

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.030

依维莫司临床应用及治疗药物监测研究进展*

刘云霞, 宫先卫, 张 文, 郭 楠, 杨 洁[△]

(山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南 250021)

摘要:目的 分析依维莫司血药浓度监测的研究进展。方法 计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库自建库至 2021 年发表的依维莫司血药浓度监测相关文献, 总结该药的作用机制与临床应用、药物代谢动力学特点、药物浓度与有效性或药品不良反应的相关性、治疗药物监测方法与现状等。结果与结论 依维莫司可用于预防器官移植排斥反应, 治疗部分恶性肿瘤及结节性硬化症相关肿瘤。血药浓度安全范围较窄, 不同药物均可影响其药物代谢动力学参数, 以已有的血药浓度范围为指导监测患者的血药浓度并以不同测定方法校正, 采用依维莫司个体化给药方案, 可提高疗效、降低药品不良反应发生率。

关键词:依维莫司; 治疗药物监测; 药品不良反应; 色谱法; 免疫检测法

中图分类号: R969.3; R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)10-0124-04

Research Progress of Clinical Application and Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus

LIU Yunxia, GONG Xianwei, ZHANG Wen, GUO Nan, YANG Jie

(Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China 250021)

Abstract: Objective To investigate the research progress of therapeutic concentration monitoring (TDM) of everolimus. **Methods** The relevant literature on the TDM of everolimus in the PubMed, CJFD and WanFang database from the inception to 2021 was searched, the action mechanism and clinical application of everolimus, the characteristics of pharmacokinetics, the correlation between drug concentration and effectiveness or adverse drug reactions, the methods and current situation of TDM were summarized.

Results and Conclusion Everolimus can be used to prevent organ transplantation rejection and treat some malignant tumors and tuberous sclerosis-related tumors. The safe range of blood drug concentration of everolimus is narrow, and different drugs can affect its pharmacokinetic parameters. The blood drug concentration of patients was monitored through the guidance of the existing blood concentration range, and it was rectified by different measurement methods. The individualized dosage regimen of everolimus can improve the curative effect and reduce the incidence of adverse drug reactions.

Key words: everolimus; therapeutic drug monitoring; adverse drug reactions; chromatography; immunoassay

依维莫司又称 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素, 是西罗莫司(雷帕霉素, 大环内酯类抗生素)的一种半合成衍生物, 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂^[1]。与西罗莫司相比, 依维莫司因化学修饰简单而具有较好的稳定性和水溶性^[2], 但其血药浓度安全范围较窄, 个体间的药物代谢动力学差异较大, 易受其他药物或食物成分的影响, 在与其他药物联用时需进行治疗

药物监测以便调节用药剂量^[3-4]。在此, 计算机检索 PubMed, 中国期刊全文数据库、万方数据库自建库至 2021 年的相关文献, 对依维莫司临床应用及治疗药物监测(TDM)的研究进展作一简要概述。

1 作用机制及临床应用

mTOR 是丝氨酸/苏氨酸激酶, 是参与细胞新陈代谢、生长、增殖、血管生成等过程的重要物质^[5]。依维莫

*基金项目: 北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目[YWJKJHKYJJ-B20340AN]。

第一作者: 刘云霞, 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1713828692@qq.com。

[△]通信作者: 杨洁, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学与药事管理, (电子信箱)359735163@qq.com。

Using the CRIME Cohort[J]. Drugs Aging, 2017, 34(2): 135-142.

[17] BEIJER HJ, DE BLAEY CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies[J]. Pharm World Sci, 2002, 24(2): 46-54.

[18] PIRMOHAMED M, JAMES S, MEAKIN S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients[J]. BMJ, 2004, 329(7456): 15-19.

[19] STEINMAN MA, BEIZER JL, DUBEAU CE, et al. How to Use the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria - A

Guide for Patients, Clinicians, Health Systems, and Payors[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2015, 63(12): e1-e7.

[20] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会, 中华医学会老年医学分会, 中国药学会老年药专业委员会, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 2-8.

[21] 随何欢, 苏 强, 朱丽莎, 等. 某三级甲等医院 400 例新的及严重的药品不良反应分析[J]. 中国药师, 2018, 21(6): 1028-1031.

(收稿日期: 2021-09-02; 修回日期: 2021-12-16)

司的免疫调节作用机制为,在胞浆中与免疫亲和蛋白FK结合蛋白-12(FKBP-12)形成复合物并与mTOR结合,抑制后者激活。因此,通过与mTOR结合,抑制mTOR活性,使p70S6激酶磷酸化而失活,从而抑制白细胞介素(IL)-2的生成和T细胞的增殖,发挥免疫抑制作用^[6]。依维莫司抗肿瘤作用机制为,细胞内的雷帕霉素首先与FKBP-12结合形成复合物,与mTORC1结合抑制其活性,使细胞周期停滞在G₁期,并促使肿瘤细胞凋亡;有研究报道其通过Ras/MEK/ERK途径的非AKT依赖性通路,也可激活mTOR而发挥抗肿瘤作用^[7]。在内分泌耐药乳腺癌患者中还可观察到AKT异常活化或PTEN表达缺失,导致PI3K/AKT/mTOR信号通路的异常激活,从而出现异常肿瘤增殖。依维莫司能通过阻断PI3K/AKT/mTOR通路,逆转内分泌耐药,达到治疗乳腺癌的作用^[8-10]。

依维莫司已于2019年进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(简称《医保目录》),是目前唯一上市的口服mTOR抑制剂,在国际上已被批准用于治疗晚期肾细胞癌(RCC)、晚期胰腺神经内分泌肿瘤(pNET)、结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)及肾血管平滑肌脂肪瘤(TSC-AML)、绝经后雌激素受体阳性/Her2阴性晚期乳腺癌等肿瘤;此外,依维莫司还以不同商品名注册用于预防器官移植排斥反应^[11]。

2 药物代谢动力学特点

依维莫司口服给药后被机体迅速吸收,达峰时间($t_{\max}$)为1.3~1.8 h^[12]。对于稳定的肾移植患者,一次给药剂量分别为2.5 mg和1.0 mg时,峰浓度($C_{\max}$)分别为 $(45 \pm 21) \mu\text{g/L}$ 和 $(13.8 \pm 3.1) \mu\text{g/L}$,药物在体内达稳态时间为4~7 d,药物消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为18~32 h^[2]。因此,依维莫司通常的给药频次为每日2次^[13]。依维莫司主要由CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8经肠道和肝脏代谢,98%以代谢物形式经胆汁排出,仅2%以原形经尿液排出。其在血液中主要有羟基依维莫司、二羟基依维莫司、脱甲基依维莫司及开环形式的依维莫司等4种代谢产物。给药后,所有代谢产物可快速达到 $C_{\max}$, $t_{\max}$ 为1.2~2.0 h(依维莫司 $t_{\max} = 1.5 \text{ h}$)^[12]。

依维莫司是CYP3A4和p-糖蛋白(p-gp)的底物及中效抑制剂,CYP3A4抑制剂、诱导剂和p-gp的抑制剂均会影响其药物代谢动力学性质。依维莫司与强效酶抑制剂联用时,清除率降低,血药浓度增加。如与强效CYP3A4抑制剂酮康唑联用时,依维莫司的 $C_{\max}$ 由 $(15 \pm 4) \text{ ng/mL}$ 升至 $(59 \pm 13) \text{ ng/mL}$,药-时曲线下面积(AUC)由 $(90 \pm 23) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 升至 $(1324 \pm 232) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$, $t_{1/2}$ 由 $(30 \pm 4) \text{ h}$ 升至 $(56 \pm 5) \text{ h}$ ^[14]。与中度CYP3A4抑制

剂红霉素、维拉帕米和环孢素联用时,可分别使依维莫司的AUC增加4.4倍、3.5倍和2.7倍。阿托伐他汀为弱的CYP3A4抑制剂,对依维莫司的AUC无明显影响^[15]。当依维莫司与CYP3A4的强诱导性药物利福平联用时,其清除率升高,血药浓度水平降低。

一项针对42名RCC患者谷浓度($C_{\min}$)的研究结果显示,在获取的113份依维莫司血药浓度中, $C_{\min}$ 的中位值为14.1 ng/mL(2.6~91.5 ng/mL),中位随访时间为25.9个月。该研究中,14例患者的血药浓度高于中位值,8例低于中位值,证实了患者间的依维莫司血药浓度存在差异,强调有必要在未来临床试验中前瞻性地纳入依维莫司TDM^[16]。

3 药物浓度与有效性的相关性

依维莫司用于器官移植时,推荐剂量为0.75 mg/每日2次^[6]。依维莫司的 $C_{\min}$ 和AUC有较好的相关性,故 $C_{\min}$ 可作为提高临床疗效的监测依据^[2]。依维莫司在与其他免疫抑制药物(如钙调神经磷酸酶抑制剂和糖皮质激素)联用时,一般 $C_{\min}$ 应维持在3~8 ng/mL^[17-18],不使用钙调神经磷酸酶抑制剂时应维持在6~10 ng/mL^[6,12,19-22]。肝、肾和心脏移植患者的推荐 $C_{\min}$ 为3~8 ng/mL^[23]。

一般情况下,肿瘤患者依维莫司的 $C_{\min}$ 是器官移植患者的5~10倍^[20]。有研究报道,依维莫司的血药浓度与抗肿瘤作用直接相关^[20,22]。依维莫司用于治疗晚期RCC、晚期pNET、TSC-AML时药品说明书中的推荐剂量为10 mg/每日1次,使用依维莫司治疗且 $C_{\min}$ 为10~35 ng/mL的pNET患者与 $C_{\min}$ 为0~10 ng/mL的患者比较,前者的无进展生存期(PFS)更长。DEPPENWEILER等^[20]的研究显示,对于接受依维莫司治疗的乳腺癌(22例)、肾癌(10例)和神经内分泌瘤(2例)患者依维莫司 $C_{\min}$ 为11.9~26.3 ng/mL可延长PFS并降低毒性风险^[20]。

治疗结节性硬化症相关的SEGA时,依维莫司初始剂量随着患者体表面积(BSA)的不同而有所差异。BSA为0.5~1.2 m²,1.3~2.1 m², $\geq 2.2 \text{ m}^2$ 时,初始剂量分别为2.5,5.0,7.5 mg/d,建议依维莫司 $C_{\min}$ 应控制在5~15 ng/mL^[19]。如果 $C_{\min} < 5 \text{ ng/mL}$,或 $> 15 \text{ ng/mL}$,按2.5 mg的幅度增加或降低日剂量。

4 药物浓度与不良事件的关联性

依维莫司报告的主要不良事件有口腔炎、皮疹、乏力、腹泻、食欲下降、恶心、非感染性肺炎、高血糖、高脂血症、贫血等。其中严重不良事件(≥ 3 级)包括高血糖症、口腔炎、贫血和腹泻^[24-27]。一项针对动物和人类的研究亦表明,依维莫司的免疫抑制作用及不良事件发生的严重程度与其血药浓度有关^[1]。VAN GELDER等^[23]的研究结果显示,依维莫司 $C_{\min} < 3 \text{ ng/mL}$,3.5~

7.7 ng/mL, ≥ 7.8 ng/mL时, 分别有32%, 14%~19%, 9%的患者发生急性排斥反应。

NOGUCHI等^[21]的研究表明, 日本患者肺不良事件的发生风险与依维莫司血药浓度相关, COX回归和Kaplan-Meier分析结果显示, $C_{\min} > 30$ ng/mL时肺不良事件发生率明显高于 $C_{\min}$ 为10~30 ng/mL和 < 10 ng/mL时。RAVAUD等^[22]的研究报道了依维莫司 $C_{\min}$ 升高与严重不良事件发生相关^[22], 依维莫司血药浓度中位值为15.3 ng/mL及 > 15.3 ng/mL的患者中, 分别发生所有级别的不良事件3例(60.00%)及5例(100.00%), 其中3级或4级不良事件分别有2例(40.00%)及3例(60.00%)。

DEPPENWEILER等^[20]的研究发现, 依维莫司 $C_{\min} > 26.3$ ng/mL时, 毒性风险增加4倍[$HR = 4.12$, 95%CI(1.48, 11.5), $P = 0.007$], 依维莫司 $C_{\min} < 11.9$ ng/mL时, 疾病进展风险增加3倍[$HR = 3.2$, 95%CI(1.33, 7.81), $P = 0.001$]。故有必要在使用依维莫司时进行治疗药物监测, 以保证其 $C_{\min}$ 在安全范围内^[19]。此外, 据报道依维莫司血药浓度受药物相互作用的影响^[28], 在部分联合用药情况下, 依维莫司TDM在预测不良事件的发生方面具有必要性。

5 血药浓度监测方法与现状

依维莫司血药浓度测定常用方法是高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法、乳胶凝集浊度免疫分析(LTIA)法或电化学发光免疫分析(ECLIA)法、化学发光磁性微粒免疫分析(CMIA)法、高度特异性的微球系统(QMS)。然而, 采用LTIA测定的依维莫司血药浓度低于HPLC-MS/MS, 可能比真实浓度低1.7 ng/mL^[6,29]; 而采用ECLIA测定的依维莫司浓度高于HPLC-MS/MS^[30-31]。CAPONE等^[32]对85例患者的血液样本分别用2种方法测定依维莫司血药浓度, Passing-Bablok回归分析表明, 尽管2种技术得到的结果显著相关, 但CMIA与QMS测定的依维莫司血药浓度均受系统误差和比例误差的影响。因此, 依维莫司血药浓度监测最常用的方法仍是HPLC-MS/MS法。该方法虽复杂, 但一旦建立, 操作简单、快速、测定时间较短, 所需血液样本量少(100 μ L), 灵敏度高(定量限0.25 ng/mL), 检测能力、选择性、精密度和准确性高。故指南建议HPLC-MS/MS法为测定依维莫司血药浓度的首选方法^[6,33]及“金标准”^[34]。

免疫检测法所需专业技术少, 一些实验室使用其代替色谱法, 但免疫检测法结果显示与依维莫司代谢物存在交叉反应性, 且与单一代谢物的交叉反应结果也有所不同。这些问题的存在, 导致在实验室使用不同免疫检测法测定依维莫司血药浓度时, 结果缺乏一致

性^[23]。同时, 以“everolimus”“TDM”为检索词从PubMed数据库中检出近5年的20余篇文献可看出, 依维莫司TDM方法主要有免疫检测法和色谱法, 但免疫检测法具有交叉免疫性, 故仍需采用色谱法进行标准化。以“依维莫司”“血药浓度监测”为检索词从中国期刊全文数据库、万方数据库中检出近10年的文献仅3篇。其原因可能是, 首先, 国内大多采用HPLC-MS/MS法进行TDM, 需要较高的专业水平, 很多医疗机构无法进行; 其次, 临床患者在使用依维莫司时因其治疗窗窄, 可能会出现严重药品不良反应, 由于无法常规开展治疗药物监测, 临床医师会考虑换药, 造成对依维莫司的临床应用和相关研究较少。

6 展望

依维莫司作为目前唯一已上市的口服mTOR抑制剂, 在预防器官移植排斥反应、治疗各种类型的肿瘤和结节性硬化症相关肿瘤方面的应用越来越广泛, 具有较好的发展前景。但其血药浓度范围较窄, 易引起药物代谢动力学参数的改变, 从而导致严重药品不良反应。本研究结果显示, 无论是在临床试验中前瞻性地纳入血药浓度监测, 还是在实际治疗中进行常规血药浓度监测, 均对提升依维莫司的治疗效果、降低毒副作用具有重要意义。但现在受患者自身、监测方法和药学服务能力等因素影响, 仅能参考有限的文献初步确定出依维莫司 $C_{\min}$ 与毒性和疗效相关的范围, 未能准确得出具体的血药浓度值指导临床用药。在真实世界中加强研究监测, 得到更多、更新的量效数据, 可为依维莫司的使用提供参考。

参考文献

- [1] ZWART TC, MOES DJAR, VAN DER BOOG PJM, et al. Model-Informed Precision Dosing of Everolimus: External Validation in Adult Renal Transplant Recipients[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(2): 191-203.
- [2] 刘丽, 王华光. 依维莫司在器官移植领域的临床应用[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 3-6.
- [3] FALKOWSKI S, WOILLARD JB. Therapeutic drug monitoring of everolimus in oncology: evidences and perspectives[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(5): 568-574.
- [4] STROBBE G, PANNIER D, SAKJI I, et al. Advantages of everolimus therapeutic drug monitoring in oncology when drug-drug interaction is suspected: a case report[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(7): 1743-1749.
- [5] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL MN. TOR signaling in growth and metabolism[J]. Cell, 2006, 124(3): 471-484.
- [6] SHIPKOVA M, HESSELINK DA, HOLT DW, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A consensus Report[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(2): 143-169.
- [7] GILLS JJ, DENNIS PA. Perifosine: update on a novel Akt inhib-

- itor[J]. *Curr Oncol Rep*, 2009, 11(2): 102 – 110.
- [8] YAMNIK RL, HOLZ MK. mTOR / S6K1 and MAPK / RSK signaling pathways coordinately regulate estrogen receptor alpha serine 167 phosphorylation[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(1): 124 – 128.
- [9] EFEYAN A, SABATINI DM. mTOR and cancer: many loops in one pathway[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 169 – 176.
- [10] LIU CY, WU CY, PETROSSIAN K, et al. Treatment for the endocrine resistant breast cancer: current options and future perspectives[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 172: 166 – 175.
- [11] LEBWOHL D, ANAK O, SAHMOUD T, et al. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of diseases[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2013, 1291: 14 – 32.
- [12] KIRCHNER GI, MEIER – WIEDENBACH I, MANNS MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43: 83 – 95.
- [13] SÁNCHEZ – FRUCTUOSO AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(6): 807 – 819.
- [14] KOVARIK JM, BEYER D, BIZOT MN, et al. Blood concentrations of everolimus are markedly increased by ketoconazole[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(5): 514 – 518.
- [15] KOVARIK JM, HARTMANN S, HUBERT M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of HMG – CoA reductase inhibitors when coadministered with everolimus[J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(2): 222 – 228.
- [16] THIERY – VUILLEMIN A, MOUILLET G, NGUYEN TAN HON T, et al. Impact of everolimus blood concentration on its anti – cancer activity in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(5): 999 – 1007.
- [17] MAHALATI K, KAHAN BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(8): 573 – 585.
- [18] MABASA VH, ENSOM MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(5): 666 – 676.
- [19] KRUEGER DA, CARE MM, HOLLAND K, et al. Everolimus for subependymal giant – cell astrocytomas in tuberous sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1801 – 1811.
- [20] DEPPENWEILER M, FALKOWSKIS, SAINT – MARCOUX F, et al. Towards therapeutic drug monitoring of everolimus in cancer? Results of an exploratory study of exposure – effect relationship[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 138 – 144.
- [21] NOGUCHI S, SHINOHARA N, ITO T, et al. Relationship between Pulmonary Adverse Events and Everolimus Exposure in Japanese and Non – Japanese Patients: A Meta – Analysis of Oncology Trials[J]. *Oncology*, 2017, 92(5): 243 – 254.
- [22] RAVAUD A, URVA SR, GROSCH K, et al. Relationship between everolimus exposure and safety and efficacy: meta – analysis of clinical trials in oncology[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(3): 486 – 495.
- [23] VAN GELDER T, FISCHER L, SHIHAB F, et al. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2017, 31(3): 151 – 157.
- [24] YAO JC, FAZIO N, SINGH S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non – functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT – 4): a randomised, placebo – controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 968 – 977.
- [25] YAO JC, SHAH MH, ITO T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 514 – 523.
- [26] CULP SH, WOOD CG. Words of wisdom. Re: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double – blind, randomized, placebo – controlled phase III trial [J]. *Eur Urol*, 2009, 55(6): 1484 – 1485.
- [27] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone – receptor – positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520 – 529.
- [28] GRABOWSKY JA. Drug interactions and the pharmacist: focus on everolimus [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(7/8): 1055 – 1063.
- [29] MORI K, KIMURA S, MATSUI M, et al. Latex – enhanced turbidimetric immunoassay for everolimus in whole blood using the Nanopia TDM everolimus assay with the JCA – BM6010 automatic analyzer[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(5): 677 – 680.
- [30] SHIPKOVA M, RAPP S, RIGO – BONNIN R, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: Comparability of Concentrations Determined by 2 Immunoassays and a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method [J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(2): 102 – 108.
- [31] VERSTRAETE AG, RIGO – BONNIN R, WALLEMACQ P, et al. Multicenter Evaluation of a New Electrochemiluminescence Immunoassay for Everolimus concentrations in Whole Blood[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 59 – 68.
- [32] CAPONE D, CATALDI M, GUIDA B, et al. Comparison of the everolimus concentrations measured in whole blood with everolimus QMS or sirolimus CMIA [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(4): 275 – 280.
- [33] SEGER C, SHIPKOVA M, CHRISTIANS U, et al. Assuring the Proper Analytical Performance of Measurement Procedures for Immunosuppressive Drug Concentrations in Clinical Practice: Recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(2): 170 – 189.
- [34] DINÉIA PEREZ J, SANCHESARAGÃO D, APARECIDA RONCHI F, et al. Simultaneous Determination of Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus, and Cyclosporine – A by Mass Spectrometry[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(5): 1402 – 1408.

(收稿日期: 2021 – 09 – 03; 修回日期: 2021 – 12 – 15)