丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片、牛磺熊去氧胆酸胶囊和水飞蓟素胶囊, 并间断注射乙肝免疫球蛋白联合抗病毒, 每 1.5~2.5 个月复查他克莫司血药浓度, 均平稳维持在  $3.4\sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 达到  $3\sim 7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  的目标浓度<sup>[2]</sup>。查阅药品说明书以及相关文献, 丁二磺酸腺苷蛋氨酸、牛磺熊去氧胆酸、水飞蓟素和乙肝免疫球蛋白无肾损伤相关记载及文献报道, 双环醇偶有一过性 SCr 升高, 但可自行恢复正常, 患者服用双环醇已 3 年多, 本次 SCr 进行性显著升高与该药相关性小; 他克莫司肾损伤较为常见, TDF 罕见肾损伤。患者本次检测他克莫

司血药浓度为  $2.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 考虑他克莫司既往用药在目标浓度范围内暂不调整, 建议更换 TDF 为 TAF, 但患者之后 4 d 肾损伤持续进展。据文献报道, 肝功能异常患者即使他克莫司为常规剂量并在正常血药浓度内, 也可导致肾损伤, 主要因为药物代谢减少而在体内蓄积引起<sup>[8]</sup>。本例患者存在梗阻性黄疸, 入院时肝功能异常, 虽他克莫司在正常浓度范围内, 但不排除其蓄积引起 AKI, 因此考虑患者 AKI 与长期使用他克莫司和 TDF 相关。在对 he 克莫司与 TDF 进行药物调整结合血液滤过治疗后, 患者于入院第 10 日肾功能好转, 入院第 23 日肾功能恢复正常。根据 Naranjo's 评估量表评分 7 分, 为很可能相关 ADR, 见表 3。

### 2.2 免疫抑制药更换评估及推荐

他克莫司主要通过抑制胞浆内磷酸酶神经钙蛋白的活性, 阻断免疫活性细胞的白细胞介素 2 (IL-2) 效应环节, 干扰淋巴细胞活化, 从而发挥免疫抑制作用, 是器官移植术后临床一线抗排斥反应药<sup>[1,9]</sup>, 长期应用 CNI 导致肾损伤的原因主要是引起可逆性肾血管收缩以及快速出现的肾小管间质纤维化, 导致肾小球滤过率下降 15%~25%, 这种肾功能损伤可逐渐发展为不可逆<sup>[10]</sup>。此类患者应撤除或使用最小剂量 CNI 维持, 加用 MMF 等其他免疫抑制药以减少 CNI 对肾功能的影响。如果肾功能损伤继续进展, 推荐将 CNI 转换为西罗莫司<sup>[1]</sup>。本例患者使用小剂量他克莫司联合 MMF 后肾损伤持续进展, 遂将他克莫司更换为西罗莫司。

西罗莫司是雷帕霉素靶蛋白抑制剂, 由肠壁和肝脏中的 CYP3A4 同工酶代谢, 大部分 (91%) 经粪便排泄, 仅少量 (2.2%) 经尿液排泄<sup>[11]</sup>, 因此合并肾功能不全的器官移植患者无需调整剂量, 此类患者应用效果较好<sup>[1,12-13]</sup>。Geissler 等<sup>[14]</sup>对 525 例肝移植术后由 CNI 转换为西罗莫司患者开展为期 5 年的前瞻性随机 III 期临床试验表明, 后者人群肾损伤发生率低于前者用药组, 提示西罗莫司可改善患者肾功能。鞠卫强等<sup>[10]</sup>对 11 例肝移植术后 CNI 相关肾损伤患者转化为西罗莫司治疗肾功能改善研究显示, 多数患者转化治疗 1 个月后肾功能即有不同程度的好转, 3 个月后均有显著性改善, 随访 6~23 个月未出现肾功能的恶化且疗效稳定。本例患者出现肾损伤时积极给予血液滤过及更换抗病毒药物处理后, 肾功能仍

表3 他克莫司联合富马酸替诺福韦二吡啶酯引起患者急性肾损伤的Naranjo's评估结果

Table 3. Naranjo's probability scale for assessing tacrolimus and tenofovir disoproxil fumarate-associated acute kidney injury

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
1.该ADR先前是否有结论性报告?	+1			他克莫司、富马酸替诺福韦二吡啶酯说明书有记载肾损伤ADR
2.该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?	+2			该反应是在使用药物后发生
3.该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1			该反应在更换药物对症处理后5天得到明显缓解
4.该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?			0	更换药物后未再使用可疑药物
5.是否存在其它原因能单独引起该ADR?		+2		无其他原因单独引起该ADR
6.该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?			0	未使用安慰剂
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?		0		他克莫司血药浓度未达到毒性浓度
8.该ADR是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?			0	直接更换药物, 未减量
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?		0		用药期间无类似反应
10.是否存在任何客观证据证实该反应?	+1			患者肾功能检测可视作为该反应的客观证据
总分值				7分

持续恶化, 综合考虑建议将他克莫司更换为西罗莫司, 医师采纳。

### 2.3 抗病毒药物更换评估及推荐

抗病毒药物 TDF、LAM、ADV 和恩替卡韦 (ETV) 等均属于 NAs, 这些药物多以原型经肾脏排泄, 故导致的 ADR 多以肾损伤为主<sup>[15]</sup>。NAs 的肾损伤常呈剂量和时间依赖性增加, 目前研究以损伤肾小球和肾小管上皮细胞及转运蛋白功能障碍相关。TAF 是 TDF 前体修饰剂, 也属于 NAs, 但 TAF 主要经肠道排泄, 仅 1% 肾脏排泄, 对肾功能影响小。目前对于慢性肾脏病、肾功能不全或接受肾脏替代治疗的患者, 推荐 TAF 作为一线抗 HBV 治疗药物<sup>[16]</sup>。目前上市的 NAs 中, 包括 TDF 多数药物均需要在肌酐清除率 (Ccr) < 50 mL · min<sup>-1</sup> 的患者中调整剂量, 而 TAF 对于 Ccr ≥ 15 mL · min<sup>-1</sup>, 或 Ccr < 15 mL · min<sup>-1</sup> 且接受血液透析患者无需调整剂量。作为强抗病毒低耐药性药物, TAF 肾损伤概率亦较低。为期 96 周慢性乙肝患者随机双盲研究显示, TAF 治疗后估算的 eGFR 水平下降程度明显低于 TDF 组 [-1.2 mL · min<sup>-1</sup> vs. -4.8 mL · min<sup>-1</sup>, P < 0.001]<sup>[17]</sup>。Sripongpun 等<sup>[18]</sup>对 11 例肝移植患者从 TDF (其中 2 例联合 ETV) 转换为 TAF 单药治疗 48 周后,

患者整体 eGFR 升高, 73% 的患者肾功能较前改善。Kaneko 等<sup>[19]</sup>将 TDF 治疗期间 eGFR 下降明显的患者转换为 TAF 治疗后, eGFR 显著改善, 且尿 β2 微球蛋白 / 肌酐值在第 12 和 24 周均明显降低。Rashidi-Alavijeh 等<sup>[20]</sup>为期 2 年包括 29 例多数因 HBV 接受肝移植患者由其他 NAs 转换为 TAF 的有效性和安全性研究表明, TAF 能有效抑制 HBV 并保护肾功能, 4 例患者因 TAF 引起头痛、疲劳、恶心呕吐症状停药, 多发生于用药 4 周后。但与 TDF 相比, TAF 不良反应少, 临床应用安全性更高<sup>[21]</sup>。因此, 临床药师建议医师将 TDF 更换为 TAF, 医师采纳。

### 2.4 患者用药教育

患者首次使用西罗莫司, 该药治疗窗窄, ADR 较多, 个体差异大, 目前研究推荐监测血药浓度确保有效性和安全性<sup>[1,14]</sup>, 因此临床药师教育患者定期监测该药血药浓度: 目标范围为 4~10 ng · mL<sup>-1</sup>, 第 1 个月内每周复查 1 次, 第 2 个月内每 2 周复查 1 次, 获得稳定的血药浓度后, 可每 1~3 个月复查 1 次<sup>[11]</sup>, 另外长期用药可能会引起高血脂、骨髓抑制及蛋白尿等 ADR<sup>[22]</sup>, 应同时监测血脂、血常规以及尿蛋白等指标, 适当加强锻炼并调整饮食; 对于患者服用 TAF, 药师教

育长期用药需关注是否有难以耐受的胃肠道及神经系统反应,并对可能出现的用药错误进行提醒,如出现漏服, < 18 h 补服 1 剂后按正常时间服药,若 > 18 h, 不需补服,按下下次正常时间服药即可; AKI 是慢性肾脏病发生和进展的一个重要危险因素<sup>[5]</sup>,而肾病、感染和长期使用西罗莫司等药物与肝移植后糖尿病、高血压、高脂血症等代谢病密切相关,严重影响远期生活质量,因此药师教育患者仍需定期监测肝肾功能、血糖、血压等,出现异常症状或实验室检查指标时及时就诊评估。

## 2.5 小结

肝移植后肾损伤并不罕见,部分与长期应用肾毒性药物相关,如一些 NAs 和 CNI 等,极大影响患者生命质量和长期存活<sup>[7]</sup>。而肝移植术后患者往往需要长期甚至终身服用免疫抑制剂,对于 HBV 感染肝移植患者须长期服用 NAs 预防 HBV 再感染。因此,此类患者在保证用药有效性的同时,也需对长期用药的安全性保持警惕,对治疗中发生的不良事件临床药师积极协助医师进行药物相关性分析判断并给予用药建议尤为重要,同时应对患者进行用药指导教育,提高患者对用药可能出现的 ADR 的认识并进行自我监测,避免或降低 ADR 以及用药错误的发生等,提高患者长期用药的安全性。

## 参考文献

- 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范(2019版)[J]. 器官移植, 2021, 12(1): 8-28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002.
- 陈文倩, 张雷, 张弋, 等. 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(12): 1409-1424. [Chen WQ, Zhang L, Zhang Y, et al. Expert consensus on individual treatment of tacrolimus in solid organ transplantation[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2021, 21(12): 1409-1424.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124. 2021.12.001.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.
- 葛均波, 徐永健, 王辰, 主编. 内科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 511-517.
- Huang WC, Wang MT, Lai TS, et al. Nephrotoxins and acute kidney injury-The consensus of the Taiwan acute kidney injury Task Force[J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121(5): 886-895. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.12.007.
- lavecchia L, Cereza García G, Sabaté Gallego M, et al. Drug-related acute renal failure in hospitalised patients[J]. Nefrologia, 2015, 35(6): 523-532. DOI: 10.1016/j.nefro. 2015.09.007.
- Lee J, Park JY, Yang SJ, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir with hepatitis B immunoglobulin in liver transplant patients[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(8): 818-825. DOI: 10.1111/jvh.13291.
- 苗芸, 于立新, 邓文锋, 等. 肾移植术后常规免疫抑制方案下发生他克莫司肾毒性的影响因素[J]. 中华器官移植杂志, 2011, (9): 523-526. [Miao Y, Yu LX, Deng WF, et al. Risk factors for standard Tac-related nephrotoxicity in renaltransplant recipients[J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2011(9): 523-526.] DOI: 10.3760/cma.j.issnL0254-1785.2011.09.004.
- 汤汝佳, 郭晓东, 熊璐. 肝移植术后他克莫司肾毒性 1 例报道及文献复习[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(35): 6881-6883. [Tang RJ, Guo XD, Xiong L. A case report and literature review of tacrolimus renal toxicity after liver transplantation[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(35): 6881-6883.] DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2012.35.044.
- 鞠卫强, 何晓顺, 王东平, 等. 西罗莫司在肝移植术后钙调素类抑制剂相关肾损病人中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(2): 112-114. [Ju WQ, He XS, Wang DP, et al. Sirolimus conversion in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-related renal insufficiency after liver transplantation[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2010, 16(2): 112-114.] DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-8118.2010.02.011.
- 中国医师协会器官移植医师分会肝移植学组, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(6): 589-597. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200513-00349.
- Ye Q, Ling S, Jiang G, et al. Sirolimus-based immunosuppression improves the prognosis of liver transplantation recipients with low TSC1/2 expression in hepatocellular carcinoma beyond the Milan Criteria[J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(10): 2533-2542. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.001.

- 13 Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(5): 633–638. DOI: 10.1002/lt.21420.
- 14 Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1): 116–125. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965.
- 15 管昊晨, 袁伟杰. 核苷(酸)类似物长期治疗对慢性乙型肝炎患者肾脏的影响及其机制探讨[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(35): 2797–2800. [Guan HC, Yuan WJ. Effect of long-term treatment with nucleos(t)ide analogues on kidney of patients with chronic hepatitis B and its mechanism[J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(35): 2797–2800.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200408-01119.
- 16 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(12): 711–736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003.
- 17 Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 672–681. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
- 18 Sripongpun P, Mannalithara A, Kwo PY, et al. Potential benefits of switching liver transplant recipients to tenofovir alafenamide prophylaxis[J]. *Clin gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 747–749. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.057.
- 19 Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(11): 2004–2010. DOI: 10.1111/jgh.14686.
- 20 Rashidi-Alavijeh J, Straub K, Achterfeld A, et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in liver transplant recipients: a single center experience[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(3): e13522. DOI: 10.1111/tid.13522.
- 21 陈积, 唐茂华, 王乡, 等. 富马酸丙酚替诺福韦与富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性[J]. *沈阳医学院学报*, 2022, 24(2): 140–142. [Chen J, Tang MH, Wang X, et al. Clinical efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate and tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Journal of Shenyang Medical College*, 2022, 24(2): 140–142.] DOI: 10.16753/j.cnki.1008-2344.2022.02.007.
- 22 陈依雨, 方楚璇, 刘滔滔, 等. 基于 openFDA 的西罗莫司和依维莫司不良反应信号挖掘与分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(6): 381–387. [Chen YY, Fang CX, Liu TT, et al. Mining and analysis of the adverse drug reactions induced by sirolimus and everolimus based on OpenFDA[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(6): 381–387.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.004.

收稿日期: 2022 年 07 月 14 日 修回日期: 2023 年 01 月 13 日  
本文编辑: 沈静怡 周璐敏